



**Universitat**  
de les Illes Balears

**TESIS DOCTORAL**  
**2015**

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA  
METICILINA EN EL HOSPITAL SON LLÀTZER  
(2003-2012): INCIDENCIA, COLONIZACIÓN Y  
SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA**

**Antonio Pareja Bezares**



**Universitat**  
de les Illes Balears

**TESIS DOCTORAL**  
**2015**

**Programa de Doctorado en Ciencias Médicas**  
**Básicas**

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA  
METICILINA EN EL HOSPITAL SON LLÀTZER  
(2003-2012): INCIDENCIA, COLONIZACIÓN Y  
SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA**

**Antonio Pareja Bezares**

**Directora: Dra. Pilar Roca Salom**

**Director: Dr. Antoni Payeras Cifre**

**Doctor por la Universitat de les Illes Balears**



**Universitat de les  
Illes Balears**

Dra. Pilar Roca Salom, Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular del Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud de la Universitat de les Illes Balears

Dr. Antoni Payeras Cifre, Médico Especialista en Medicina Interna y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Son Llàtzer

DECLARAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en el Hospital Son Llàtzer (2003-2012): Incidencia, colonización y sensibilidad antibiótica, presentada por Antonio Pareja Bezares para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo nuestra supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmamos este documento.

Dra. Pilar Roca Salom

Dr. Antoni Payeras Cifre

Palma de Mallorca, 27 de Agosto de 2015

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Estudiar la evolución temporal de la incidencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA), aspectos epidemiológicos de la relación muestra clínica-colonización y resistencia antibiótica.

**METODOLOGÍA:** Casos incidentes de MRSA en Hospital Son Llàtzer de Palma en 10 años (Enero 2003 a Diciembre 2012). Dos tipos de estudios, uno ecológico de evolución temporal y otro descriptivo transversal. Principales variables: muestra clínica donde se aisló MRSA, colonización nasal y/o cutánea, resistencia a antibióticos para muestra clínica-colonización. Se utilizaron métodos de análisis clásicos de series temporales (tendencia, estacionalidad, componentes cíclicos y variaciones irregulares) además de los modelos de Poisson. Se hizo análisis estadístico univariante, bivariante y multivariante.

**RESULTADOS:** 691 casos estudiados, 688 con muestra clínica. Media de edad 68,2 años (IC<sub>95%</sub>=66,8-69,6), 417 hombres (60,3%). 30% diagnosticados en Urgencias y 9% en UCI. Media anual de casos 69 (IC<sub>95%</sub>=61,8–76,4) con tendencia anual global ascendente. Media mensual de casos 5,75 (IC<sub>95%</sub>=5,27–6,23) con tendencia mensual global ligeramente ascendente. Canales endémicos mostraron que en 2 meses de 2013 se estuvo en situación epidémica y durante 2014 se permaneció en situación epidemiológica de seguridad. MRSA en muestras de herida 46,7% y respiratorias 30,6%. El 53,5% presentaban colonización nasal y 38,4% cutánea. A nivel bivariante, las muestras de heridas y respiratorias se asociaron a colonización nasal. Muestras de orina se asociaron a colonización cutánea. A nivel multivariante, las variables que mejor explicaban la presencia de MRSA en muestras de herida fueron ser hombre, mayor de 65 años y presentar colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea. La mayoría de antibióticos testados presentan niveles de resistencia por debajo de lo que dice la bibliografía, excepto Quinolonas con niveles muy elevados.

**CONCLUSIONES:** La evolución temporal de los casos incidentes de MRSA fue aleatoria. No se encontró estacionalidad ni componente cíclico. MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal. La mayoría de antibióticos testados presentaban porcentajes de resistencia inferiores a lo publicado en la literatura.

## PALABRAS CLAVE

*Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina, MRSA, serie temporal, casos incidentes, canales endémicos, muestras heridas, muestras respiratorias, muestras urinarias, colonización nasal, colonización cutánea, resistencia antibiótica.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** Examine the temporal evolution of the incidence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), epidemiological aspects of the relationship clinical sample-colonization and antibiotic resistance.

**METHODS:** MRSA incident cases at Son Llàtzer Hospital in Palma during 10 years (January 2003 to December 2012). Two types of studies: an ecological of temporal evolution and a transversal descriptive one. Principal variables: clinical sample where MRSA were isolated, nares or/and cutaneous colonization, and resistance to antibiotics for clinical sample-colonization. Methods of classical analyses of times-series were used (tendency, seasonality, cyclical components and irregular variations) as well as the Poisson models. Univariate, bivariate and multivariate statistical analyses were undertaken.

**RESULTS:** 691 cases were studied, 688 with clinical samples. Mean age was 68.2 years (CI<sub>95%</sub>=66.8–69.6), 417 men (60.3%). 30% diagnosed in Emergencies and 9% in ICU. Annual mean of cases 69 (CI<sub>95%</sub>=61.8–76.4) with an ascendant global annual tendency. Monthly mean of cases 5.75 (CI<sub>95%</sub>=5.27–6.23) with a slightly ascendant global monthly tendency. The endemic channels documented that there was an epidemic situation for 2 months in 2013 and during 2014 it remained in a security epidemiological situation. MRSA isolated in samples from wounds 46.7% and in respiratory 30.6%. They had nares colonization 53.5% and 38.4% cutaneous. At the bivariate level, wounds and respiratory samples were associated to nares colonization. Urine samples were associated to cutaneous colonization. At the multivariate level, the variables that better explained the presence of MRSA in wound samples were to be men, over 65 years old and have nares colonization. For MRSA in respiratory samples were to be men over 65 years old and nares colonization. For MRSA in urine samples, to be over 65 years old and have cutaneous colonization. Most of the antibiotics tested featured lower degrees of resistance than those stated in literature, except Quinolones whose levels were high.

**CONCLUSIONS:** The temporal evolution of the MRSA incident cases was aleatory. Neither a season nor a cyclic component was observed. MRSA was mainly isolated in wound and respiratory samples. Nares colonization was the most frequent. Most of the antibiotics tested have shown lower resistance percentage than published in the literature.

## KEY WORDS

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, times-series, incident cases, endemic channels, wounds samples, respiratory samples, urine samples, nares colonization, cutaneous colonization, antibiotic resistance.

***La cuestión sería combatir las causas y  
no conformarse con tener éxito en suprimir efectos.***

**Dr. Ernesto Guevara de la Serna**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, Dra. Pilar Roca Salom y Dr. Antoni Payeras Cifre, por estar siempre ahí y por esa dosis de estímulo que me habéis administrado en infusión continua.

A María Luisa porque sin ti no habría llegado hasta aquí, esta tesis también es tuya

A Marta Torán, colega en la Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones y desde hace 12 años compartimos Vigilancia, Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a los Cuidados de la Salud en el Hospital de Son Llàtzer.

A Antonia Julia y Yolanda Lladó por su ayuda en la revisión de casos además de ser colegas en la Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones en diferentes periodos.

A Elena Pastor y al personal de Bibliosalut por su gran ayuda en la obtención de una buena parte del material bibliográfico.

A Josep Mateu por su inestimable colaboración estadística al estudiar los modelos de las series temporales.

A todo el Personal del Laboratorio de Microbiología del Hospital de Son Llàtzer, así en mayúsculas, porque la información aportada ha sido fundamental para esta tesis, pero lo que es más importante ha sido fundamental para la Vigilancia, Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a los Cuidados de la Salud de los pacientes de nuestro Hospital.

A Isabel Oliver, de la Secretaría del Doctorado, en una primera fase y a Dolors Panadés, de la Escuela de Doctorado de la UIB, estos últimos años por la ayuda administrativa que me han brindado y siempre con la mejor disposición.

A todas y todos muchísimas gracias.

*Para María Luisa,  
por todo lo vivido y lo que nos queda por vivir*

*Para mis padres y hermana,  
por todo el cariño que siempre me habéis dado*



## **ÍNDICE DE MATERIAS**

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	1
1.2. <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina .....	7
1.3. Vías de transmisión de <i>Staphylococcus aureus</i> y MRSA .....	14
1.4. Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> y MRSA.....	21
1.5. Resistencia Antibiótica en <i>Staphylococcus aureus</i> y MRSA.....	24
1.5.1. Antibióticos Antiestafilocócicos.....	26
1.6. Estrategia de control de infección de <i>Staphylococcus aureus</i> y MRSA... 33	
1.6.1. Prevención de MRSA mediante la gestión de antibióticos .....	34
1.6.2. Identificación de portadores mediante cribado y aislamiento.....	35
1.6.3. Eliminación de reservorios mediante descolonización del paciente..	36
1.6.4. Prevención mediante higiene de manos y precauciones de contacto	
.....	37
2. OBJETIVOS.....	39
2.1. Objetivo General 1º .....	39
2.1.1. Objetivos Específicos 1º.....	39
2.2. Objetivo General 2º .....	40
2.2.1. Objetivos Específicos 2º .....	40
2.3. Objetivo General 3º .....	41
2.3.1. Objetivos Específicos 3º .....	41
3. METODOLOGÍA.....	43
3.1. Ámbito, Organización y Estructura.....	43
3.2. Tipo de Estudio .....	44
3.3. Población de Estudio .....	45

3.4. Variables de Estudio .....	45
3.5. Aspectos Microbiológicos.....	49
3.6. Aspectos Estadísticos .....	57
3.7. Aspectos Éticos/Legales .....	60
4. RESULTADOS .....	62
4.1. Descripción General de la Población Estudiada .....	62
4.2. Resultados Primer Objetivo General.....	65
4.3. Resultados Segundo Objetivo General.....	85
4.4. Resultados Tercer Objetivo General.....	98
5. DISCUSIÓN.....	132
5.1. Discusión Características Generales de la Población Estudiada .....	132
5.2. Discusión Primer Objetivo General.....	134
5.3. Discusión Segundo Objetivo General .....	140
5.4. Resultados Tercer Objetivo General.....	144
6. CONCLUSIONES.....	159
7. BIBLIOGRAFÍA.....	162
8. ANEXO 1 .....	201

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Staphylococcus aureus</i> fotografía microscópica. ....	1
Figura 2. Tinción de Gram de <i>Staphylococcus aureus</i> de exudado purulento. ....	2
Figura 3. <i>Staphylococcus aureus</i> en placa de agar sangre.....	3
Figura 4. Diferentes infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	4
Figura 5. MRSA, imagen de microscopio electrónico de barrido.....	8
Figura 6. Prevalencia mundial por países. ....	10
Figura 7. Porcentaje de aislamientos invasivos de MRSA según países.....	11
Figura 8. Ciclo dinámico de transmisión de MRSA. ....	15
Figura 9. Posibles vías de transmisión de MRSA desde un paciente colonizado (PCT) a un paciente no colonizado (PTnC) incluyendo el personal sanitario (PS) y el medio ambiente (MA). ....	17
Figura 10. Cinco pasos secuenciales para transmisión cruzada de patógenos asociados a cuidados de salud. Ejemplo, MRSA vía manos del personal sanitario. ....	20
Figura 11. Tasa de portadores de <i>Staphylococcus aureus</i> según localización corporal en adultos.....	22
Figura 12. Prueba de la Catalasa.....	50
Figura 13. PASTOREX® STAPH-PLUS.....	50
Figura 14. PASTOREX® STAPH-PLUS. Aglutinación.....	51
Figura 15. Sistema Automático VITEK®. ....	51
Figura 16. Tarjeta ID-GPC de VITEK®.....	52
Figura 17. Galería ID32 STAPH®. ....	53
Figura 18. Tarjeta AST-P 626 de VITEK®.....	53
Figura 19. Medio cromogénico chromID®MRSA. ....	55
Figura 20. Slidex®MRSA Detection. ....	56
Figura 21. Ejemplo de Canal Endémico. ....	59
Figura 22. Distribución por Sexo. Casos Incidentes de MRSA. ....	62
Figura 23. Pirámide Poblacional. Casos Incidentes de MRSA.....	63
Figura 24. Lugar del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.....	64
Figura 25. Área de Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.. ....	65
Figura 26. Evolución Anual y Tendencia. Años 2003-2012.....	66
Figura 27. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2003. ....	68

Figura 28. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2004. ....	68
Figura 29. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2005. ....	69
Figura 30. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2006. ....	69
Figura 31. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2007. ....	70
Figura 32. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2008. ....	70
Figura 33. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2009. ....	71
Figura 34. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2010. ....	71
Figura 35. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2011. ....	72
Figura 36. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2012. ....	72
Figura 37. Evolución Mensual y Tendencia. Años 2003-2012. ....	73
Figura 38. Evolución y Tendencia. Meses Enero. Años 2003-2012.....	75
Figura 39. Evolución y Tendencia. Meses Febrero. Años 2003-2012.....	76
Figura 40. Evolución y Tendencia. Meses Marzo. Años 2003-2012. ....	76
Figura 41. Evolución y Tendencia. Meses Abril. Años 2003-2012. ....	77
Figura 42. Evolución y Tendencia. Meses Mayo. Años 2003-2012.....	77
Figura 43. Evolución y Tendencia. Meses Junio. Años 2003-2012.....	78
Figura 44. Evolución y Tendencia. Meses Julio. Años 2003-2015.....	78
Figura 45. Evolución y Tendencia. Meses Agosto. Años 2003-2012. ....	79
Figura 46. Evolución y Tendencia. Meses Septiembre. Años 2003-2012.....	79
Figura 47. Evolución y Tendencia. Meses Octubre. Años 2003-2012.....	80
Figura 48. Evolución y Tendencia. Meses Noviembre. Años 2003-2012.....	80
Figura 49. Evolución y Tendencia. Meses Diciembre. Años 2003-2012. ....	81
Figura 50. Variaciones Intermensuales. Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza 95%. ....	81
Figura 51. Canal Endémico para 2003-2012. Casos MRSA Observados 2013. 83	
Figura 52. Índice Epidémico para 2013. ....	83
Figura 53. Canal Endémico para 2003-2013. Casos MRSA Observados 2014. 84	
Figura 54. Índice Epidémico para 2014. ....	84
Figura 55. Tipos de Muestras. ....	85
Figura 56. Distribución de Muestra Clínica y Sexo.....	86
Figura 57. Distribución de la Colonización Nasal. ....	88
Figura 58. Distribución de la Colonización Cutánea.....	89
Figura 59. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea.....	90

Figura 60. Distribución de la Colonización Nasal y Sexo. ....	91
Figura 61. Distribución de la Colonización Cutánea y Sexo.....	92
Figura 62. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea y Sexo.....	93
Figura 63. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal. ....	95
Figura 64. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Cutánea.....	96
Figura 65. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal y Cutánea.....	97
Figura 66. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CLINDAMICINA.....	99
Figura 67. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ERITROMICINA... ..	100
Figura 68. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para RIFAMPICINA.....	101
Figura 69. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TEICOPLANINA. .	102
Figura 70. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TETRACICLINA... ..	103
Figura 71. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Muestra Clínica.....	104
Figura 72. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para VANCOMICINA. .	105
Figura 73. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CIPROFLOXACINO. .....	106
Figura 74. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LEVOFLOXACINO. .....	107
Figura 75. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para NORFLOXACINO.	108
Figura 76. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para GENTAMICINA....	109
Figura 77. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TOBRAMICINA....	110
Figura 78. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Muestra Clínica.....	111
Figura 79. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Muestra Clínica.....	112
Figura 80. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para NITROFURANTOÍNA. .....	113
Figura 81. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para FOSFOMICINA....	114
Figura 82. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LINEZOLID. ....	115
Figura 83. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA.....	116
Figura 84. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TIGECICLINA. ....	117

Figura 85. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Colonización.....	118
Figura 86. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Colonización.....	119
Figura 87. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Colonización.....	120
Figura 88. CLINDAMICINA Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.....	122
Figura 89. ERITROMICINA Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.....	122
Figura 90. CIPROFLOXACINO Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.....	123
Figura 91. LEVOFLOXACINO Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Resistencia.....	123
Figura 92. GENTAMICINA. Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.....	124
Figura 93. TOBRAMICINA Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.....	124
Figura 94. Distribución del Tipo de MRSA según Patrón de Antibiograma.....	125
Figura 95. Distribución del Tipo de MRSA según Sexo.....	126
Figura 96. Distribución del Tipo de MRSA según Edad Agrupada.....	127
Figura 97. Distribución del Tipo de MRSA según Muestra Clínica.....	129
Figura 98. Distribución del Tipo de MRSA según Localización de la Colonización.....	130

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales toxinas y componentes tóxicos producidos por <i>Staphylococcus aureus</i> y su actividad.....	7
Tabla 2. Principales características diferenciadoras entre MRSA-AH y MRSA-AC.....	13
Tabla 3. Variables estudiadas, definición operativa y categorías de clasificación. ....	45
Tabla 4. Lugar del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA. ....	63
Tabla 5. Servicio del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA. ....	64
Tabla 6. Área del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.....	65
Tabla 7. Variaciones Intermensuales. Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza 95%. ....	82
Tabla 8. Tipos de Muestras. ....	85
Tabla 9. Distribución de Muestra Clínica y Sexo.....	86
Tabla 10. Distribución Agregada Global del Tipo de Muestra Clínica y la Edad. ....	87
Tabla 11. Distribución Desagregada, dos a dos, del Tipo de Muestra Clínica y la Edad. ....	87
Tabla 12. Distribución de la Colonización Nasal. ....	88
Tabla 13. Distribución de la Colonización Cutánea.....	89
Tabla 14. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea.....	90
Tabla 15. Distribución de la Colonización Nasal según Sexo. ....	91
Tabla 16. Distribución e la Colonización Cutánea según Sexo.....	92
Tabla 17. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea según Sexo.....	93
Tabla 18. Distribución de la Localización de la Colonización y la Edad.....	94
Tabla 19. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal. ....	95
Tabla 20. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Cutánea.....	96
Tabla 21. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal y Cutánea.....	97
Tabla 22. Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Herida. ....	98
Tabla 23. Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Respiratoria.....	98
Tabla 24. Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Orina. ....	98

Tabla 25. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CLINDAMICINA. ....	99
Tabla 26. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ERITROMICINA....	100
Tabla 27. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para RIFAMPICINA.....	101
Tabla 28. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TEICOPLANINA....	102
Tabla 29. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TETRACICLINA....	103
Tabla 30. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Muestra Clínica.....	104
Tabla 31. Distribución y Resistencia para VANCOMICINA.....	105
Tabla 32. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CIPROFLOXACINO. .....	106
Tabla 33. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LEVOFLOXACINO. .....	107
Tabla 34. Distribución y Sensibilidad para NORFLOXACINO.....	108
Tabla 35. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para GENTAMICINA. ....	109
Tabla 36. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TOBRAMICINA. ....	110
Tabla 37. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Muestra Clínica.....	111
Tabla 38. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Muestra Clínica.....	112
Tabla 39. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para NITROFURANTOÍNA. .....	113
Tabla 40. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para FOSFOMICINA. ....	114
Tabla 41. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LINEZOLID. ....	115
Tabla 42. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA.....	116
Tabla 43. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TIGECICLINA. ....	117
Tabla 44. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Colonización.....	118
Tabla 45. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Colonización.....	119
Tabla 46. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Colonización.....	120



Tabla 47. Porcentaje de Resistencia y Evolución Anual en 6 Antibióticos Seleccionados. ....	121
Tabla 48. Distribución del Tipo de MRSA según Patrón de Antibiograma. ....	125
Tabla 49. Distribución del Tipo de MRSA según Sexo. ....	126
Tabla 50. Distribución del Tipo de MRSA según Edad Agrupada. ....	127
Tabla 51. Distribución del Tipo de MRSA según Edad. ....	128
Tabla 52. Distribución del Tipo de MRSA según Muestra Clínica. ....	129
Tabla 53. Distribución del Tipo de MRSA según Localización de la Colonización. .....	130

## ÍNDICE DE AREVIATURAS

<b>°C</b>	Grados Centígrados
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>β-LEA</b>	Beta Lactamasas de Espectro Ampliado
<b>β-LEE</b>	Beta Lactamasas de Espectro Extendido
<b>CMI</b>	Concentración Mínima Inhibitoria
<b>DE</b>	Desviación Estándar
<b>DNAsa</b>	Desoxirribonucleasa
<b>EARSS</b>	European Antimicrobial Resistance Surveillance
<b>EMRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina cepa Epidémica
<b>EUCAST</b>	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de Hidrógeno
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IPER</b>	Infecciones de la Piel y Estructuras Relacionadas
<b>LdM</b>	Laboratorio de Microbiología
<b>LPV</b>	Leucocidina Pantón-Valentine
<b>ml</b>	Mililitros
<b>mm</b>	Milímetros
<b>MoMrC</b>	Microorganismos Multirresistentes Centinelas
<b>MR</b>	Multirresistentes
<b>MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina
<b>MRSA-AC</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina Asociado a la

## Comunidad

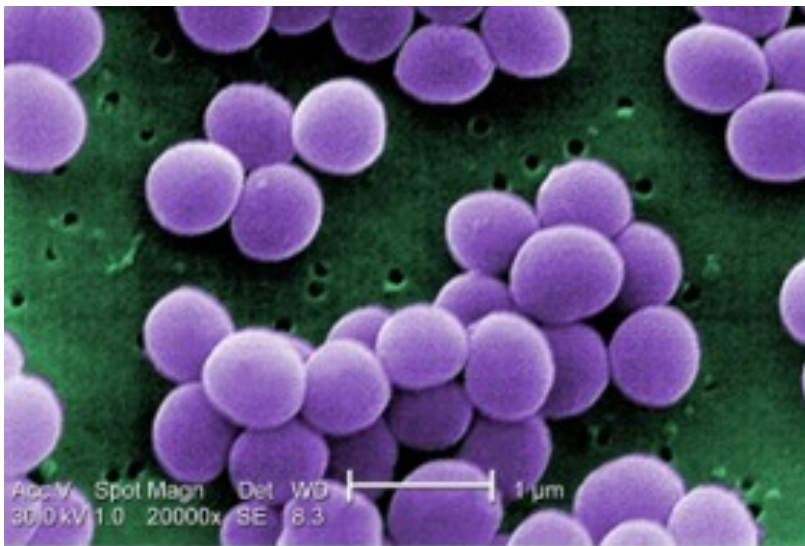
<b>MRSA-AG</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina Asociado al Ganado
<b>MRSA-AH</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la Meticilina Asociado al Hospital
<b>MSSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a la Meticilina
<b>NNIS</b>	National Nosocomial Infection Surveillance System
<b>OR</b>	Razón de Odds
<b>PBP</b>	Penicillin Binding Protein
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>SCC</b>	Staphylococcal Chromosomal Cassette
<b>SNAMoMr</b>	Sistema de Notificación Automática de Microorganismos Multirresistentes
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UECI</b>	Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones
<b>VISA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> con Resistencia Intermedia a la Vancomicina
<b>VRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> con Resistencia Completa a la Vancomicina
<b>µg</b>	Microgramos

## **INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* pertenece al género *Staphylococcus* de la familia *Staphylococcaceae* (anteriormente incluida en la familia de *Micrococcaceae*). Fue descrito por primera vez en 1883 por el cirujano escocés Sir Alexander Ogston en pus de un absceso quirúrgico<sup>1</sup>. Introdujo el nombre "*Staphylococcus*" (del griego staphyle 'en racimo de uvas') para describir "micrococos" responsables de la inflamación y supuración (Figura 1). Pasteur describió pequeñas bacterias esféricas aisladas de pus en forúnculos y lesiones osteomielíticas y consideró que dichas bacterias eran patógenas<sup>2</sup>.



© CDC / Matthew J. Arduino, DRPH

Figura 1. *Staphylococcus aureus* fotografía microscópica.

El género *Staphylococcus* consta de más de 40 especies y subespecies, de las cuales 16 se encuentran en los seres humanos<sup>3</sup>. Sólo unas pocas son patógenas en ausencia de condiciones de predisposición del huésped, tales como inmunosupresión o presencia de un cuerpo extraño. Las más virulentas incluyen *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus lugdunensis* en los seres humanos. Aunque *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus epidermidis*

son frecuentemente responsables de infecciones del tracto urinario e infecciones relacionadas con dispositivos vasculares, respectivamente, producen patología menos severa que *Staphylococcus aureus*<sup>4</sup>.

*Staphylococcus aureus* es parte de la flora bacteriana habitual de los seres humanos y también se puede encontrar en otros mamíferos, así como en aves<sup>5</sup>. Se sabe, a través de registros históricos, que esta bacteria ha sido una causa importante de infecciones en los seres humanos. Incluso en momias egipcias se ha visto que tienen alteraciones patológicas compatibles con osteomielitis estafilocócica<sup>6</sup>. Este microorganismo tiene la capacidad excepcional de transformarse y estar un paso por delante de las novedades terapéuticas.

*Staphylococcus aureus* sigue siendo una gran amenaza para la salud humana. Históricamente, *Staphylococcus aureus* fue sin duda un patógeno significativo antes del desarrollo de los antibióticos. Por ejemplo, en el siglo pasado, *Staphylococcus aureus* fue una causa de muerte importante en la pandemia de gripe de 1918, entre los que desarrollaron neumonía bacteriana secundaria<sup>7</sup>.

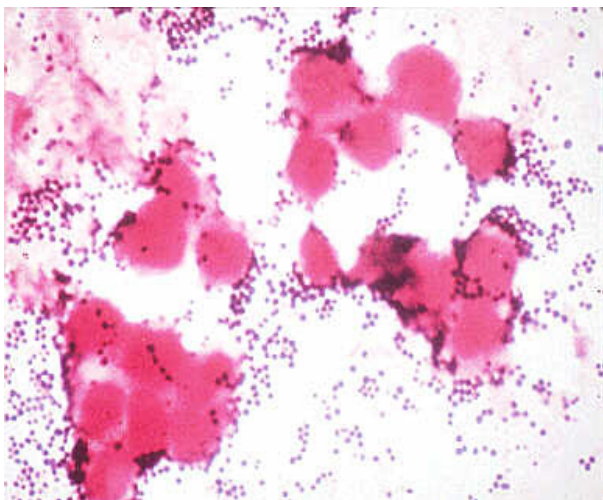


Figura 2. Tinción de Gram de *Staphylococcus aureus* de exudado purulento.  
Tomada de Todar K. (2005). Textbook of Bacteriology. <http://www.textbookofbacteriology.net>  
(Acceso Mayo, 2015)

Los estafilococos son bacterias esféricas Gram-positivas, inmóviles, no formadoras de esporas, catalasa positivos y tienen una fina cápsula (Figura 2). Crecen en clusters o racimos porque las células se dividen sucesivamente en tres planos perpendiculares con las células hermanas que permanecen unidas

entre sí después de cada división sucesiva. Dado que el punto exacto de unión de las células hermanas puede no ser dentro del plano de la división y las células puede cambiar de posición ligeramente, mientras que permanecen unidas, el resultado es la formación de un clúster irregular de células<sup>4,8</sup>.

*Staphylococcus aureus* crece fácilmente en la mayoría de los medios bacteriológicos bajo condiciones aeróbicas facultativas. Crece más rápidamente a 37°C, aunque sobrevive y se multiplica a temperaturas entre 10°C y 45°C. Las colonias en medios de cultivo sólidos son redondas, abultadas y brillantes (Figura 3). *Staphylococcus aureus* suele formar colonias desde un color gris a un amarillo-dorado intenso. Muchas colonias desarrollan pigmento sólo tras la incubación prolongada. No se produce pigmento en medio anaeróbico o en caldo. Cuando se cultiva en agar sangre, los estafilococos forman pequeñas colonias redondas (1 a 2 mm) que a menudo están pigmentadas y pueden estar rodeadas por una zona de  $\beta$ -hemólisis<sup>4</sup>.



Figura 3. *Staphylococcus aureus* en placa de agar sangre. Las colonias aparecen lisas, convexas, cremosas y con hemólisis. Tomada de [http://3a-bacter-equipo-blogspot.com.es/2011\\_12\\_01\\_archive.html](http://3a-bacter-equipo-blogspot.com.es/2011_12_01_archive.html) (Acceso Febrero, 2015)

Los estafilococos producen catalasa, lo que los diferencia de los estreptococos. Fermentan lentamente muchos hidratos de carbono produciendo ácido láctico pero no gas. Casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus* producen la enzima coagulasa, además de ser oxidasa-negativos<sup>4</sup>.

*Staphylococcus aureus* es un patógeno capaz de causar infecciones en cualquier parte del cuerpo, desde formas leves a fatales y tanto en la comunidad como en los hospitales<sup>9</sup> (Figura 4).

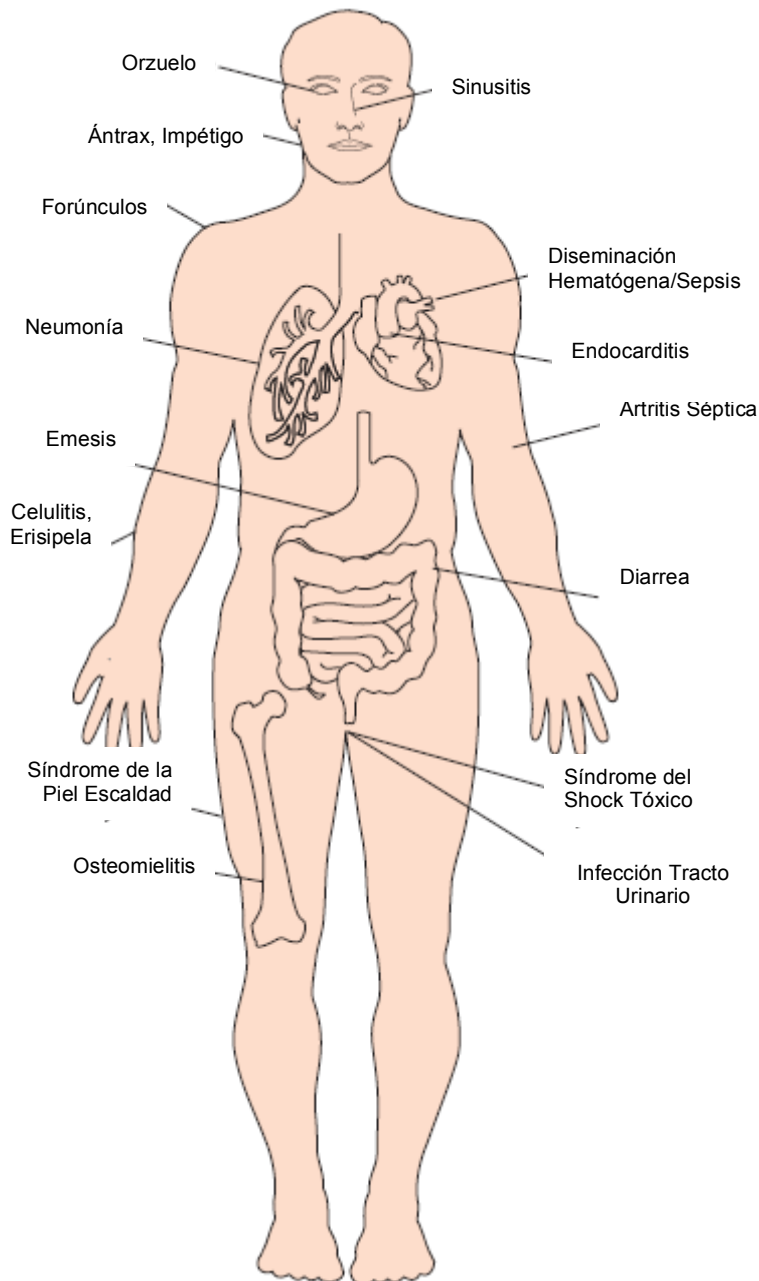


Figura 4. Diferentes infecciones por *Staphylococcus aureus*. Tomada de Wertheim HFL et al (2005).

En un estudio llevado a cabo por el National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) de 1990 a 1999, *Staphylococcus aureus* fue la causa más



frecuente de infecciones nosocomiales en general<sup>10</sup>. Otros estudios han mostrado que *Staphylococcus aureus* es la causa principal de las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo<sup>10-12</sup>. Un estudio británico de dos grandes hospitales, donde se incluían 216.644 pacientes hospitalizados desde abril de 1997 a marzo de 2004 señaló que la incidencia global de infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* se había incrementado significativamente, debido principalmente al aumento de bacteriemias por cepas de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA, por sus sigla en inglés)<sup>13</sup>. Cabe destacar el mal pronóstico de la endocarditis infecciosa por MRSA, que es la complicación más grave de la bacteriemia, en comparación con *Staphylococcus aureus* Sensible a la Meticilina (MSSA)<sup>14</sup>.

La neumonía de origen estafilocócico hasta hace unas décadas no era una patología muy frecuente, representaba el 1-5% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad y además éstas ocurrían principalmente en asociación con la gripe<sup>15,16</sup>. En los centros asistenciales, la neumonía por *Staphylococcus aureus* se consideraba un problema importante, aunque era poco frecuente como causa de neumonía nosocomial. Sin embargo, en los últimos 25-30 años, las infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus* han ido aumentando<sup>15</sup>. Un estudio de cohorte retrospectivo de 59 bases de datos de hospitalización en los Estados Unidos mostró que *Staphylococcus aureus* fue un importante patógeno de todas las neumonías, incluida la neumonía asociada a los cuidados de salud, la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a ventilación mecánica<sup>16</sup>. En esta cohorte, *Staphylococcus aureus* fue identificado como el único agente patógeno asociado de forma independiente con la mortalidad por neumonía. Actualmente MRSA representa el 20-40% de todas las neumonías adquiridas en el hospital y las asociadas a ventilación mecánica. Esto se debe probablemente al aumento global de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*, y el uso frecuente y prolongado de soporte respiratorio en pacientes de edad avanzada y vulnerables<sup>15</sup>.

*Staphylococcus aureus* puede causar enfermedad (patogenicidad) tanto a través

de su capacidad para multiplicarse y extenderse ampliamente en tejidos como a través de la producción de muchas sustancias extracelulares (toxigenicidad). En la Tabla 1 se muestran las principales toxinas y componentes tóxicos producidas por *Staphylococcus aureus* y como actúan. Los siguientes son algunos factores de virulencia expresados por *Staphylococcus aureus*<sup>17</sup>:

- Proteínas de superficie que promueven la colonización de los tejidos del huésped.
- Invasinas que promueven la propagación bacteriana en los tejidos (leucocidinas, quinasas, hialuronidasa).
- Factores superficiales que inhiben la ingestión fagocítica (cápsula, Proteína A).
- Propiedades bioquímicas que aumentan su supervivencia en los fagocitos (producción de catalasa).
- “Disfraces inmunológicos” (Proteína A, coagulasa, factor de coagulación).
- Toxinas que alteran la membrana y que lisan las membranas celulares eucariotas (hemolisinas, leucotoxinas).
- Exotoxinas que dañan los tejidos huésped o que provocan síntomas de enfermedad (Toxina del Síndrome del Shock Tóxico).
- Resistencia intrínseca y adquirida a los agentes antimicrobianos.

Desde hace ya unos años, la literatura científica centra su atención en la toxina Leucocidina Panton-Valentine (LPV). Esta toxina es, desde el punto de vista clínico, uno de los factores de virulencia más importantes de *Staphylococcus aureus* como se describirá posteriormente. Fue descubierta en 1894 por Van de Velde y se diferenció de hemolisinas en 1932 por Panton y Valentine<sup>5,18</sup>. Dependiendo de la combinación de determinadas proteínas tendrá propiedades leucocitolíticas, eritrocitolíticas y dermonecroticas. También parece inducir la apoptosis de los neutrófilos a través de una vía mitocondrial a concentraciones bajas, mientras que, a concentraciones altas, induce necrosis. *In vivo*, LPV causa necrosis de la piel cuando se inyecta por vía intradérmica en conejos<sup>19,20</sup>.

Tabla 1. Principales toxinas y componentes tóxicos producidos por *Staphylococcus aureus* y su actividad.

<b>Toxina/Componentes Tóxicos</b>	<b>Actividad</b>
Hemolisinas $\alpha$ , $\beta$ y $\delta$	Citolítica. Lisan eritrocitos de diversas especies animales
Coagulasa	Coagula plasma. También usada en laboratorios de Microbiología para diferenciar <i>Staphylococcus aureus</i> de estafilococos coagulasa negativos
Fibrinolisisina	Digiere la fibrina
Leucocidina	Elimina leucocitos
Hialuronidasa	Descompone el ácido hialurónico
DNAsa	Hidroliza el ADN
Proteína A	Lipolítica (produce opacidad en medio de yema de huevo)
Capsula	Antifagocítica
Toxinas Epidermolíticas A y B	Alteraciones epidérmicas y exfoliación
Enterotoxinas	Toxinas causantes de toxoinfecciones alimentarias provocando vómitos y diarreas
Toxina Síndrome Shock Tóxico	Shock, rash y descamación

Fuente: Elaboración propia

## 1.2. *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina

El tratamiento inicial de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en los 40 incluía un antibiótico  $\beta$ -lactámico, la penicilina<sup>21</sup>. Sin embargo, a finales de la misma década, el 50% de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran resistentes a la penicilina en USA<sup>8</sup>. En 2005, más del 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en los hospitales de todo el mundo eran resistentes a la penicilina<sup>22</sup>. Este microorganismo en la década de los 50 surgió como una causa importante de infecciones nosocomiales graves<sup>23</sup>. Con el desarrollo y el uso generalizado de cloranfenicol y tetraciclinas en los 60, las infecciones incluyeron la enterocolitis por estafilococos. Éstas estaban claramente relacionados con dos factores: la eliminación de la flora intestinal normal debido al uso excesivo de antibióticos y la proliferación concomitante de cepas de *Staphylococcus*

*aureus*, que habían desarrollado resistencia a los antibióticos durante el tratamiento. El descubrimiento de cefalosporinas y antibióticos  $\beta$ -lactámicos semisintéticos (metilina, oxacilina y nafcilina) mejoró la situación en los siguientes 10-15 años.

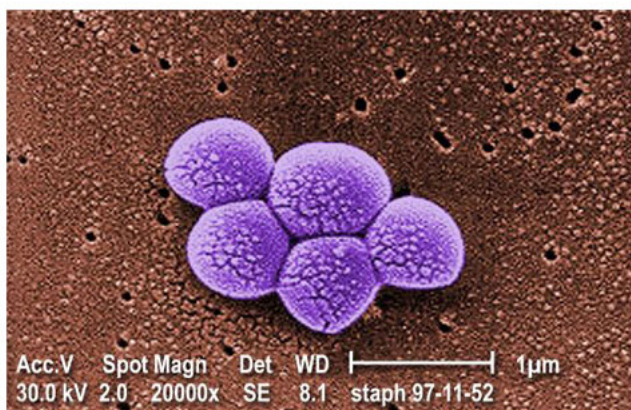


Figura 5. MRSA, imagen de microscopio electrónico de barrido. Tomado de [http://www.emedicinehealth.com/slideshow\\_mrsa\\_pictures/article\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/slideshow_mrsa_pictures/article_em.htm) (Acceso Mayo, 2015)

La metilina es una penicilina semisintética, que fue introducida en 1960 como una alternativa a la penicilina para tratar infección por *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, desde el principio de su comercialización comenzaron a aparecer informes sobre cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la metilina (Figura 5). La primera cepa MRSA se aisló en un hospital del Reino Unido en 1961 poco después de la introducción de la metilina en 1960<sup>24</sup>. Pero el gen específico responsable de la resistencia a la metilina no fue identificado hasta pasados más de 20 años<sup>25</sup>. El gen estructural para la resistencia a la metilina, gen *mecA*, codifica una nueva proteína de unión a la penicilina (PBP, por sus siglas en inglés) la PBP2a o PBP2', que tiene una afinidad reducida por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos<sup>26</sup>. Este gen está integrado en el cromosoma en una estructura denominada SCCmec (Staphylococcal Chromosomal Cassette)<sup>27,28</sup>. El donante original del gen *mecA* a estafilococos es desconocido, como elemento aún no ha sido identificado fuera de este género. El origen de SCCmec podría proceder de otro estafilococo que lo transfirió a *Staphylococcus aureus*<sup>29</sup>. Se ha sugerido que *Staphylococcus sciuri* podría haber “albergado” el origen de PBP2a, porque la PBP encontrada en *Staphylococcus sciuri* mostró un 87,8% de coincidencia con la secuencia de aminoácidos de PBP2a de *Staphylococcus aureus*<sup>30</sup>. Como ya se ha dicho esta PBP alterada (PBP2a), a la

que los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos no son capaces de unirse y por lo tanto no pueden alterar la síntesis del peptidoglicano, permite el crecimiento y la supervivencia de MRSA<sup>31</sup>.

Entre finales de los 70 y principios de los 80, las epidemias de MRSA aparecieron en centros sanitarios con pacientes extremadamente graves y con un uso muy importante de antibióticos<sup>32</sup>. Se ha visto la aparición generalizada de infecciones por MRSA durante los siguientes 20-30 años, en algunas regiones de Europa, Estados Unidos, Japón y Pacífico Occidental<sup>33,34</sup>. Hasta no hace demasiados años, estas cepas de MRSA se han asociado en gran medida con infecciones adquiridas en el hospital<sup>35,36</sup>.

Mientras que la prevalencia de las infecciones por MRSA se acepta que está aumentando, su impacto en la incidencia global de la infección por *Staphylococcus aureus* no está claro. Una revisión sistemática de 45 estudios indica que la aparición de MRSA Asociados a Hospitales (MRSA-AH) y MRSA Asociados a la Comunidad (MRSA-AC) ha dado lugar a un aumento en la incidencia global de la infección por *Staphylococcus aureus*<sup>37</sup>.

La magnitud y trascendencia de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, tanto resistentes como sensibles a la metilina, son muy importantes. En un meta-análisis se estimó que la tasa de mortalidad para pacientes con bacteriemia por MRSA era aproximadamente dos veces más alta que la tasa de mortalidad para bacteriemias causadas por MSSA<sup>14,38</sup>, aunque no se ha encontrado una virulencia intrínseca mayor en MRSA frente a las cepas MSSA<sup>39</sup>. Además las infecciones por MRSA son responsables de un aumento en la estancia media hospitalaria y consecuentemente un marcado incremento de costes<sup>40-42</sup>. Los datos muestran costes extras por días adicionales de hospitalización, por el tratamiento antimicrobiano de la infección y por las pruebas diagnósticas de laboratorio<sup>43,44</sup>.

La prevalencia de MRSA varía geográficamente, y las características epidemiológicas, incluyendo la prevalencia, la distribución y la variación genotípica pueden alterar la resolución del problema a nivel de país, de ciudad, de institución e incluso de sala de hospital<sup>45</sup>. A escala mundial, la distribución de la prevalencia de MRSA en 2005 se presenta a continuación<sup>33</sup> Figura 6. Del mismo modo, los datos para Europa en 2012 han sido recopilados por el Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARSS por sus sigla en inglés)<sup>46</sup> Figura 7.

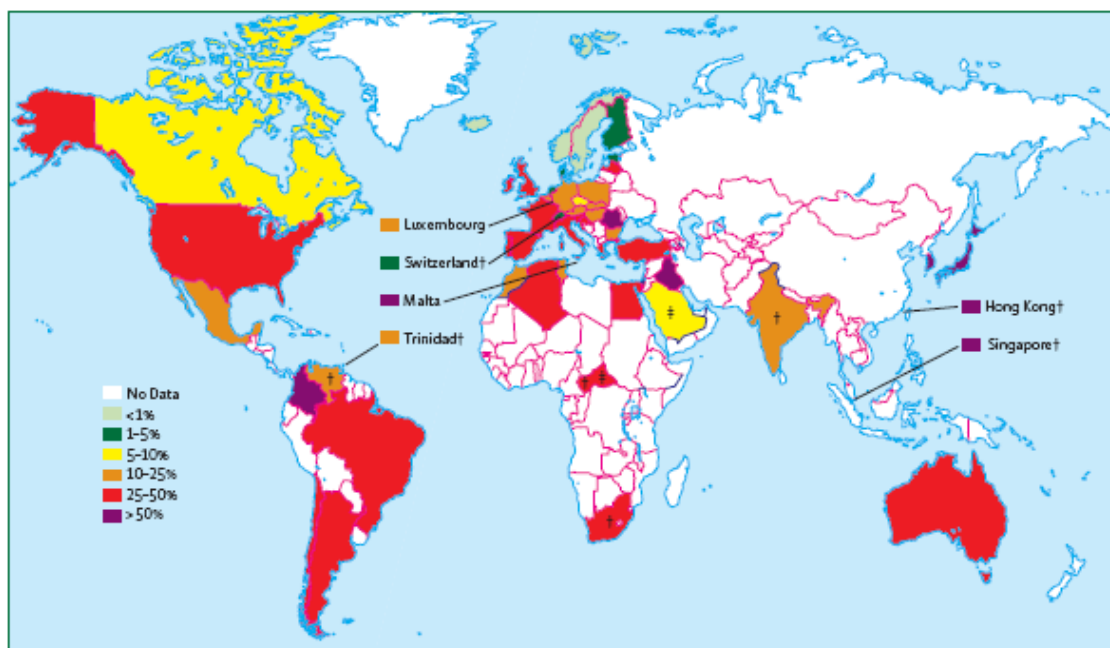


Figura 6. Prevalencia mundial por países.

† = estimaciones de prevalencia se basan en un estudio que incluyó sólo un hospital. ‡ = estimaciones de prevalencia se basan en estudios entre 1993 y 1997.

Una visión rápida de estos mapas revela la variación de las estimaciones, tanto dentro como entre los continentes. Si bien es cierto que el esquema de color no refleja con exactitud la prevalencia de MRSA en las fronteras nacionales, la variación en la prevalencia entre los países no sólo depende de los límites geográficos físicos. También van a influir otros factores tales como las estrategias de prevención y control, la densidad de población, la variación en los métodos de laboratorio, etc.

La prevalencia de infecciones nosocomiales por MRSA también puede variar de un hospital a otro en el mismo país. Por ejemplo, la proporción de aislamientos de MRSA fue del 34% para un hospital en Sevilla, mientras que fue del 9% para un hospital de Barcelona<sup>47</sup>. La razón de la baja prevalencia en algunos hospitales puede estar relacionada con la rápida identificación del microorganismo y una estricta política de aislamiento de los pacientes con colonización o infección por MRSA, combinado con el uso restringido de antibióticos.

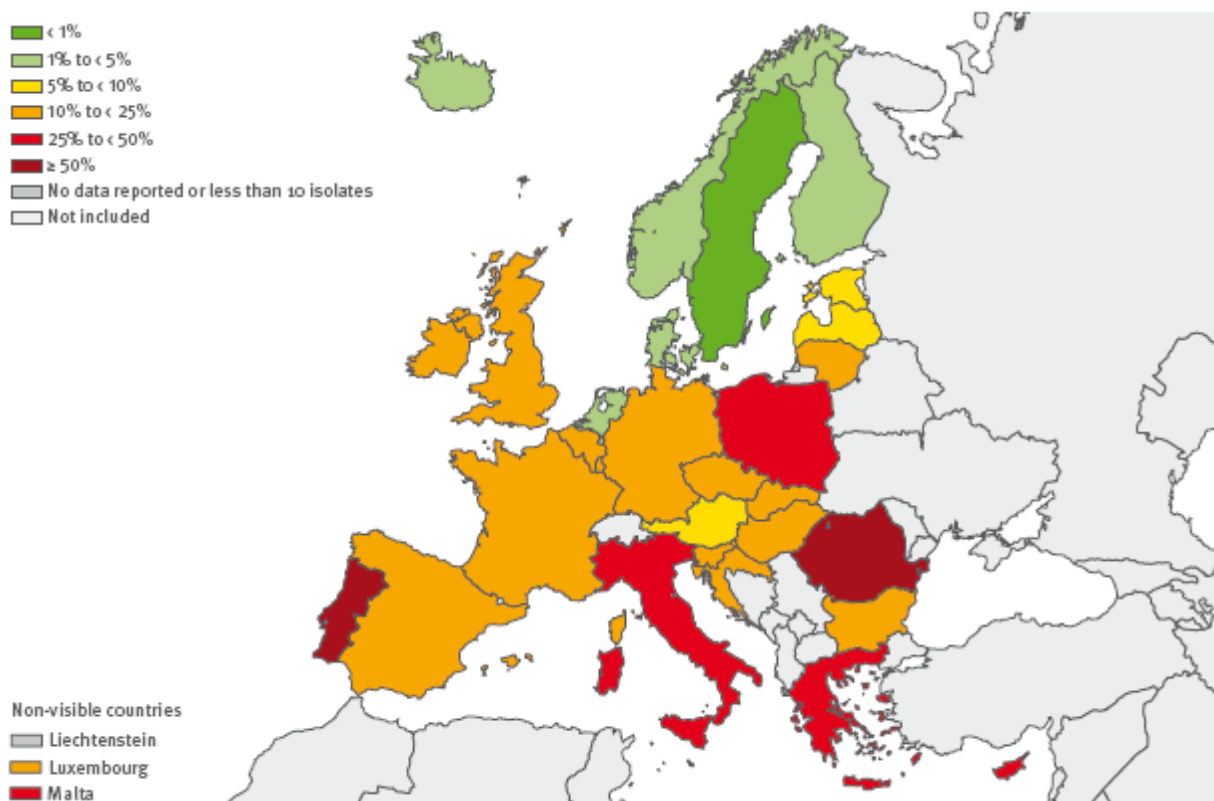


Figura 7. Porcentaje de aislamientos invasivos de MRSA según países. Unión Europea/Área Económica Europea. 2012. Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARSS). <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf> (Acceso Mayo, 2015)

La prevalencia de MRSA también varía de acuerdo con el origen de la muestra. Por ejemplo, la prevalencia de MRSA entre los *Staphylococcus aureus* aislados y considerados como origen de la neumonía nosocomial es del 34,4%; para los aislados en la infecciones de las vías urinarias es del 28,3% y del 23,8% entre los aislados de hemocultivos; en cambio, entre los aislamientos asociados con infecciones de piel y tejidos blandos es del 22,4%. La razón podría ser debida al tratamiento antibiótico prolongado de los pacientes gravemente enfermos, que

generalmente tienen estancias hospitalarias más largas, lo que resulta en una mayor presión antibiótica. También se ha estudiado la distribución en diferentes salas de los hospitales, y se ha encontrado que el mayor porcentaje de MRSA está en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). MRSA se aísla con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres. En cuanto a la relación entre la edad y la prevalencia de MRSA, la distribución tanto de MSSA como de MRSA entre los diferentes grupos de edad se ha encontrado similar. Sin embargo, con la excepción de los recién nacidos, las infecciones por *Staphylococcus aureus* se incrementan más a menudo con el aumento de la edad, pero su prevalencia disminuye después de 75 años<sup>47</sup>.

Además de ser un problema importante en los hospitales, MRSA puede causar infecciones en la comunidad. Estas cepas de MRSA-AC se observaron por primera vez en 1993 en pacientes aborígenes australianos que no habían tenido contacto previo con los servicios de salud<sup>18</sup>. En 1999 se notificaron cuatro muertes pediátricas como resultado de infecciones por MRSA-AC<sup>48,49</sup>. Desde entonces se ha notificado a nivel mundial un número creciente de infecciones por MRSA en personas que no han tenido una relación previa con los servicios de salud<sup>50-63</sup>. Se han descrito brotes de infecciones por MRSA-AC, especialmente infecciones de piel y tejidos blandos, en personas que viven en comunidades cerradas o han tenido contacto directo piel-piel, al igual que con atletas, reclusos, reclutas militares y niños de centros de atención infantil<sup>64-68</sup>. Una situación especial es la transmisión de MRSA-AC mediante contacto muy próximo entre personas y animales. En 2003 se describe por primera vez el MRSA-AC CC398 (Complejo Clonal 398) que está presente en el ganado porcino y en los humanos, pudiendo colonizar a los dos sin generar síntoma alguno en ambas especies. Además, se ha comprobado que otro tipo de ganado, como el bovino y el aviar, puede ser colonizado por MRSA. De ahí que se hable de MRSA-AG (asociado al ganado)<sup>69-75</sup>.

En infección por MRSA-AC también se han descrito bacteriemias, artritis séptica, síndrome de shock tóxico, fascitis necrotizante y neumonía necrotizante<sup>33,76</sup>. En la Tabla 2 se muestran las principales características diferenciadoras entre MRSA-HC y MRSA-AC.



Tabla 2. Principales características diferenciadoras entre MRSA-AH y MRSA-AC.

Características	MRSA-AH	MRSA-AC
Primera Identificación	1961	1993
Resistencia Antibiótica	Multi Resistencia	Sólo a $\beta$ -Lactámicos
Manifestaciones Clínicas	Más Invasivas (neumonía, bacteriemias)	Menos Invasivas (infecciones de piel y partes blandas)
Edad de los Pacientes	Mayores	Jóvenes

Fuente: Elaboración propia

No existe una definición estándar para la infección por MRSA-AC y se han utilizado diferentes sistemas de clasificación para categorizar estas infecciones asociadas a la comunidad<sup>48</sup>. Definen MRSA-AC como una infección por MRSA que carece de los factores de riesgo de MRSA-AH incluyendo: aislamiento de MRSA después de más de 48 horas del ingreso, antecedentes de hospitalización, cirugía reciente, aislamiento previo de MRSA y presencia de un catéter permanente o un dispositivo percutáneo en el momento del cultivo<sup>77,78</sup>. Los posibles orígenes de MRSA-AC no están claros, algunos estudios proponen la posibilidad de que MRSA-AC provenga de aislamientos hospitalarios, mientras que otros estudios proponen que MRSA-AC surgió como consecuencia de la transferencia horizontal del determinante de la resistencia a la meticilina, gen *mecA*, en unas cepas de MSSA<sup>79</sup>.

MRSA-AC es más virulento que el típico MRSA-AH debido a la producción frecuente de la toxina LPV<sup>80</sup>. La severidad de las infecciones por MRSA-AC puede implicar la hospitalización e incluso la muerte debido a la liberación de LPV<sup>81</sup>. Esta toxina es un factor de virulencia bastante específico para MRSA-AC. Rara vez se identifica en MSSA y en MRSA-AH<sup>82</sup>. Estudios en portadores nasales encontraron que el 19%<sup>83</sup>, 20%<sup>84</sup> y 22%<sup>85</sup> de las cepas MRSA-AC eran positivas para LPV, mientras que la incidencia de LPV en aislados clínicos de MRSA-AC fueron de 25,3% al 72%<sup>86-88</sup>. En un estudio epidemiológico de Minnesota, LPV estuvo presente en el 77% de todos los MRSA-AC, y sólo en el 4% de los MRSA-AH<sup>89</sup>. Davis et al publicaron en 2007 que LPV estaba presente en el 54% de MRSA-AC aislados frente al 10% en MSSA-AC<sup>90</sup>. Además las cepas de MRSA-AC tienen un gran potencial para causar epidemias en la

comunidad y que puedan extenderse hasta los hospitales.

La combinación del determinante LPV con el gen *mecA* parece que originó una cepa de *Staphylococcus aureus*, súper adaptada, que se fue extendiendo a nivel comunitario<sup>91</sup>. Gerogianni et al. describieron un caso de neumonía necrotizante en Grecia causada por una cepa MRSA-AC productora de LPV y transportada por SCCmec tipo V. Ésta fue la primera notificación que documentaba este hecho en Europa<sup>92</sup>. Ha habido una propagación mundial de cepas productoras de LPV que portan el gen *mecA* y que presentan resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos<sup>93</sup>.

### **1.3. Vías de transmisión de *Staphylococcus aureus* y MRSA**

La transmisión de MRSA se mantiene mediante un ciclo dinámico de transmisión entre los seres humanos y su entorno<sup>94</sup> (Figura 8). La “transferencia” de MRSA a partir de un paciente afectado a un huésped susceptible ocurre habitualmente a través de las manos del personal sanitario aunque los objetos contaminados, las superficies y el aire pueden estar implicados en la transmisión, ya sea directa o indirectamente.

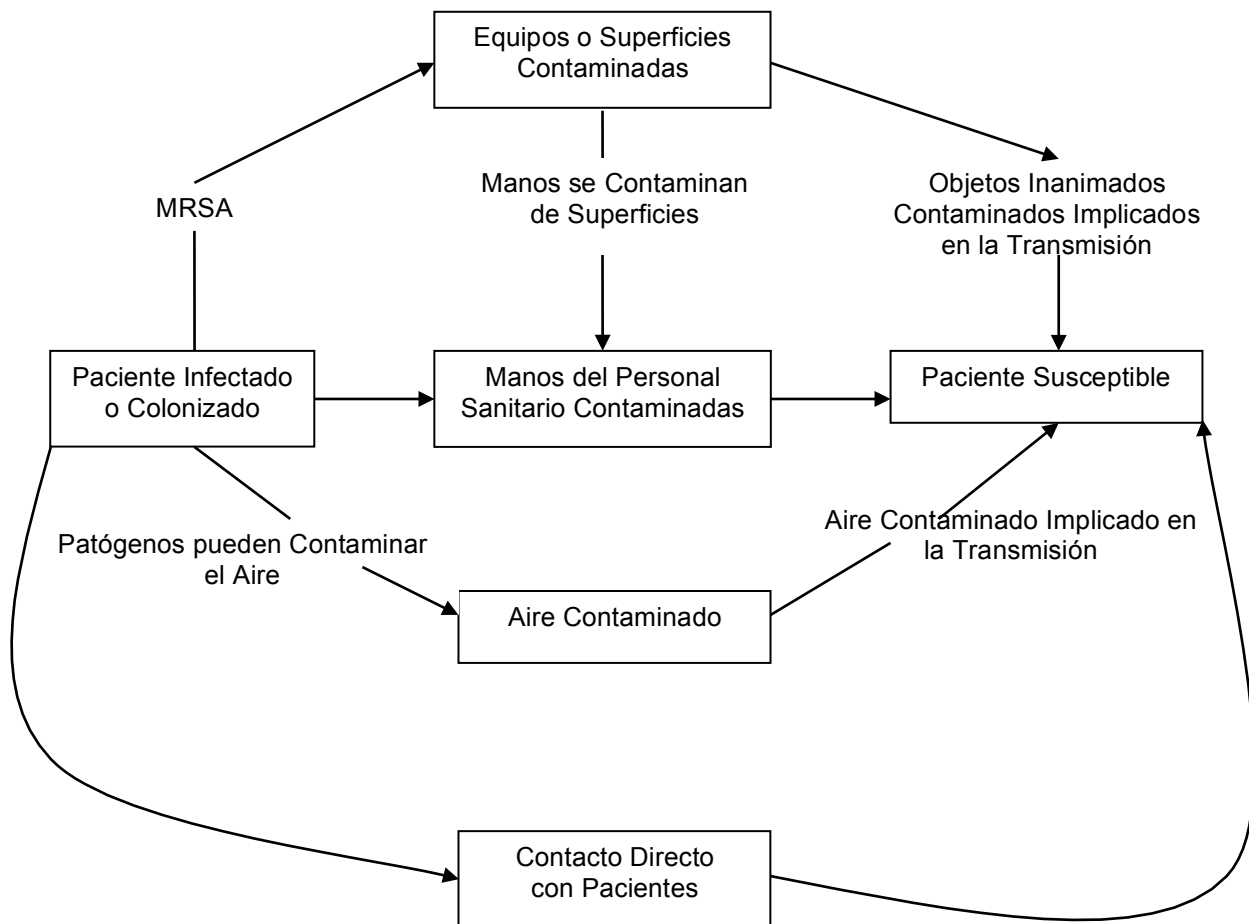


Figura 8. Ciclo dinámico de transmisión de MRSA.

Las manos del personal sanitario fueron reconocidas como vectores en la transmisión estafilocócica ya en la década de 1960<sup>95</sup>. Los niños de una guardería que se situaban cerca de un “lactante índice”, conocido por estar colonizado por una cepa determinada de *Staphylococcus aureus*, con posterioridad se convertían en colonizados por ciertas cepas de las manos de las cuidadoras antes que por la cepa del “lactante índice”. “Una exposición” a las manos de la cuidadora era suficiente para la transmisión, mientras que horas de exposición a la cuidadora en la misma habitación pero sin contacto con las manos de la misma no daba lugar a transmisión. Este hallazgo en guarderías sugiere un papel fundamental de las manos del personal sanitario en la difusión de ciertos agentes patógenos, mientras que la vía aérea parece tener mucha menor importancia<sup>96</sup>.

Utilizando métodos moleculares avanzados, varios estudios han estimado que entre el 15 y el 67% de las infecciones bacterianas nosocomiales comunes se producen por transmisión cruzada (de paciente a paciente)<sup>97-99</sup>. La transmisión de paciente a paciente, sin embargo, es un término muy amplio y genérico que no proporciona los mecanismos de exposición exactos. La transmisión de paciente a paciente puede estar mediada por el personal sanitario o mediada por el medio ambiente, como se verá a continuación.

En la figura 9 se muestran las tres principales vías de transmisión de MRSA de un paciente colonizado a un paciente no colonizado:

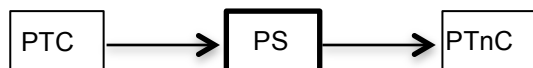
- A. la vía real de paciente a paciente,
- B. la vía mediada por las manos y
- C. la ambiental.

La figura 9.A muestra la vía real de transmisión de paciente a paciente, donde el paciente colonizado (PTC) mediante el contacto piel a piel transmite MRSA al paciente no colonizado (PTnC). La figura 9.B representa la vía mediada por las manos, donde las manos de los profesionales sanitarios (PS) pueden estar contaminados por tocar al paciente colonizado o superficies contaminadas, posteriormente dichas manos tocan al paciente no colonizado (PTnC) y probablemente le transmitirán MRSA. Esta circunstancia se conoce como contacto directo paciente-PS. La figura 9.C representa la vía entorno ambiental, donde el medio ambiente (MA) pueden ser las superficies y objetos contaminados (fómites), aquí el MRSA se transmite cuando el paciente no colonizado toca las superficies contaminadas. Esta situación en la que el paciente toca superficies contaminadas se conoce como contacto indirecto.

A



B



C

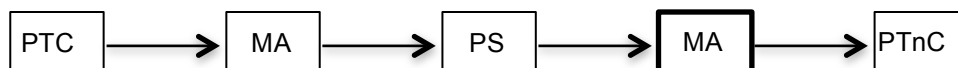
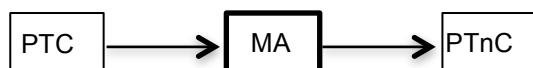


Figura 9. Posibles vías de transmisión de MRSA desde un paciente colonizado (PCT) a un paciente no colonizado (PTnC) incluyendo el personal sanitario (PS) y el medio ambiente (MA).

MRSA se encuentra colonizando varias localizaciones del cuerpo humano, siendo la ventana anterior nasal el lugar más común en los portadores. Un estudio observacional retrospectivo en EE.UU. mostró que la tasa de portadores de MRSA era del 10,8%, entre ellos, el 85,3% eran portadores nasales asintomáticos<sup>100</sup>. La colonización por MRSA ha mostrado que puede generar 10 veces más infecciones nosocomiales en comparación con la colonización por MSSA<sup>101</sup>.

Los portadores de MRSA pueden propagar sus cepas al medio ambiente de diversas maneras. Las personas con infecciones del tracto respiratorio superior o de heridas producen grandes cantidades de MRSA y se les conoce como

"personas nube". Algunas personas propagan el microorganismo después del tratamiento con antibióticos, otras lo transmiten dependiendo del lugar de colonización y hay quien, al parecer, no propaga<sup>102</sup>. Por tanto, MRSA puede contaminar áreas frecuentemente y la frecuencia de contaminación se correlaciona con el número de sitios del cuerpo con cultivo positivo<sup>103</sup>. Los pacientes infectados por lo general propagan más MRSA que los que están sólo colonizados. La dosis infecciosa para la mayoría de patógenos nosocomiales asociados con el medio ambiente parece ser baja. Para *Staphylococcus aureus*, menos de 15 células fueron suficientes para causar infección en lesiones experimentales<sup>104</sup>.

También se ha notificado la contaminación del aire. La realización de un estudio secuencial de muestreo del aire, antes y después de hacer la cama, mostró que el recuento MRSA se mantuvo elevado hasta 15 minutos después de haber hecho la cama<sup>105</sup>. Sin embargo, el debate sobre la importancia de MRSA en el aire continúa porque la mayoría de microbiólogos argumentan que los pacientes son más propensos a adquirir MRSA de las manos del personal sanitario antes que directamente del aire<sup>106</sup>.

Se ha visto contaminación de habitaciones de pacientes no afectados. MRSA se cultivó en el 43% de las camas utilizadas por pacientes que desconocían que eran positivos a MRSA. Esto fue debido probablemente a la viabilidad de MRSA que se habría propagado por anteriores ocupantes de la habitación, o como resultado de la difusión por el personal sanitario o portadores asintomáticos<sup>107</sup>. MRSA tiene la capacidad de sobrevivir durante días a semanas en superficies ambientales en los centros sanitarios. Es capaz de soportar una amplia gama de temperaturas, nivel de humedad, exposición a la luz solar y es resistente a la desecación. Estas propiedades hacen que sea capaz de contaminar una gran variedad de objetos hospitalarios, por ejemplo, sillas, colchones, armazón de las camas, teclados de ordenadores, etc.<sup>103,108-111</sup>. La contaminación ambiental contribuye de forma importante en la transmisión de MRSA<sup>104</sup>. Esto también explica por qué los brotes de MRSA ocurren fácilmente<sup>112-114</sup>. Cuando el microorganismo se mezcla con el polvo en el hospital, éste puede permanecer

activo durante un período superior a un año<sup>115</sup>, aumentando la posibilidad de que un nuevo huésped pueda adquirir MRSA viable del medio ambiente. Incluso la limpieza profunda de una sala con detergente y un limpiador de vapor, seguido de desinfección (1.000 ppm de cloro) para todas las superficies rígidas, no erradica completamente MRSA del entorno<sup>107,116</sup>. Tal persistencia es probable que cree “unos reservorios” en los hospitales que representan un riesgo significativo de infección para los pacientes. Además, el ámbito sanitario actual proporciona más lugares donde se produce contacto con las manos y ello requiere un mayor grado de atención sofisticada en la limpieza. Ciertos productos líquidos de limpieza dañan muchos elementos del equipamiento médico y de enfermería. Todas estas circunstancias podrían haber contribuido a un aumento en la adquisición de MRSA en los hospitales actuales.

Hay estudios que demuestran la transmisión de MRSA entre personas en los hospitales y en su domicilio. Estos casos pueden estar relacionados con situaciones de brotes que involucre a personal sanitario o pacientes recién trasladados a otro lugar<sup>117,118</sup>. Otros informes documentan la transmisión entre pacientes en la comunidad y pacientes ambulatorios<sup>51,119,120</sup>. Esta transmisión persona a personas indica la importancia de MRSA en el medio ambiente. De hecho, algunos plantean que la transmisión indirecta a través del medio ambiente debe ser considerada como transmisión directa de persona a persona<sup>104</sup>.

Los pacientes y portadores son la principal fuente de contaminación ambiental. Las superficies del entorno del paciente que se manipulan frecuentemente por los pacientes y el personal sanitario se denominan "superficies de alto contacto", lo que significa que tienen una frecuencia más alta de contaminación que otros lugares. El estudio de Uslage et al. establece como “superficies de alto contacto” las siguientes: las barandillas de las camas, las mesitas con ala abatible sobre la cama, las bombas de infusión y la superficie de la cama. Todas ellas se ubican en áreas de hospitalización, y se han detectado mediante la observación de su frecuencia de contacto<sup>121</sup>. La gente puede adquirir MRSA de estos lugares mediante el contacto con las manos y transmitirlo a otros entornos

ambientales<sup>122</sup>. Muchos estudios han mostrado evidencia de transmisión dinámica de MRSA entre las personas y el medio ambiente mediante la búsqueda de contaminación por MRSA en el entorno de los pacientes infectados o colonizados. También hay evidencia de contaminación por MRSA en otros entornos de los hospitales. Los ambientes contaminados actúan como reservorio para difundir MRSA cuando el personal sanitario contamina sus manos o guantes al tocar superficies contaminadas. Un estudio mostró que MRSA puede pasar a las manos del personal sanitario a través del contacto con superficies ambientales contaminadas y sin contacto directo con pacientes<sup>109</sup>. Otro estudio informó que alrededor de 12 (17%) de 70 contactos entre el personal sanitario y un paciente colonizado por MRSA dio lugar a la transmisión del mismo desde el paciente a los guantes del personal sanitario<sup>123</sup>.

Varios estudios han demostrado la contaminación de las manos del personal sanitario con MRSA después del contacto con pacientes con MRSA y después del contacto con superficies ambientales<sup>109,123-129</sup>. La transmisión de patógenos, asociados a los cuidados de salud, de un paciente a otro a través de las manos del personal sanitario es la vía principal de transmisión, lo que requiere cinco pasos secuenciales<sup>129</sup>. (Figura 10).

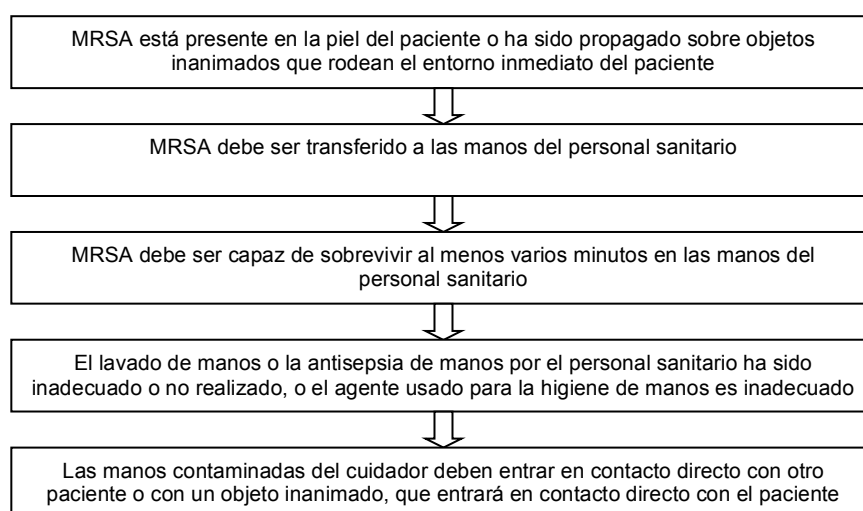


Figura 10. Cinco pasos secuenciales para transmisión cruzada de patógenos asociados a cuidados de salud. Ejemplo, MRSA vía manos del personal sanitario.



Esta secuencia de actividades de contacto con las manos del personal sanitario durante el tratamiento del paciente proporciona una demostración teórica de cómo los microorganismos hospitalarios se propagan de un sitio a otro del medio ambiente<sup>130</sup>. El personal sanitario puede “transportar” MRSA de superficies contaminadas o de pacientes infectados a otros pacientes o superficies. El personal sanitario portador de MRSA es otro factor de riesgo para la transmisión de dicho microorganismo. Una revisión de la prevalencia de MRSA en personal sanitario mostró que esta era del 4,6%<sup>131</sup>. El personal sanitario puede propagar MRSA desde su cuerpo o portarlo a través de sus manos después del contacto nasal hacia el medio ambiente o a pacientes susceptibles. Así, la higiene de las manos del personal sanitario se considera que es la intervención más beneficiosa en el control de MRSA y de muchos otros patógenos<sup>132</sup>. Sin embargo, el problema con el cumplimiento de la higiene de manos estriba en la dificultad de conseguir que cada uno la realice en el momento más adecuado. En un estudio se ha contrastado el éxito y la relativa facilidad de instituir y mantener un programa de limpieza del medio ambiente con el fracaso de una iniciativa de la higiene de manos<sup>133</sup>.

#### **1.4. Colonización por *Staphylococcus aureus* y MRSA**

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo comensal que se ubica y multiplica principalmente en la ventana anterior nasal, aunque también se puede aislar en otras áreas incluyendo faringe, axilas, inguinal, periné e incluso en piel sana<sup>9,134-140</sup> Figura 11. La colonización estafilocócica es un proceso complejo y multifactorial, estando en función del huésped y del microorganismo<sup>122,141</sup>. Se calcula que entre el 30-50% de seres humanos sanos son portadores de *Staphylococcus aureus* y ese estado de portador se asocia con un aumento de tres veces en el riesgo de desarrollar una infección clínica<sup>8,122</sup>.

La colonización puede ser persistente o intermitente. La colonización persistente se refiere a la colonización “crónica” por la misma cepa, generalmente en múltiples localizaciones y que no ha causado infección clínica<sup>131</sup>. La colonización persistente habitualmente no tiene por que ser tratada, aunque a

veces se intenta la erradicación, no siempre necesariamente con éxito<sup>142,143</sup>. Aproximadamente el 20% de las personas sanas mantienen una colonización persistente. El personal de salud, por ejemplo, puede colonizarse por MRSA esporádicamente en la nariz o en la piel durante su trabajo. Esta colonización intermitente suele indicar que dicho personal sanitario se coloniza con diferentes cepas y durante cortos períodos de tiempo<sup>131</sup>. La colonización intermitente representa aproximadamente un 30% del total de la colonización. El 50% restante, por razones desconocidas, no son susceptibles de ser portadores<sup>9</sup>.

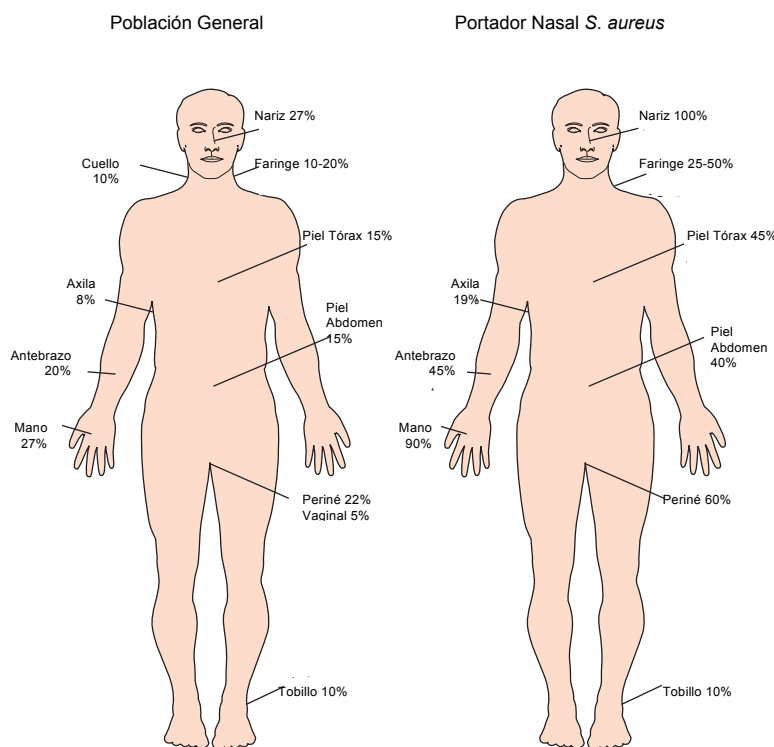


Figura 11. Tasa de portadores de *Staphylococcus aureus* según localización corporal en adultos. Tomada de Wertheim HFL et al (2005).

No hay un consenso general sobre cuántos cultivos se deben tomar y cuántos deberían ser positivos para definir el criterio de portador persistente<sup>9</sup>. Un estudio que utilizaba datos cuantitativos y cualitativos de cultivos nasales para diferenciar portadores persistentes e intermitentes o no portadores propuso una "regla de cultivo"<sup>144</sup>. En este estudio se sugiere que dos cultivos positivos semanales consecutivos podrían predecir el estado de portador persistente con una fiabilidad del 93,6%.

Se plantea que la colonización por MRSA del personal sanitario, tanto intermitente como persistente, puede constituir un riesgo aumentado para la difusión de esta bacteria a pacientes u otro personal sanitario<sup>131,145,146</sup>.

La tasa de portadores de *Staphylococcus aureus* es más alta en personas de raza blanca, en hombres y edades avanzadas. Los pacientes con diabetes mellitus, pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua, enfermedad hepática en fase terminal, VIH, enfermedades de la piel (por ejemplo, eczema o psoriasis), obesidad e historia de accidente cerebrovascular tienen tasas más altas de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*<sup>9</sup>. Los factores ambientales también pueden influir en el estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus*. La hospitalización, por ejemplo, ha demostrado ser un factor de riesgo importante<sup>102</sup>. Además, hasta el 65% de las personas con cultivos positivos que viven en un hogar “comparten” cepas genóticamente idénticas<sup>147</sup>. Las personas que pasan mucho tiempo juntas en espacios reducidos como presos, soldados en instrucción básica, etc. están también en riesgo de ser portadores<sup>148</sup>. Por último, hay cepas que pueden tener un ciclo compartido entre las mascotas y los humanos con los que están en contacto<sup>149</sup>.

El hecho de ser portador de *Staphylococcus aureus* rara vez es causa de enfermedad en personas sanas, pero se asocia con un mayor riesgo de infecciones en diferentes poblaciones de pacientes<sup>9</sup>. La asociación entre portador nasal de *Staphylococcus aureus* y enfermedad estafilocócica fue comunicada por primera vez por Danbolt en 1931, cuando estudiaba la forunculosis<sup>140</sup>. El 80% de las bacteriemias estafilocócicas nosocomiales son causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* que colonizan a los pacientes durante el ingreso hospitalario<sup>122,150</sup>. En comparación con los no portadores, los portadores de *Staphylococcus aureus* tienen aproximadamente cuatro veces más riesgo de desarrollar bacteriemias estafilocócicas nosocomiales<sup>122,151</sup>. Ser portador de MRSA se asocia con un riesgo aún mayor que los portadores de MSSA<sup>152-154</sup>. En el estudio de Davis et al. el 19% de los pacientes con colonización por MRSA en el momento del ingreso y el 25% de los que adquirieron la colonización durante la hospitalización desarrolló infección por

MRSA, en comparación con el 1,5% y el 2,0% de los pacientes colonizados con MSSA al ingreso y durante la hospitalización respectivamente<sup>155</sup>. Curiosamente, sin embargo, la mortalidad asociada a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* parece ser menor en los portadores a largo plazo<sup>122</sup>. Los pacientes con colonización nasal por MRSA tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar infección de la herida por estafilococos después de un procedimiento quirúrgico que aquellos que no están colonizadas<sup>40</sup>. Según un meta-análisis, publicado en el año 2008, la colonización por MRSA estuvo asociada con un incremento de 4 veces en el riesgo de infección en comparación con MSSA<sup>156</sup>.

Se han publicado trabajos donde se plantea el tiempo medio de portador de MRSA que superaría los 40 meses<sup>157-161</sup>.

La tasa de prevalencia de portadores de MRSA entre personas no institucionalizadas en los Estados Unidos es del 0,84%, en comparación con el 31,6% para portadores de MSSA<sup>162</sup>. Estudios de transversales de prevalencia en Portugal entre 3.525 personas sin contacto previo con “cuidados de salud” y en Holanda entre 10.000 personas ingresadas por motivos no quirúrgicos revelaron que la prevalencia de colonización por MRSA era del 0,20% y 0,03% respectivamente<sup>163,164</sup>.

Los portadores tanto de *Staphylococcus aureus* como de MRSA parece que juegan un papel clave en la epidemiología y la patogenia de las infecciones asociadas a la comunidad y las asociadas a hospitales<sup>122,165</sup>.

### **1.5. Resistencia Antibiótica en *Staphylococcus aureus* y MRSA**

El estudio de la historia del desarrollo de los antibióticos y la resistencia a los mismos podrían ayudar a comprender mejor los problemas de la resistencia. La historia de los antibióticos comenzó con el descubrimiento del primero “la penicilina”, en 1929, basado en la observación por Sir Alexander Fleming. Pudo comprobar la inhibición del crecimiento de estafilococos en una placa de agar

contaminada por un hongo *Penicillium*. La penicilina fue el primer antibiótico natural que se descubrió. Fue aislada de *Penicillium notatum* por Alexander Fleming, pero tenía un problema, no se podía aislar y purificar suficiente cantidad de medicamento para una terapia efectiva<sup>166</sup>. Más tarde se descubrió que otra especie, *Penicillium chrysogenum*, era capaz de generar un alto rendimiento en la producción de penicilina<sup>167</sup>. De 1940 a 1960, la penicilina fue el antibiótico dominante y fue considerado como la "bala mágica". Se dio este nombre a la penicilina debido a su increíble capacidad de matar bacterias patógenas sin dañar el huésped que las albergaba. Nuevos antibióticos se desarrollaron poco después de la introducción de la penicilina. Éstos incluían cloranfenicol, eritromicina, estreptomina y tetraciclina. Desde la década de los 70, cepas de MRSA han ido apareciendo en todo el mundo<sup>168</sup>. Además estas cepas han sido generalmente multirresistentes (MR), mostrando resistencia a macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas y gentamicina. La resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol también es frecuente en algunos países.

Hay varios factores que contribuyen al problema de la resistencia a los antimicrobianos: (1) el uso de antimicrobianos es el factor clave de la resistencia y, paradójicamente, esta presión selectiva proviene de una combinación de exceso de utilización en muchas partes del mundo (por ejemplo, para infecciones banales o en los animales para producción de alimentos), mal uso debido a la falta de acceso a un tratamiento adecuado, y la utilización de pautas y cursos de tratamiento inadecuados; (2) las características microbianas inherentes también juegan un papel, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistencia a la penicilina es altamente prevalente, y (3) los rasgos sociales y tecnológicos se sabe que contribuyen a la propagación de la resistencia a los antibióticos debido a aumentos sustanciales en la disponibilidad y la facilidad de viajar dentro y entre países<sup>169</sup>.

Se sabe, que una de las razones principales que llevan a la aparición de resistencia a los antimicrobianos deriva de tratamientos de larga duración con antibióticos de amplio espectro seleccionados sobre una base empírica. Muy a menudo infecciones virales del tracto respiratorio superior son innecesariamente

tratadas con antibióticos. En los últimos 50 años, el uso excesivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva, lo que ha resultado en la aparición de bacterias resistentes, seguido por la propagación de los genes de resistencia.

Los estudios han demostrado que los determinantes genéticos para la resistencia a los antibióticos residen en plásmidos, ADN cromosómico o en elementos transponibles. La adquisición o pérdida de estos determinantes genéticos puede contribuir a los cambios en los patrones de resistencia en un medio determinado<sup>170</sup>. La determinación de los diferentes antibiotipos de *Staphylococcus aureus* ayuda en el seguimiento de la tendencia del perfil de resistencia antibiótica que a su vez ayuda en la correcta aplicación de los regímenes de antibióticos para las infecciones por *Staphylococcus aureus*.

### 1.5.1. Antibióticos Antiestafilocócicos

**Penicilinas.** La mayoría de estafilococos son resistentes a la penicilina a través de la producción de  $\beta$ -Lactamasas específicas que originalmente se llamaron penicilinasas. Todas las formulaciones de penicilina se ven afectadas: bencilpenicilina, penicilina procaína, penicilina benzatina, fenoximetil y fenoxietil penicilina. Una pequeña proporción (5 a 10%) de cepas de *Staphylococcus aureus* no producen  $\beta$ -Lactamasas y permanecen susceptibles a la penicilina G.

**Penicilinas penicilinasas-resistentes.** En la actualidad, la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* siguen siendo sensibles a penicilinas semisintéticas y cefalosporinas de primera generación, aunque esto está cambiando rápidamente en algunos países. Agentes clasificados como penicilinas penicilinasas-resistentes incluyen meticilina y nafcilina, y las penicilinas isoxazólicas: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, y flucloxacilina.

**Cefalosporinas.** Las cefalosporinas en general muestran una estabilidad variable para la  $\beta$ -Lactamasas estafilocócicas, dependiendo de su estructura química. Así, cefalotina es relativamente resistente, mientras que cefazolina es más sensible a la degradación de la  $\beta$ -Lactamasas estafilocócica<sup>171,172</sup>. Aunque

este fenómeno *in vitro*, no se ha demostrado de forma clara que tenga una significación clínica, algunos prefieren cefalotina para el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus* que amenazan la vida del paciente<sup>173</sup>. Los datos de estudios en animales sugieren que las cefalosporinas son probablemente menos eficaces que las penicilinas penicilinasas-resistentes para el tratamiento de infecciones graves por estafilococos<sup>174,175</sup>.

En comparación con cefalosporinas de primera generación, las cefalosporinas de segunda y tercera generación tienen en general inferior actividad *in vitro* contra *Staphylococcus aureus*. Con la excepción de cefamandol, cefuroxima, y, posiblemente, cefaclor, cefalosporinas de generaciones posteriores generalmente tienen menor actividad contra estafilococos y no ofrecen ventajas sobre las cefalosporinas de primera generación<sup>176</sup>. Sin embargo, casi todas las cefalosporinas tienen actividad suficiente para proporcionar una cobertura inicial a la espera de los resultados de laboratorio. Las cefalosporinas no son activas contra cepas de MRSA *in vivo*, a pesar del hecho de que algunas cepas pueden aparecer como susceptibles en las pruebas de laboratorio de rutina. Las excepciones a esta regla se han encontrado en cefalosporinas de quinta generación como el ceftobiprol y la ceftarolina<sup>177-180</sup>.

**Combinaciones Penicilina/Inhibidor de  $\beta$ -Lactamasas.** Las  $\beta$ -Lactamasas estafilocócicas pueden ser inhibidas por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Estas combinaciones no tienen *in vitro* o *in vivo* superioridad sobre penicilinas resistentes a penicilinasas, pero tienen la ventaja de poseer un amplio espectro de actividad frente a bacterias Gram-negativas, incluyendo anaerobios. Por lo tanto, no deben ser utilizados como sustitutos de penicilinas resistentes a penicilinasas cuando los estafilococos son los únicos agentes patógenos. Sin embargo, su espectro más amplio les da una ventaja significativa cuando los estafilococos están involucrados en infecciones mixtas con otros microorganismos y especialmente anaerobios gramnegativos entéricos. No son activos contra cepas de MRSA.

**Carbapenémicos.** Imipenem y meropenem tienen un muy amplio espectro de actividad que incluye *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, MRSA es también resistente a imipenem y meropenem. Aunque algunas cepas de MRSA aparecen susceptibles a carbapenémicos *in vitro*, no son susceptibles *in vivo*<sup>181,182</sup>.

**Macrólidos.** En general, los macrólidos muestran una actividad bastante uniforme frente a estafilococos<sup>183-185</sup>. MRSA-AH son con frecuencia resistentes a los macrólidos mientras que muchos MRSA-AC son susceptibles, aunque la resistencia puede variar hasta un 25%<sup>186</sup>. La resistencia a la eritromicina también es prevalente en todo el mundo en las cepas MSSA adquiridas en la comunidad. Otros macrólidos como diritromicina, roxitromicina, claritromicina y azitromicina tienen una actividad similar a la de la eritromicina contra estafilococos. Otra clase de agentes antibacterianos derivados de macrólidos, los cetólidos, son activos frente a estafilococos susceptibles a eritromicina, pero no contra cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* a eritromicina<sup>187</sup>.

**Lincosamidas (clindamicina y lincomicina).** *Staphylococcus aureus* resistentes a eritromicina ponen de manifiesto dos tipos de resistencia: inducible y constitutiva. Los test *in vitro* para cepas con resistencia inducible son sensibles a lincosamidas cuando se testan solas, pero aparecen como resistentes cuando se hace en presencia de eritromicina. Los test *in vitro* para cepas con resistencia constitutiva son resistentes a lincosamidas<sup>188</sup>. El significado clínico de la resistencia inducible es desconocido, ya que no se han llevado a cabo los estudios prospectivos correspondientes para determinar si las cepas con resistencia inducible responden al tratamiento con lincosamidas. Estudios *in vitro* mostraron que había una mayor tasa de mutación para resistencia a lincosamidas que las cepas eritromicina susceptibles<sup>189</sup>. Hay evidencias “anecdóticas” de que responden clínicamente, pero la selección de la resistencia durante el tratamiento y las recaídas son comunes<sup>190-195</sup>. Hay un consenso de que las infecciones causadas por cepas con resistencia inducible no deben ser tratadas con clindamicina a menos que sea una infección banal<sup>196</sup>. MSSA son generalmente susceptibles a clindamicina. MRSA-AH son en general resistentes



a clindamicina, en cambio las cepas MRSA-AC son habitualmente sensibles a lincosamidas.

**Fluorquinolonas o Quinolonas.** Las fluorquinolonas son activos *in vitro* e *in vivo* contra *Staphylococcus aureus*, incluyendo algunas cepas MRSA<sup>197-199</sup>. En términos de actividad ante Gram-positivos y en concreto frente a estafilococos, las quinolonas más antiguas, como ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino son menos potentes que generaciones posteriores como trovafloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino y garenoxacino. Se ha encontrado resistencia a las fluorquinolonas en cepas MSSA y MRSA<sup>200,201</sup>, aunque la mayoría de cepas MRSA son ahora resistentes a las fluorquinolonas, incluyendo las nuevas generaciones<sup>202,203</sup>. En modelos animales algunas quinolonas como levofloxacino y trovafloxacino se han mostrado tan eficaces como la vancomicina en el tratamiento de endocarditis por *Staphylococcus aureus*, incluyendo la causada por cepas resistentes a meticilina<sup>204-207</sup>.

**Glicopéptidos.** Hasta hace unos años, las cepas MRSA eran invariablemente susceptibles a vancomicina y teicoplanina. Sin embargo, vancomicina tiene menor actividad bactericida contra MSSA *in vitro* en comparación con nafcilina<sup>208-210</sup>. Glicopéptidos como oritavancina, dalbavancina, telavancina muestran potenciales ventajas sobre los clásicos glicopéptidos<sup>211-214</sup>. Son rápidamente bactericidas, y activos frente a *Staphylococcus aureus* con Resistencia Intermedia a Vancomicina<sup>215</sup>. Teicoplanina es otro glicopéptido con un espectro de actividad similar a vancomicina, pero que puede ser menos activo contra algunos estafilococos coagulasa-negativos. En modelos animales, teicoplanina tiene una actividad equivalente a vancomicina para el tratamiento de endocarditis experimental causada tanto por MSSA como por MRSA<sup>216,217</sup>.

El aumento de la prevalencia de cepas MRSA-AC se tradujo en el aumento del uso del glicopéptido, vancomicina<sup>218</sup>. Y el aumento del uso de dicho antibiótico condujo a la aparición de estafilococos resistentes a vancomicina<sup>219</sup>. El primer caso de resistencia a la vancomicina entre estafilococos se comunicó en 1987 y fue identificado en una cepa de *Staphylococcus haemolyticus*<sup>220</sup>. En 1997, se

notificó la primera cepa de *Staphylococcus aureus* Resistencia Intermedia a Vancomicina (VISA por sus siglas en inglés) en Japón, con notificaciones posteriores en Francia y Sudáfrica.<sup>221-223</sup>. Estos VISA eran todas cepas MRSA<sup>224</sup>. En junio de 2002, en Michigan, se aisló una cepa de *Staphylococcus aureus* con Resistencia completa a Vancomicina (VRSA por sus siglas en inglés), dos meses después en Pennsylvania se aisló una cepa similar<sup>225-227</sup>. Se han identificado dos formas de resistencia a vancomicina. La primera corresponde a cepas VISA y serían el resultado de los cambios en la síntesis del peptidoglicano de la pared celular<sup>228</sup>. La segunda forma de resistencia a vancomicina se debe a la conjugación de una cepa de *Staphylococcus aureus* con una cepa de *Enterococcus faecalis* Resistente a Vancomicina (VRE por sus siglas en inglés)<sup>229</sup>.

**Tetraciclinas.** La resistencia a tetraciclinas es común en cepas MRSA-AC. Algunas cepas resistentes a la tetraciclina aparecen como susceptibles a minociclina y doxiciclina. La incidencia de resistencia a tetraciclina es superior al 90% en MRSA-AH y la sensibilidad *in vitro* de *Staphylococcus aureus* a minociclina ha sido documentada durante muchos años<sup>230</sup>. Hay evidencias de la eficacia frente a MRSA de tetraciclina. Minociclina y vancomicina presentan igual eficacia en la reducción de densidad bacteriana en vegetaciones infectadas en endocarditis por MRSA en un modelo animal<sup>231</sup>.

**Glicilciclinas.** Las glicilciclinas son modificaciones químicas de las tetraciclinas<sup>232</sup>. El agente en esta clase más destacado es tigeciclina. Como la tetraciclina, la tigeciclina tiene un espectro bastante amplio y tiene la ventaja de tener actividad contra casi todas las cepas resistentes a tetraciclina. Su potencial como agente antiestafilocócico es muy importante frente a una gran variedad de infecciones<sup>233</sup>.

**Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX).** La mayoría de las cepas de MSSA son susceptibles a TMP-SMX. La sensibilidad *in vitro* de MRSA a TMP-SMX varía en todo el mundo. En un estudio, hasta el 95% de las cepas de MRSA-AH fueron sensibles a TMP-SMX, mientras que en otras áreas casi todas las cepas

fueron resistentes<sup>234,235</sup>. TMP-SMX era notablemente inferior a la vancomicina para la infección causada por MSSA o MRSA en endocarditis de válvula aórtica en modelos animales<sup>236,237</sup>.

**Mupirocina.** Se utiliza como agente tópico para el tratamiento de infecciones superficiales de la piel y portadores de *Staphylococcus aureus*. En un estudio se vio que 414 muestras nasales y 586 no nasales de *Staphylococcus aureus*, tanto resistentes como sensibles a meticilina presentaban una sensibilidad del 99,1% a mupirocina<sup>238</sup>. Sin embargo, hay pruebas de la resistencia a mupirocina aumentando las tasas de manera significativa cuando se usa ampliamente<sup>239</sup>.

**Ácido Fusídico.** Sólo disponible en Europa y algunos países del Pacífico Occidental. Es activo contra ambas cepas tanto MSSA como MRSA<sup>240,241</sup>. *Staphylococcus aureus* es inhibido por ácido fusídico en concentraciones muy bajas, por lo general entre 0,03 y 0,25 µg/ml, independientemente de su sensibilidad a meticilina u oxacilina<sup>240,242</sup>. A pesar de que han aparecido cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a ácido fusídico, las tasas de resistencia se han mantenido bajas en casi todas las regiones donde se utiliza regularmente ácido fusídico<sup>243</sup>.

**Fosfomicina.** Solo o en combinación con antibióticos β-lactámicos, se ha visto que puede ser activo contra MRSA *in vitro*<sup>244</sup>.

**Rifampicina.** Es muy activa contra estafilococos. Pueden seleccionarse fácilmente mutantes resistentes *in vitro* y se cree que están presentes en las poblaciones sensibles con una frecuencia de  $10^{-6}$  a  $10^{-7}$ <sup>245,246</sup>. Debido a esta resistencia, rifampicina se utiliza casi siempre en combinación con otros fármacos antiestafilocócicos en el tratamiento de infecciones ya establecidas. La resistencia a rifampicina es más frecuente en MRSA-AH que en MRSA-AC, en las cepas epidémicas EMRSA-15 y EMRSA-16 o MSSA en la mayoría de las regiones del mundo.

**Estreptograminas.** Estos antibióticos son la combinación de dos tipos: las estreptograminas A y B. Estreptograminas B comparten el mismo punto de acción que los macrólidos y lincosamidas, mientras que estreptograminas A actúan en un lugar separado en el ribosoma<sup>247</sup>. El agente original ha sido pristinamicina y ha estado disponible como un medicamento oral en Francia durante muchos años. Posteriormente apareció una combinación de estreptograminas inyectable semisintética, era la quinupristina-dalfopristina, y se ha desarrollado especialmente para el tratamiento de las infecciones por Gram-positivos MR. La ventaja de estos agentes es que son útiles contra estafilococos y otros Gram-positivos que son resistentes a macrólidos y lincosamidas y por lo tanto todas las formas de MRSA<sup>248,249</sup>. La resistencia a la quinupristina-dalfopristina es poco frecuente.

**Oxazolidinonas.** Son agentes sintéticos, los miembros originales tenían una cierta acción inhibiendo la monoaminoxidasa<sup>250,251</sup>. Linezolid está disponible para el tratamiento de la infección por estafilococos resistentes<sup>252</sup>. Estos fármacos tienen un mecanismo de acción sobre la síntesis de proteína ribosomal, y son activos contra cepas resistentes a otras clases de antibióticos<sup>253</sup>. Linezolid se puede administrar por vía oral, así como por vía parenteral.

**Daptomicina.** Es el primero de una nueva clase de lipopéptidos cíclicos. Es activo contra todos los tipos de *Staphylococcus aureus*, se emplea vía parenteral para el tratamiento de infecciones graves de la piel y partes blandas, bacteriemias, endocarditis, osteomielitis e infecciones de prótesis articulares<sup>254-259</sup>.

*Staphylococcus aureus* se considera que son MR cuando presentan resistencia a cinco (o más) de los siguientes antibióticos, oxacilina, penicilina, eritromicina, clindamicina, gentamicina, ciprofloxacino, tetraciclina, rifampicina y cloranfenicol<sup>47</sup>. Según los criterios anteriores, Fluit et al. estudiaron el porcentaje de *Staphylococcus aureus* MR tanto en MSSA como en MRSA ambos nosocomiales. Y encontraron que todas las cepas de MRSA eran resistentes al

menos a dos tipos de antibióticos. Los resultados también mostraron que sólo el 2% eran MSSA MR. Sin embargo, el 87% de los MRSA eran MR, sólo el 3% de las cepas de MRSA eran resistentes a  $\beta$ -lactámicos, que se consideran como no MR y el 10% de MRSA eran no MR, pero resistentes a más antibióticos que sólo los  $\beta$ -lactámicos<sup>260</sup>. Merlino et al. examinaron 60 cepas de MRSA nosocomiales aisladas en Sídney, y dividieron éstas en dos grupos de acuerdo a sus perfiles antibióticos, 30 cepas de MRSA fueron No MR (resistente a menos de dos antibióticos no  $\beta$ -lactámicos) y 30 fueron MRSA MR (resistentes a tres o más antibióticos no  $\beta$ -lactámicos). Encontraron que todos los MRSA MR eran resistentes a gentamicina y TMP-SMX, mientras que todos MRSA no MR fueron sensibles a gentamicina y TMP-SMX<sup>261</sup>.

En resumen, en la segunda mitad del siglo XX la introducción de los antibióticos sintéticos y semi-sintéticos provocó un cambio de paradigma en las ciencias médicas. Se pensaba que podíamos escapar de las amenazas mortales de las infecciones y las epidemias causadas por microorganismos. Sin embargo, la variabilidad de los genomas bacterianos y la posibilidad de transferencia horizontal de genes desafiaron los logros de la terapia con antibióticos. Mientras que entre 1950 y el final de la década de los 80 las grandes compañías farmacéuticas introducían nuevos antibióticos en el mercado de manera regular, en los últimos 35 años esos avances se han desacelerado de manera significativa. La oferta de nuevos agentes con nuevos mecanismos de acción es limitada, y por ello la necesidad del desarrollo de nuevas dianas farmacológicas<sup>262</sup>. Parece ser que en los próximos años tendremos que confiar en el panel de antibióticos disponibles en la actualidad, y deberán ser utilizados de manera más eficiente y con mayor prudencia.

### **1.6. Estrategia de control de infección de *Staphylococcus aureus* y MRSA**

El control de los microorganismos resistentes a los antibióticos es un problema complejo que implica la interacción entre el agente patógeno, el huésped y su entorno. La comprensión de cómo se desarrolla la resistencia y la forma en que

el patógeno se propaga entre los huéspedes susceptibles, teniendo en cuenta su entorno, son importantes en la formulación de estrategias de control de infecciones. Varias vías pueden estar implicadas en la aparición o propagación de la resistencia en las bacterias<sup>263</sup>. Las más relevantes para MRSA son: introducción de microorganismos resistentes en una población donde la resistencia antes no estaba presente, la selección de una pequeña subpoblación resistente, y la difusión de organismos inherentemente resistentes en el ámbito local<sup>264</sup>. Para evitar el desarrollo de resistencia y prevenir una mayor propagación, se han propuesto cuatro estrategias principales para el control de MRSA endémico. Éstas son: 1) prevención de la selección de aislados resistentes a la meticilina en una población de *Staphylococcus aureus* mediante la gestión de antibióticos, 2) identificación de portadores mediante el cribado y el aislamiento, 3) eliminación de los reservorios mediante la descolonización del paciente, y 4) prevención de la transmisión paciente a paciente con higiene de manos, precauciones de contacto y descontaminación del medio ambiente<sup>264,265</sup>.

### **1.6.1. Prevención de MRSA mediante la gestión de antibióticos**

Hay evidencias que apoyan que el uso de antibióticos se asocia directamente con infecciones por MRSA<sup>264,266</sup>. Los pacientes que están colonizados o infectados por microorganismos resistentes a antibióticos han recibido tratamiento antibiótico previo con mayor probabilidad. La proporción de resistencia a la meticilina es mayor entre los *Staphylococcus aureus* aislados en hospitales, donde la presión antibiótica es mayor, en comparación con los aislados en la comunidad. Dentro de los mismos hospitales, la proporción de MRSA en unidades de cuidados intensivos, donde se usan más antibióticos, es mayor que en otras unidades de hospitalización<sup>266,267</sup>. La relación dosis-respuesta del uso de antibióticos y la proporción de organismos resistentes a los antibióticos también ha demostrado ser lineal. Además, hay cambios concomitantes temporales, cuando aumenta el uso de antibióticos se incrementa la resistencia antibiótica<sup>268</sup>. Por lo tanto, en un programa de gestión de antibióticos generalmente se recomienda la monitorización del uso adecuado de

antimicrobianos para prevenir la presión selectiva y la emergencia de cepas resistentes.

### **1.6.2. Identificación de portadores mediante cribado y aislamiento**

La identificación de portadores y el aislamiento son componentes integrales de la estrategia “search and destroy”, que ha tenido éxito en algunos lugares con baja prevalencia de MRSA, como en Holanda<sup>265,269</sup>. Esta estrategia incluye, vigilancia activa de las personas de riesgo, aislamiento preventivo de los pacientes de riesgo, aislamiento de portadores conocidos y erradicación de portadores de MRSA mediante mupirocina nasal<sup>270</sup>. En 2011 se publicaron dos estudios sobre la efectividad de los programas de vigilancia activa con resultados contradictorios. El primer estudio se hizo en pacientes de UCI y de no UCI, concluyendo que la aplicación de un paquete de medidas frente a MRSA, que incluía vigilancia universal nasal, precauciones de contacto, mejora de la higiene de manos y cambios de conducta en las instituciones, se asoció con una disminución de la transmisión e infecciones por MRSA asociada a los cuidados de salud<sup>271</sup>. El otro estudio se hizo sólo en paciente ingresados en UCI, las intervenciones incluían cultivos de vigilancia nasales y la ampliación del uso de las precauciones de barrera. Una vez que se iniciaron las precauciones de contacto, se continuaron durante toda la estancia en la UCI. Los pacientes fueron aislados con precauciones de contacto si tenían historial de ser MRSA positivo en el último año o si los cultivos clínicos o de vigilancia resultaron positivos. El estudio concluyó que la vigilancia no era eficaz para reducir la transmisión de MRSA<sup>272</sup>. Estos dos estudios difieren en varios aspectos importantes, incluyendo el diseño, las poblaciones estudiadas, así como las intervenciones concomitantes<sup>273</sup>. Sin embargo, el factor que más pudo influir fue probablemente el relacionado con las técnicas de laboratorio, que determinaron el tiempo de presentación de los resultados. Para el primer estudio el tiempo de respuesta fue de menos de un día, ya que más del 90% de los hospitales participantes utilizaban la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real. Mientras que los laboratorios de los hospitales del segundo estudio

tenían un tiempo de respuesta de 5.2 días ya que utilizaban el método de cultivo tradicional<sup>274-276</sup>.

### 1.6.3. Eliminación de reservorios mediante descolonización del paciente

La colonización es un factor de riesgo importante para la posterior infección<sup>9</sup>. Las personas que, o bien están colonizadas o infectadas son las principales fuentes de propagación a otros. Por lo tanto, la descolonización tiene dos propósitos principales; 1) prevenir las infecciones posteriores en las personas que ya están colonizadas, y 2) prevenir la transmisión de individuos colonizados a los demás mediante la erradicación del reservorio. La propuesta para la erradicación ha sido la aplicación intranasal de antibióticos tópicos, por ejemplo mupirocina, ya sea solos o en combinación con jabones antisépticos, por ejemplo clorhexidina, o en casos seleccionados, antibióticos sistémicos orales<sup>277</sup>. Una revisión sistemática de 23 ensayos clínicos sugiere que la mupirocina intranasal a corto plazo es el tratamiento más eficaz, con una tasa de éxito en la erradicación de portadores de MRSA de 90% una semana después del tratamiento, y hasta un 60% después de un período de seguimiento más largo<sup>278</sup>.

A pesar de la tasa de éxito a corto plazo en la erradicación de MRSA, varios estudios han demostrado que su impacto en la eliminación de las infecciones variaba entre distintas poblaciones estudiadas<sup>277-279</sup>. Las evidencias apoyan que la descolonización de portadores de *Staphylococcus aureus* antes de la cirugía reduce el riesgo de infecciones postoperatorias, sobre todo en pacientes sometidos a procedimientos cardiorácicos. La descolonización podría reducir las tasas de infección en los pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua, y podría ser útil en pacientes con infecciones recurrentes estafilocócicas de piel y tejidos blandos. La descolonización rutinaria para los portadores no quirúrgicos no está indicada en la actualidad. El papel de la descolonización en la prevención de la transmisión en zonas endémicas no es concluyente. Sin embargo, la descolonización de los trabajadores sanitarios o de



los pacientes colonizados como componente de gestión de brote debe ser considerado<sup>277,280</sup>.

#### **1.6.4. Prevención mediante higiene de manos y precauciones de contacto**

En resumen, la aparición de MRSA y de otros patógenos, a nivel hospitalario, se puede reducir a través de la aplicación de medidas de control de infecciones. Dichas medidas incluyen, la detección frecuente de los colonizados, aplicación de tratamiento de descolonización efectivo y la práctica de los métodos básicos de higiene por parte del personal de atención de salud<sup>131</sup>. Sin embargo, la erradicación de estos microorganismos asociados a la comunidad tiende a ser más difícil debido a la alta frecuencia de la transmisión por individuos asintomáticos colonizados y el alto coste del screening de todos los profesionales de atención de salud<sup>131</sup>.

La mayoría de los estudios sugieren que el cribado de pacientes infectados y/o colonizados, la detección precoz de MRSA, la mejora de la higiene de manos y el uso racional de los antibióticos, son métodos eficaces en el control de las infecciones por MRSA<sup>33,281-283</sup>. Por otra parte, un elemento importante en el control de brotes de MRSA es la tipificación de cepas para distinguir entre las cepas epidémicas y las esporádicas<sup>281</sup>.

En general, los países con estrictas medidas de control de infecciones tienden a comunicar bajas tasas de incidencia por MRSA<sup>284,285</sup>. La política de "búsqueda y destrucción" aplicada en los países nórdicos y en Holanda exige que todos los pacientes en situación de riesgo de ser portadores de MRSA deben ser aislados y realizarles screening antes de su ingreso en el hospital<sup>286</sup>.

## **OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo General 1º**

Estudiar el comportamiento temporal de la incidencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

#### **2.1.1. Objetivos Específicos 1º**

- 2.1.1.1. Describir la evolución temporal y sus características de la incidencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).
- 2.1.1.2. Establecer los canales endémicos o curvas de expectativa para los años 2013 y 2014 en el Hospital Son Llàtzer, según la incidencia histórica de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina.
- 2.1.1.3. Calcular el Índice Epidémico mensual para los años 2013 y 2014 en el Hospital Son Llàtzer, según la incidencia histórica de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina.

## **2.2. Objetivo General 2º**

Estudiar diferentes aspectos epidemiológicos de la relación existente entre muestra clínica y colonización cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llätzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

### **2.2.1. Objetivos Específicos 2º**

2.2.1.1. Determinar la presencia de colonización cuando en la muestra clínica se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llätzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

2.2.1.2. Conocer si hay una relación entre la localización de la colonización y la muestra clínica cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llätzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

### **2.3. Objetivo General 3º**

Estudiar niveles de sensibilidad y resistencia antibiótica en las muestras clínicas y/o colonización cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

#### **2.3.1. Objetivos Específicos 3º**

2.3.1.1. Determinar el nivel de sensibilidad y resistencia antibiótica en la colonización cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

2.3.1.2. Determinar el nivel de sensibilidad y resistencia antibiótica en las muestras clínicas cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

2.3.1.3. Determinar a evolución temporal de la resistencia a una serie de antibióticos seleccionados en las muestras clínicas cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

2.3.1.4. Estimar los posibles casos de muestras clínicas cuando se aísla *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina Asociados a la Comunidad partiendo del patrón del antibiograma en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

**METODOLOGÍA**

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Ámbito, Organización y Estructura

El Hospital Son Llàtzer, dependiente del Servicio Balear de Salud, es un hospital docente de tercer nivel, con 377 camas y que atiende a una población de referencia de aproximadamente 250.000 habitantes. El hospital fue inaugurado el 15 de diciembre de 2001, aunque realmente tuvieron que transcurrir unos meses más hasta que la actividad hospitalaria se regularizó plenamente. Existe una completa informatización desde su inauguración (se le denominó cuando se puso en funcionamiento “Hospital sin papeles”) y ello ha permitido que desde su apertura la Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones (UECI) disponga de una base de datos informatizada denominada Sistema de Notificación Automática de Microorganismos Multirresistentes (SNAMoMr). Esta base está interconectada con toda la estructura informática del Hospital, aunque sobre todo es utilizada para Urgencias, Admisión de Hospitalización, Programación Quirúrgica, Programación de Consultas Externas, Radiología y Gabinete de Exploraciones Funcionales.

Desde el inicio, la UECI y el Laboratorio de Microbiología (LdM) protocolizaron de forma conjunta la notificación urgente a la UECI de una serie de Microorganismos Multirresistentes Centinela (MoMrC), colaborando de esta forma ambos Servicios en la vigilancia, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Los MoMrC que desde el principio se han monitorizado son MRSA, *Clostridium difficile*, microorganismos productores de  $\beta$ -Lactamasas de Espectro Ampliado o Extendido ( $\beta$ -LEA o  $\beta$ -LEE) y cualquier otro microorganismo que desde el LdM se le identifica con un patrón o características de MR. De esta manera cada vez que en el LdM se aísla un MoMrC se comunica dicha situación de forma directa y urgente a la UECI. La información que se transmite es la siguiente: identificación del caso (nombre y apellidos, además de número de historia clínica de la persona afectada), el tipo de MoMrC aislado y la muestra de donde se aisló. Con esta información la UECI nutre y mantiene actualizada la base de datos del SNAMoMr. Esta base no sólo

se sustenta de la información que aporta el LdM, sino que también se nutre de los datos que se obtienen por las entrevistas clínicas, de informes de otros centros sanitarios, socio-sanitarios, etc. En el Hospital no existe un programa de búsqueda activa de casos de MRSA tipo “Search and Destroy”, ni tampoco ningún tipo de screening en Urgencias según perfiles de riesgo de la población atendida. El único cribado que se hace es a los contactos hospitalizados de los casos de MRSA también hospitalizados (frotis nasal y frotis cutáneo). A todos los casos identificados como MRSA, tanto en muestras clínica como en muestras de colonización, se les indican las precauciones de aislamiento de contacto.

### 3.2. Tipo de Estudio

Dado que esta tesis tiene 3 objetivos generales, con sus correspondientes objetivos específicos, se ha utilizado el **diseño de investigación** o **tipo de estudio** más adecuado en cada caso para la consecución de los mismos.

Para el primer objetivo general que es “Estudiar el comportamiento temporal de la incidencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”, se realizó un estudio ecológico de evolución temporal de los casos incidentes de MRSA notificados por el LdM a la UECI.

Para el segundo objetivo general que es “Estudiar diferentes aspectos epidemiológicos de la relación existente entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)” se realizó un estudio descriptivo transversal.

Para el tercer objetivo general que es “Estudiar niveles de sensibilidad y resistencia antibiótica en la infección y/o colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)” se realizó un estudio descriptivo transversal.



### 3.3. Población de Estudio

Se ha incluido como **población de estudio** todos los casos incidentes de MRSA identificados en el LdM y registrados en la base de datos SNAMoMr durante el período de 1 enero de 2003 hasta 31 de diciembre de 2012 (10 años). Se han excluido los casos identificados en el LdM y registrados en la base de datos SNAMoMr durante el año 2002, porque pensamos que la información recogida no estaba lo suficientemente estandarizada, al ser el primer año de apertura y funcionamiento del Hospital. También se han excluido los casos de la base de datos SNAMoMr cuyo origen es “antecedente de MRSA” y no se ha podido identificar la presencia de dicho microorganismo en nuestro LdM.

### 3.4. Variables de Estudio

Para cada caso incidente de MRSA se han recogido una serie de **variables** que junto con su definición operativa y categorización se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables estudiadas, definición operativa y categorías de clasificación.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍAS
<b>Fecha de Nacimiento</b>	La que consta en la Historia Clínica.	Día/Mes/Año
<b>Edad</b>	Edad en el momento de la identificación del MRSA en nuestro Hospital. Calculada a partir de la variable Fecha de Nacimiento y la variable Fecha de Identificación.	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	El que consta en la Historia Clínica.	Mujer Hombre
<b>Fecha de Identificación</b>	Fecha en la que se recogió la muestra donde se aisló MRSA.	Día/Mes/Año

<b>Lugar del Diagnóstico</b>	Lugar donde se recogió la muestra en la que se aisló MRSA.	UCI Urgencias Planta Hospitalización Consultas Externas
<b>Servicios del Diagnóstico</b>	Servicios al que estaba adscrito el paciente cuando se aisló MRSA.	Nefrología Neumología Neurología Digestivo Hematología UCI Urología Ginecología/Obstetricia Oftalmología Urgencias Dermatología Pediatria Reumatología Endocrinología Cirugía General Medicina Interna Oncología Cardiología Traumatología
<b>Muestra Clínica<sup>&amp;</sup></b>	Muestra biológica donde se aisló MRSA.	Herida* Hemocultivos** Respiratoria*** Orina**** Sin Muestra Clínica*****
<b>Colonización<sup>\$</sup> Nasal</b>	Aislamiento de MRSA en un frotis nasal.	Si No
<b>Colonización Cutánea</b>	Aislamiento de MRSA en un frotis cutáneo (axilar y/o inguinal).	Si No
<b>Colonización Nasal y Cutánea</b>	Aislamiento de MRSA en un frotis nasal y en un frotis cutáneo (axilar y/o inguinal al mismo tiempo).	Si No

<b>Patrón a Mupirocina en muestra NO clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Mupirocina según el LdM y aislado en una muestra no clínica (colonización nasal o cutánea).	Sensible Resistente
<b>Patrón a Ácido Fusídico en muestra NO clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Ácido Fusídico según el LdM y aislado en una muestra no clínica (colonización nasal o cutánea).	Sensible Resistente
<b>Patrón a Cotrimoxazol en muestra NO clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Cotrimoxazol según el LdM y aislado en una muestra no clínica (colonización nasal o cutánea).	Sensible Resistente
<b>Patrón a Clindamicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad del MRSA a Clindamicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Eritromicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Eritromicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Rifampicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Rifampicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Teicoplanina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Teicoplanina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Tetraciclina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Tetraciclina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Cotrimoxazol en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Cotrimoxazol según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Vancomicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Vancomicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente

<b>Patrón a Ciprofloxacino en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Ciprofloxacino según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Levofloxacino en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Levofloxacino según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Norfloxacino en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Norfloxacino según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Gentamicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Gentamicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Tobramicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Tobramicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Mupirocina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Mupirocina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Ácido Fusídico en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Ácido Fusídico según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Nitrofurantoína en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Nitrofurantoína según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Fosfomicina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Fosfomicina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Linezolid en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Linezolid según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente

<b>Patrón a Quinupristina-Dalfopristina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Quinupristina-Dalfopristina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente
<b>Patrón a Tigeciclina en muestra clínica</b>	Patrón de sensibilidad de MRSA a Tigeciclina según el LdM y aislado en una muestra clínica.	Sensible Resistente

Fuente: Elaboración propia.

& Las muestras clínicas se han agrupado para aumentar la eficiencia según el número de casos

§ Colonización, en esta tesis, siempre hace referencia a Nasal y/o Cutánea.

\*Herida, se han incluido: heridas quirúrgicas, no quirúrgicas, úlceras dérmicas, además de cualquier lesión cutánea, mucosa o conjuntival. Excluyendo las muestras de colonización nasal y cutánea.

\*\*Hemocultivos, se han incluido: hemocultivos y cultivos de catéteres cuando no se hizo hemocultivo del caso.

\*\*\*Respiratoria, se han incluido: esputos tanto espontáneos como inducidos, aspirados nasofaríngeos, aspirados bronquiales y lavados bronco-alveolares.

\*\*\*\*Orina, se han incluido: orina de micción espontánea, de sondaje vesical y de punción supra-púbica.

\*\*\*\*\*Sin Muestra Clínica se han incluido los casos en los que el aislamiento del MRSA ha sido únicamente en muestras de colonización nasal y/o cutánea.

### 3.5. Aspectos Microbiológicos

En el Hospital Son Llàtzer el Laboratorio de Microbiología utiliza la siguiente metodología:

#### Identificación

Ante una cepa sospechosa de *Staphylococcus aureus* realizamos las 2 pruebas siguientes:

A. Prueba de la catalasa<sup>4</sup>.

B. Prueba rápida de aglutinación en portaobjetos para la detección simultánea del factor de afinidad para el fibrinógeno (“clumping factor”), de la proteína A y de los polisacáridos capsulares de *Staphylococcus aureus*<sup>287</sup>.

### **A. PRUEBA DE LA CATALASA**

La prueba de la catalasa se realiza con 3% de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) sobre un portaobjetos de vidrio. Un burbujeo vigoroso e inmediato indica la conversión del  $H_2O_2$  en agua y oxígeno gaseosos. Se debe tener cuidado de tomar la muestra sólo de la parte superior de las colonias a fin de evitar el traslado de sangre y las posibles reacciones falsas positivas, ya que los hematíes por sí mismos pueden causar una reacción de catalasa positiva débil.



Figura 12. Prueba de la Catalasa.

### **B. PRUEBA RÁPIDA DE AGLUTINACIÓN EN PORTAOBJETOS: PASTOREX® STAPH-PLUS (BIO-RAD)**

Prueba rápida de aglutinación en portaobjetos para la detección simultánea del factor de afinidad para el fibrinógeno ("clumping factor"), de la proteína A y de los polisacáridos capsulares de *Staphylococcus aureus*. Se trata de partículas de látex sensibilizadas con fibrinógeno e IgG, así como con anticuerpos monoclonales específicos desarrollados contra los polisacáridos capsulares de *Staphylococcus aureus*.



Figura 13. PASTOREX® STAPH-PLUS



Figura 14. PASTOREX® STAHP-PLUS. Aglutinación.

La aglutinación visible en el círculo de la izquierda apoya una identificación preliminar de *Staphylococcus aureus*. La positividad de ambas pruebas (A y B) nos permite una identificación preliminar de *Staphylococcus aureus*. La identificación definitiva se realiza mediante el sistema de identificación automático VITEK y/o la galería manual ID 32 STAPH (BioMérieux).

#### VITEK®

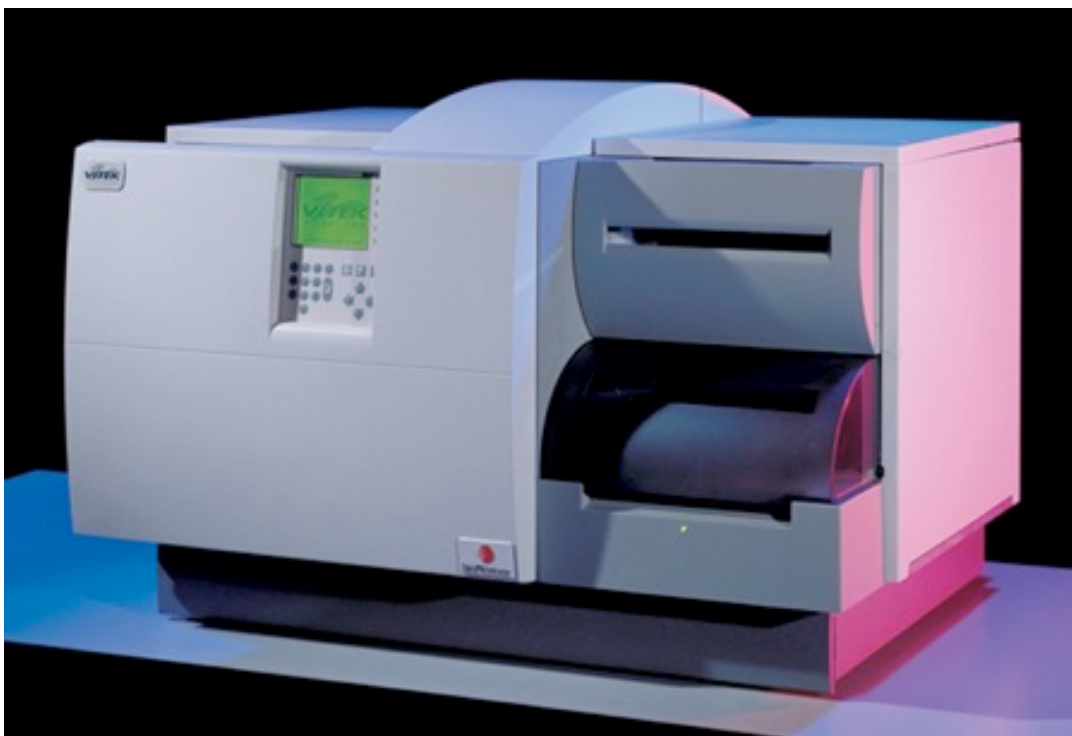


Figura 15. Sistema Automático VITEK®.

El sistema automático VITEK automatiza todas las etapas necesarias para la realización de las pruebas de identificación y antibiograma con las tarjetas VITEK<sup>288</sup>. Está constituido por un inoculador/sellador, un incubador/lector, un ordenador y una impresora. El inoculador/sellador permite la inoculación de las tarjetas en pocos minutos. El incubador/lector asegura simultáneamente la incubación y la lectura de las tarjetas para una capacidad de 60 tarjetas. El ordenador equipado con los programas de VITEK efectúa un control permanente de las operaciones en curso, memoriza los valores, trata e interpreta los resultados.

La tarjeta que nos permite en concreto la identificación de *Staphylococcus aureus* es la tarjeta ID-GPC (Cocos Gram Positivos) que incluye las siguientes pruebas bioquímicas:

Información de identificación	Tarjeta:	GP	N° de lote:	242342010	Fecha caduc.:	25-abr-2016 13:00 CDT											
	Finalizado:	30-mar-2015 19:36 CDT	Estado:	Final	Tiempo de análisis:	5.75 horas											
Organismo seleccionado	96% Probabilidad		Staphylococcus aureus														
	Bionúmero: 050412063663231		Nivel de confianza:		Identificación excelente												
Organismo SRF																	
Organismos de análisis y pruebas a separar:																	
Mensajes análisis:																	
Perfil(es) típico(s) contraindicante(s) Staphylococcus aureus LeuA(6).																	
Detalles bioquímicos																	
2	AMY	-	4	PIPLC	-	5	dXYL	-	8	ADH1	+	9	BGAL	-	11	AGLU	(+)
13	APPA	-	14	CDEX	-	15	AspA	-	16	BGAR	-	17	AMAN	-	19	PHOS	+
20	LeuA	+	23	ProA	-	24	BGURr	-	25	AGAL	-	26	PyrA	+	27	BGUR	-
28	AlaA	-	29	TyrA	-	30	dSOR	-	31	URE	-	32	POLYB	+	37	dGAL	+
38	dRIB	+	39	ILATk	+	42	LAC	-	44	NAG	-	45	dMAL	+	46	BACI	+
47	NOVO	-	50	NC6.5	+	52	dMAN	+	53	dMNE	+	54	MBdG	+	56	PUL	-
57	dRAF	-	58	O129R	+	59	SAL	-	60	SAC	+	62	dTRE	+	63	ADH2s	-
64	GPTO	+															
Acción	Nombre (ID de usuario)		Fecha/Hora		Comentario												
Revisado por:	(vitek)		31-mar-2015 07:23 CDT														
Versión instalada de VITEK 2 Systems: 06.01																	
Guía de interpretación de CMI: Copia de GLOBAL, 2011      Guía de interpretación terapéutica: Copia de NATURAL RESISTANCE																	
Nombre de juego de parámetros de AES: EUCAST Global+Natural Resistance      Última modificación de parámetros de AES: 12-mar-2015 13:42 CDT																	

Figura 16. Tarjeta ID-GPC de VITEK®.



En caso de obtener un perfil de identificación por VITEK de “débil discriminación” recurrimos a una galería manual de pruebas bioquímicas miniaturizadas: ID 32 Staph.

### **ID 32 STAPH® (BioMérieux)**

La galería ID 32 STAPH es un sistema estandarizado para la identificación de los géneros *Staphylococcus*, *Micrococcus*, y géneros próximos, *Rothia* y *Aerococcus*. Se compone de 26 ensayos bioquímicos miniaturizados, así como una base de datos específica. Después de 24 horas de incubación, se leen las reacciones, bien mediante un lector automático, o de forma visual.



Figura 17. Galería ID32 STAPH®.

### **ANTIBIOGRAMA.**

Se realiza mediante el sistema automático de microdilución VITEK y la tarjeta AST-P 626 (*Staphylococcus*) que incluye los siguientes antibióticos<sup>289</sup>:

Información de sensibilidad		Tiempo de análisis: 18,75 horas		Estado: Final	
Antibiótico	CMI	Interpretación	Antibiótico	CMI	Interpretación
Detección de cefoxitina			Daptomicina		
Bencilpenicilina			Teicoplanina		
Oxacilina			Vancomicina		
Gentamicina			Tigeciclina		
Tobramicina			Fosfomicina		
Levofloxacino			Ácido fusídico		
Resistencia inducible a clindamicina			Mupirocina		
Eritromicina			Rifampicina		
Clindamicina			Trimetoprima/Sulfametoxazol		
Linezolid					

+= Antibiótico deducido \* = AES modificado \*\* = Usuario modificado

<b>Conclusiones de AES</b>	
Nivel de confianza:	Desconocido

Figura 18. Tarjeta AST-P 626 de VITEK®.

En los estafilococos la resistencia a la meticilina se debe a la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína fijadora de penicilina PBP2a, que posee baja afinidad por los antibióticos betalactámicos. La expresión de esta resistencia puede ser homogénea o heterogénea<sup>290</sup>.

En las cepas que presentan resistencia homogénea o resistencia de alto nivel a la oxacilina, la mayor parte de la población expresa la resistencia; sin embargo la expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina generalmente es heterogénea (valores de CMI de oxacilina 1-16 µg/ml). En el caso de que la resistencia sea heterogénea, su detección en el laboratorio requiere unas condiciones de cultivo e incubación específicas o bien la realización del antibiograma con antimicrobianos que actúen como marcadores de esta resistencia<sup>290</sup>.

La cefoxitina es un marcador de la presencia del gen *mecA* ya que es un inductor más potente del sistema regulatorio de *mecA* que las penicilinas, y por ello mejora la expresión de este gen, resultando especialmente útil y de preferencia sobre el disco o la CMI de oxacilina para detectar la resistencia a oxacilina mediada por el gen *mecA* en las cepas heterorresistentes y, en consecuencia, mejora la detección de la resistencia a la meticilina<sup>290</sup>.

La tarjeta AST-P 626 (*Staphylococcus*) empleada de rutina en nuestro laboratorio para realizar el antibiograma de *Staphylococcus* spp., además de incluir la oxacilina contiene un pocillo con una dilución de cefoxitina que es empleada como “screening”.

En cualquier caso y para mayor seguridad siempre se testa un disco de cefoxitina de 30 µg mediante la técnica de disco-difusión. Según normas del EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), se prepara una suspensión del microorganismo con una turbidez del 0,5 de la escala estándar de McFarland, se introduce una torunda dentro de la suspensión y se inocula una placa de Mueller Hinton consiguiendo una siembra uniforme. Seguidamente se coloca un disco de cefoxitina de 30 µg y se incuba la

placa a 35°C durante 24 horas en atmósfera aerobia. Una zona de inhibición  $\leq 21$  mm se considera resistente y un halo de inhibición  $\geq 22$  mm es informado como sensible.

### MEDIOS CROMOGÉNICOS

Existen comercializados medios de cultivo que contienen sustratos cromogénicos para el aislamiento e identificación presuntiva de MRSA<sup>291</sup>.

En el LdM las muestras procedentes de controles de portadores de MRSA se inoculan directamente en el medio cromogénico chromID<sup>®</sup> MRSA (BioMérieux). Se trata de un medio cromogénico para el screening rápido y fiable de MRSA, permitiendo su identificación directa y definitiva en 18-24 horas. La identificación directa de estas cepas está basada en la coloración espontánea verde de las colonias productoras de  $\alpha$ -glucosidasa y la presencia de un antibiótico cefoxitina. Dicho medio permite detectar a su vez la cepas de MRSA heterorresistentes.

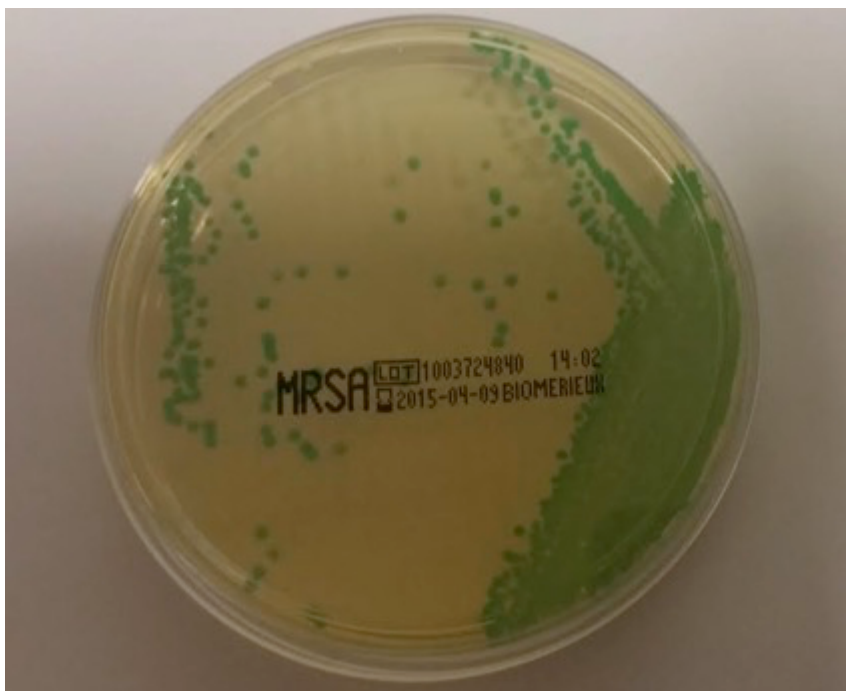


Figura 19. Medio cromogénico chromID<sup>®</sup>MRSA.

Ante cualquier colonia verde sospechosa que crece en dicho medio se confirma la identificación mediante la realización de las pruebas descritas anteriormente de la catalasa y la prueba rápida de aglutinación en portaobjetos para la

detección simultánea del factor de afinidad para el fibrinógeno (“clumping factor”), de la proteína A y de los polisacáridos capsulares de *Staphylococcus aureus*. Una vez confirmada la positividad de ambas pruebas y que por tanto se trata de una cepa de *Staphylococcus aureus* se confirma la resistencia a oxacilina mediante la realización de disco-difusión con un disco de cefoxitina de 30 µg y aplicando para su lectura los puntos de corte del EUCAST 2015.

### **SLIDEX® MRSA Detection (BioMérieux)**

Por último mencionar que ante una cepa de *Staphylococcus aureus* procedente de una muestra estéril o de un paciente en el que resulta primordial conocer al instante la sensibilidad y/o resistencia a oxacilina, se dispone en el laboratorio de una prueba rápida de aglutinación de partículas de látex que permite la detección de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* mediante la detección de PBP2a<sup>292</sup>.

Las partículas de látex sensibilizadas con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la PBP2a reaccionan después de una extracción específica con los MRSA dando una aglutinación visible a simple vista.



Figura 20. Slidex®MRSA Detection.

### 3.6. Aspectos Estadísticos

Para la recogida de la información se diseñó una base de datos ad hoc en la aplicación estadística SPSS® versión 20 (IBM® SPSS® Chicago, EEUU), utilizando como referencia para el diseño de la misma la hoja de recogida de datos (ver Anexo 1). Las variables se analizaron utilizando la misma aplicación estadística.

Para el análisis estadístico se realizó en primer lugar un análisis descriptivo univariante mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas. Evaluando la Normalidad de estas distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov si el tamaño de la población era mayor o igual a 50 y la prueba de Shapiro-Wilk si era inferior a 50. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (proporciones y porcentajes). En segundo lugar se realizó un análisis bivalente, donde se emplearon para variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado o la prueba Exacta de Fisher en función de las condiciones de aplicabilidad. Para la variable cuantitativa (edad) utilizó la prueba U Mann-Whitney para comparación de dos grupos y la prueba H Kruskal-Wallis para comparar tres o más grupos. Finalmente se hizo también un análisis de Regresión Logística Binaria Multivariante para establecer modelos de predicción. Se consideró la significación estadística con valores de  $p \leq 0,05$ .

Para estudiar el comportamiento en el tiempo de la incidencia de MRSA se han utilizado los métodos de análisis clásicos de series temporales (descomposición de la serie, tendencia, estacionalidad, componentes cíclicos y variaciones irregulares).

Muchas pruebas estadísticas se basan en distribuciones de probabilidad continuas, por ejemplo la distribución normal. Sin embargo cuando analizamos variables discretas, tales como el número de casos incidentes de MRSA en un período de tiempo dado, puede ser útil considerar la distribución de Poisson. Esta distribución es apropiada cuando los datos recogidos son frecuencias

discretas absolutas y el denominador es desconocido pero constante o contiene un elemento de tiempo. Por eso es ideal para estudiar el número de sucesos que se producen en un período de tiempo, cuando se trata de eventos poco frecuentes que se asume que ocurren aleatoriamente en el tiempo<sup>293-295</sup>.

Utilizando la información recogida desde enero de 2003 comparamos la incidencia mensual de MRSA notificados por el LdM utilizando un análisis de regresión de Poisson. El número mensual de MRSA notificados se definió como variable dependiente, con el año y el mes ajustados como variables Dummy y el mes de enero fue utilizado como valor de referencia.

Para evaluar la posibilidad de aumentos o disminuciones de una enfermedad en el tiempo es conveniente además de comparar el comportamiento temporal de casos, agregar el análisis combinado de los canales endémicos y los índices epidémicos.

Se calcularon los niveles de endemia esperada para dos períodos de tiempo diferentes. Primero se estableció el nivel endémico para la serie de años comprendida entre 2003 y 2012 y en segundo lugar se elaboró la curva de esperados para el período 2003 y 2013. El cálculo de la endemia esperada se hizo por dos procedimientos diferentes, el canal endémico y el índice epidémico.

Los corredores o canales endémicos son métodos de análisis estadístico-epidemiológico que consisten en comparar el comportamiento temporal de una enfermedad con respecto a su comportamiento histórico, a través de modelos matemáticos. Para ello se deben calcular las series de datos de los años previos del problema de salud seleccionado, representando como gráfico de áreas, sus medidas de tendencia central, orden ó dispersión, según corresponda. En este caso se han utilizado los cuartiles. Sobre ese comportamiento estacional e histórico (si es posible con base poblacional), se superpone la curva epidémica del año en transcurso para comparan si los casos incidentes notificados se mantienen, superan o son inferiores a lo ocurrido en ese lugar y período. Con esta técnica se generan cuatro zonas: una debajo del cuartil inferior o zona de

éxito, una entre el cuartil inferior y la mediana o zona de seguridad, una entre la mediana y el cuartil superior o zona de alerta, y una por encima del cuartil superior o zona epidémica.

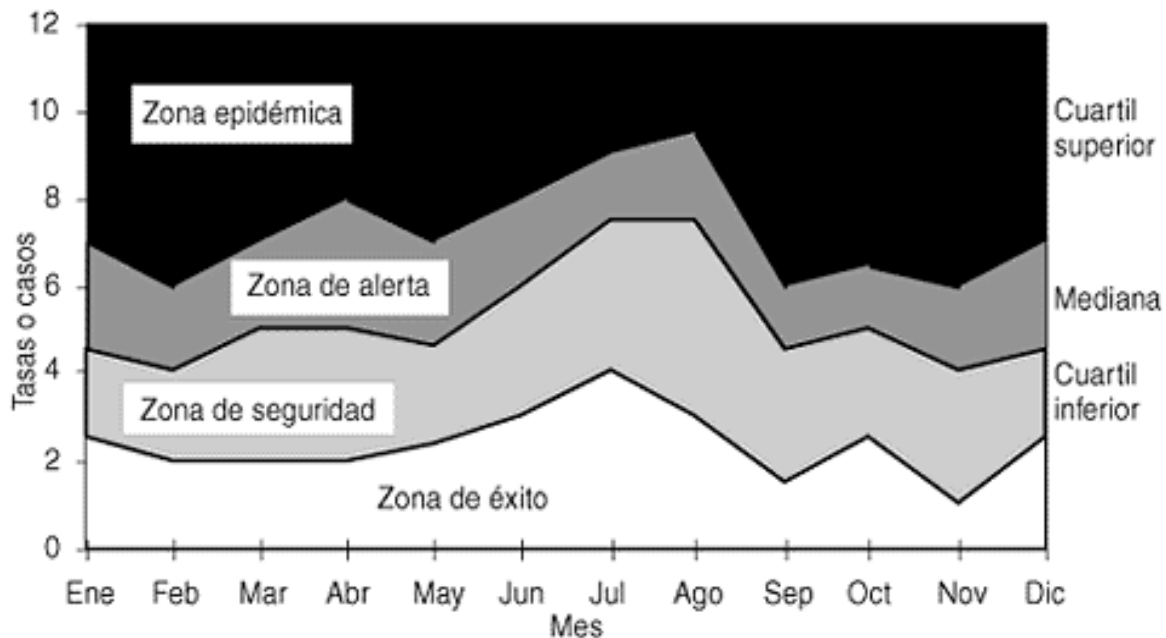


Figura 21. Ejemplo de Canal Endémico.

Habitualmente, los canales endémicos se construyen con series de 7 años. Parece lógico presuponer que, al aumentar el número de años, mejorará el modelo de predicción, pero deberá tenerse en cuenta que si se analizan series muy largas, es probable que tanto las condiciones que mantienen la endemia como los criterios diagnósticos y los mecanismos de notificación y registro vayan cambiando. En líneas generales, si se considera una serie de 15 años las condiciones de hace 15 años difícilmente podrán compararse con las actuales. Este tipo de cambio también deberá tenerse en cuenta aunque se considere un período de pocos años. Esto no es igual para todos los problemas de salud. A pesar de lo dicho, en esta tesis se utilizó una serie de 10 años porque se pudo verificar exhaustivamente que durante ese período no hubo modificaciones ni variaciones respecto de criterios diagnósticos, mecanismos de notificación y registro, ni en las medidas de control que pudieran modificar la dinámica de transmisión, etc.

En cuanto a los intervalos de tiempo, siempre sería deseable realizar canales endémicos por semanas epidemiológicas, pero ante incidencias bajas hay que utilizar períodos mayores (meses), lo cual tenderá a estabilizar las fluctuaciones debidas al azar. La desventaja que supone utilizar períodos de meses en vez de semanas es que se reduce la posibilidad de detectar tempranamente los brotes y que se retrase la implantación de las consiguientes medidas de control<sup>296</sup>.

El otro método fue el Índice Epidémico que es la razón entre los casos presentados en el período de tiempo correspondiente (en nuestro caso el mes) y los casos esperados que resultan de la mediana del período 2003-2012 o 2003-2013 para el mismo mes, asumiendo una población de tamaño constante. Si el cociente de esta razón se encuentra entre 0,76 y 1,24, la incidencia es normal; si es menor o igual a 0,75 es baja y si es mayor o igual a 1,25 la incidencia es alta. Utilizando esos tres puntos de corte se han realizado los gráficos correspondientes a los esperados históricos. Posteriormente al igual que en el canal endémico se superpone la curva epidémica del año en curso para comparan si los casos incidentes notificados se mantienen, superan o son inferiores a lo ocurrido en ese lugar y período.

### **3.7. Aspectos Éticos/Legales**

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



**RESULTADOS**

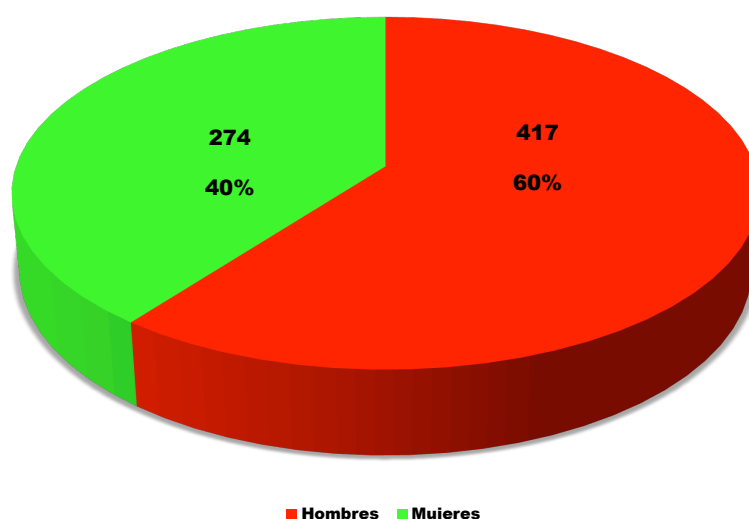
## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción General de la Población Estudiada

Se han incluido en el estudio un total de 691 casos incidentes de MRSA notificados por el LdM a la UECI desde el 1 enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2012. A continuación se describen las características demográficas (edad y sexo) de la población estudiada.

La Media de edad de los casos fue de 68,2 años y Desviación Estándar (DE)18,8 años ( $IC_{95\%} = 66,8 - 69,6$ ). La Mediana fue de 73 años con un valor mínimo de 1 año y un valor Máximo de 98 años. Con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la corrección de la significación de Lilliefors (estadístico 0,127 con 691 grados de libertad y  $p = 0,000$ ) se verificó que la variable edad en este estudio no tenía una distribución normal.

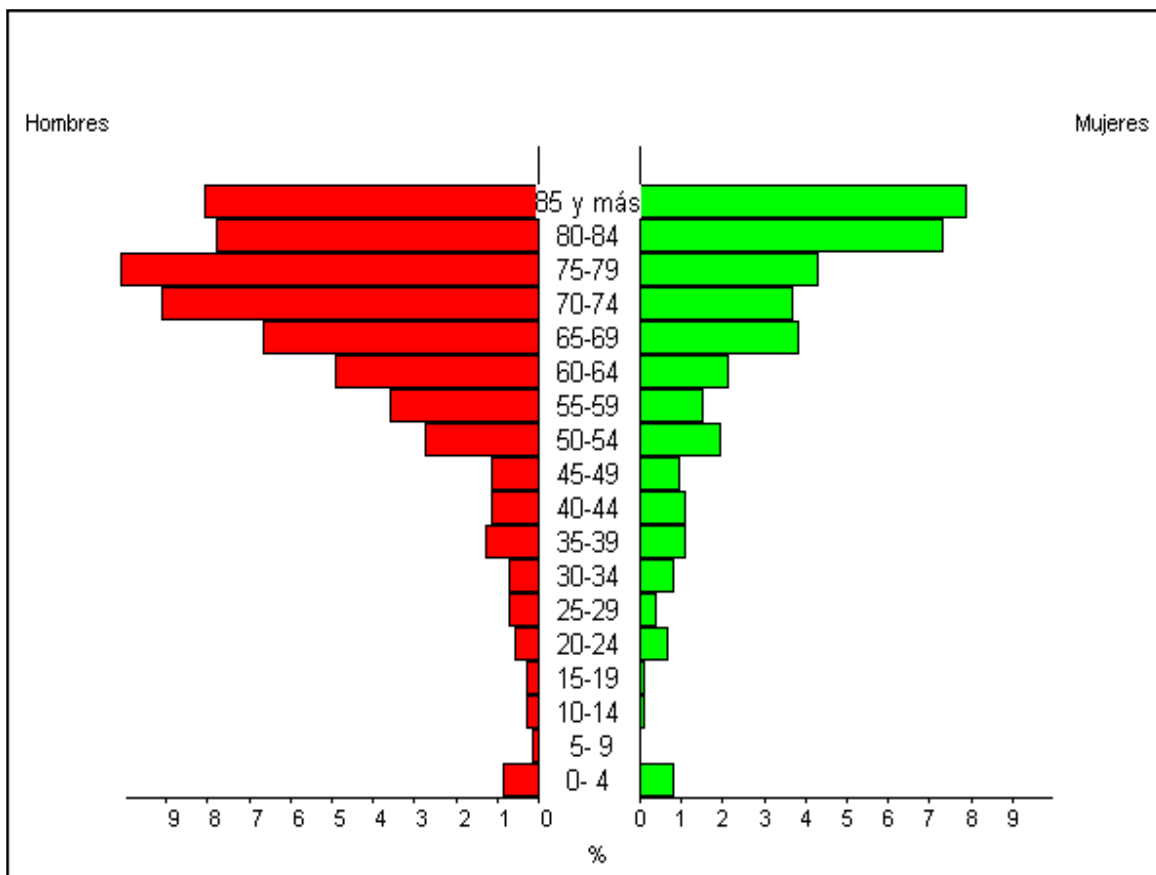
En cuanto a la variable sexo tenía una distribución de 417 hombres (60,3%) y 274 mujeres(39,7%).



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 22. Distribución por Sexo. Casos Incidentes de MRSA.

Con la información de la edad y el sexo se ha elaborado la Pirámide Poblacional de los casos incidentes de MRSA



Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR

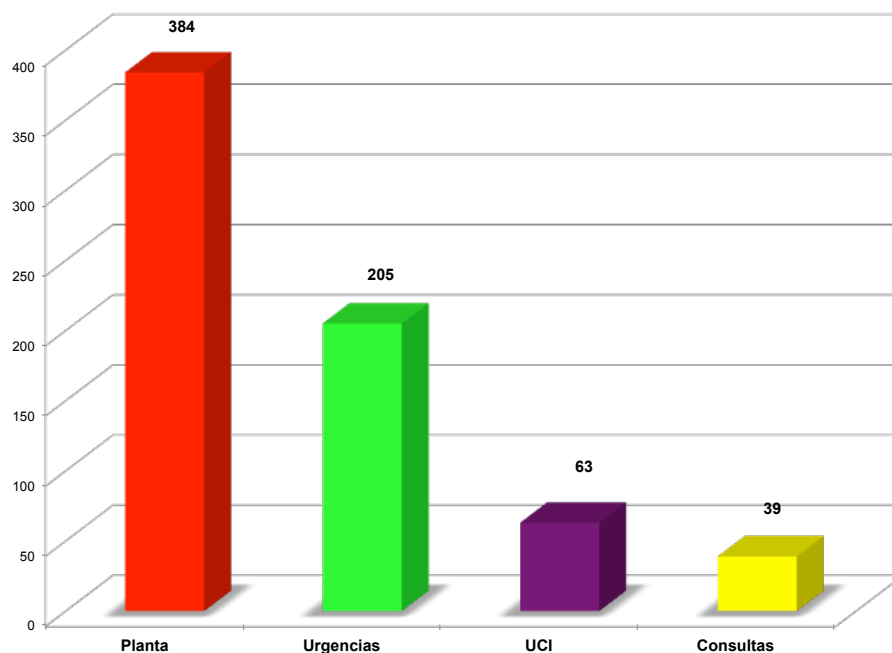
Figura 23. Pirámide Poblacional. Casos Incidentes de MRSA.

El lugar del diagnóstico hospitalario, entendido como lugar donde se tomó la muestra en la que se identificó MRSA se ha clasificado en cuatro categorías, que son: Planta de Hospitalización, Urgencias, UCI y Consultas Externas con la siguiente distribución,

Tabla 4. Lugar del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.

LUGAR DEL DIAGNÓSTICO		
	Frecuencia	Porcentaje
UCI	63	9,1
URGENCIAS	205	29,7
PLANTA	384	55,6
CONSULTAS EXTERNAS	39	5,6
Total	691	100,0

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 24. Lugar del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.

El servicio del diagnóstico hospitalario, corresponde con el servicio donde estaba adscrita la persona cuando se tomó la muestra en la que se identificó MRSA.

Tabla 5. Servicio del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.

SERVICIOS DEL DIAGNÓSTICO		
	Frecuencia	Porcentaje
NEFROLOGÍA	20	2,9
NEUMOLOGÍA	52	7,5
NEUROLOGIA	13	1,9
DIGESTIVO	12	1,7
HEMATOLOGIA	4	,6
UCI	63	9,1
UROLOGÍA	14	2,0
GINECOLOGIA	11	1,6
OFTALMOLOGÍA	3	,4
<b>URGENCIAS</b>	<b>205</b>	<b>29,7</b>
DERMATOLOGÍA	23	3,3
PEDIATRIA	12	1,7
REUMATOLOGÍA	2	,3
ENDOCRINO	3	,4
CIRUGÍA GENERAL	27	3,9
<b>MEDICINA INTERNA</b>	<b>159</b>	<b>23,0</b>
ONCOLOGÍA	10	1,4
CARDIOLOGIA	5	,7
TRAUMATOLOGÍA	46	6,7
ORL	7	1,0
Total	691	100,0

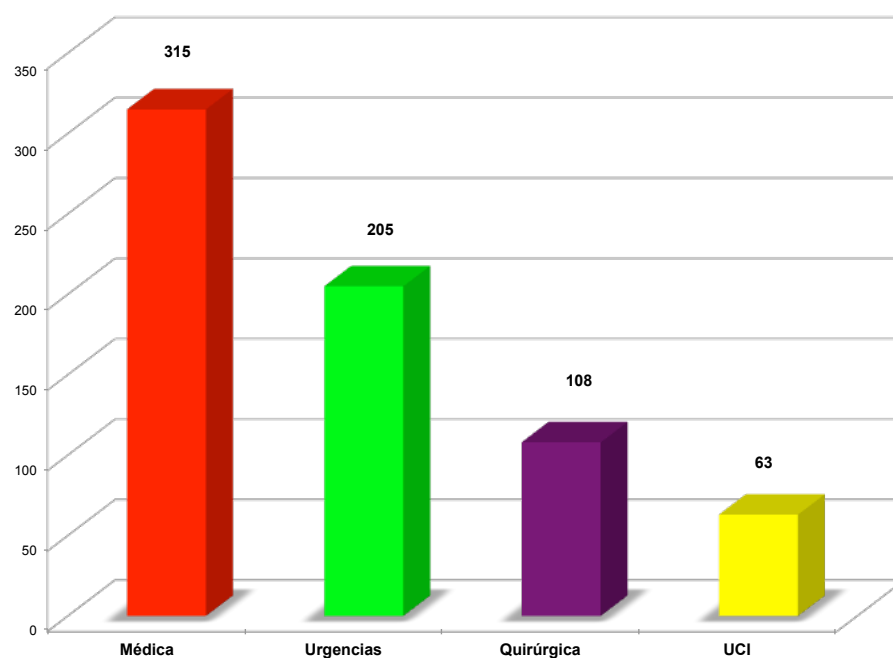
Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR

Partiendo del servicio del diagnóstico hospitalario se ha creado una variable sintética denominada área del diagnóstico y que corresponde a la agrupación de los servicios en cuatro grandes áreas, que son: Área Médica, Urgencias, Área Quirúrgica y UCI con la siguiente distribución,

Tabla 6. Área del Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA.

ÁREA DEL DIAGNÓSTICO		
	Frecuencia	Porcentaje
UCI	63	9,1
URGENCIAS	205	29,7
ÁREA MÉDICA	315	45,6
ÁREA QUIRÚRGICA	108	15,6
Total	691	100,0

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

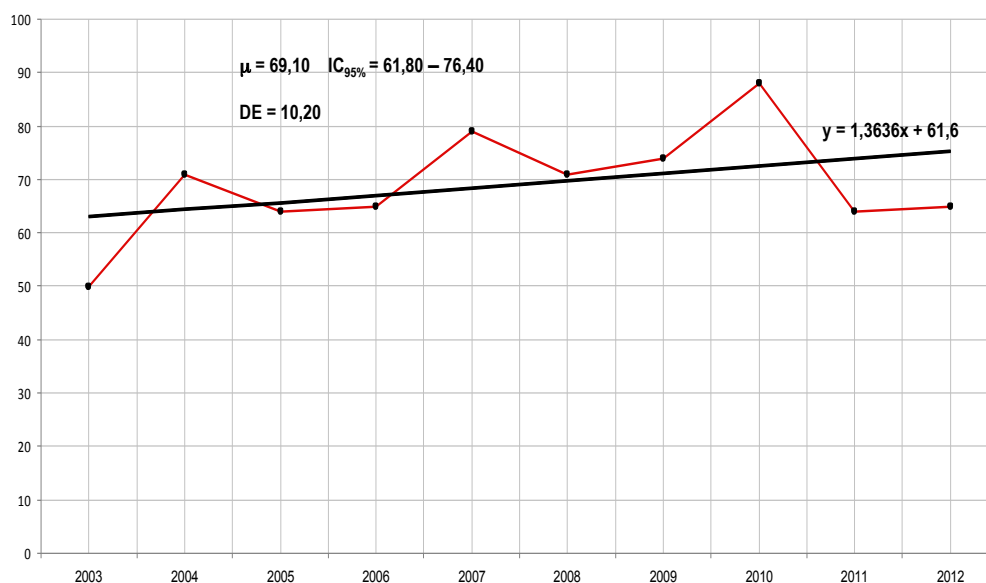
Figura 25. Área de Diagnóstico. Casos Incidentes de MRSA..

## 4.2. Resultados Primer Objetivo General

“Estudiar el comportamiento temporal de la incidencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llätzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”.

La media anual de casos incidentes de MRSA para el período global estudiado (10 años) fue de 69,10 (DE = 10,20 e  $IC_{95\%} = 61,80 - 76,40$ ). La ecuación de la Tendencia Lineal para el decenio fue  $y = 61,6 + 1,3636x$  ( $p=0,246$ ). (Figura 26). El Riesgo Relativo para Tendencia Anual se estimó mediante la regresión de Poisson siendo este 1,13 ( $IC_{95\%} = 0,93 - 1,38$ ).

Evolución Anual y Tendencia. Casos de MRSA  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

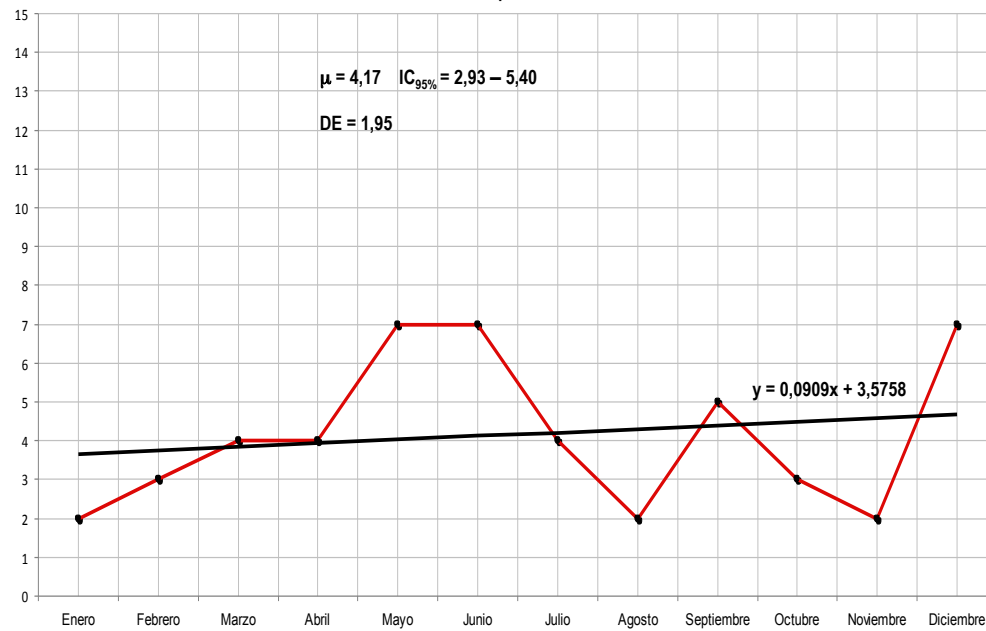
Figura 26. Evolución Anual y Tendencia. Años 2003-2012.

La descomposición anual de la serie completa mostró que:

- En 2003, hubo 50 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 4,17 (DE = 1,95 e  $IC_{95\%} = 2,93 - 5,40$ ). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2003 fue  $y = 3,5758 + 0,0909x$  ( $p = 0,601$ ). (Figura 27)
- En 2004, hubo 71 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 5,92 (DE = 2,43 e  $IC_{95\%} = 4,37 - 7,46$ ). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2004 fue  $y = 7,2576 - 0,2063x$  ( $p = 0,333$ ). (Figura 28)

- En 2005, hubo 64 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 5,33 (DE = 2,81 e IC<sub>95%</sub> = 3,55 – 7,12). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2005 fue  $y = 6,9242 - 0,2448x$  ( $p = 0,320$ ). (Figura 29)
- En 2006, hubo 65 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 5,42 (DE = 1,88 e IC<sub>95%</sub> = 4,22 – 6,61). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2006 fue  $y = 3,803 + 0,2483x$  ( $p = 0,491$ ). (Figura 30)
- En 2007, hubo 79 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 6,58 (DE = 2,97 e IC<sub>95%</sub> = 4,70 – 8,47). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2007 fue  $y = 8,6515 - 0,3182x$  ( $p = 0,215$ ). (Figura 31)
- En 2008, hubo 71 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 5,92 (DE = 2,97 e IC<sub>95%</sub> = 4,03 – 7,80). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2008 fue  $y = 7,2576 - 0,2063x$  ( $p = 0,432$ ). (Figura 32)
- En 2009, hubo 74 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 6,17 (DE = 2,59 e IC<sub>95%</sub> = 4,52 – 7,81). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2009 fue  $y = 7,8485 - 0,2587x$  ( $p = 0,432$ ). (Figura 33)
- En 2010, hubo 88 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 7,33 (DE = 2,64 e IC<sub>95%</sub> = 5,66 – 9,01). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2010 fue  $y = 8,2424 - 0,1399x$  ( $p = 0,432$ ). (Figura 34)
- En 2011, hubo 64 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 5,25 (DE = 3,05 e IC<sub>95%</sub> = 3,31 – 7,19). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2011 fue  $y = 5,0 + 0,0385x$  ( $p = 0,432$ ). (Figura 35)
- En 2012, hubo 65 casos incidentes de MRSA con una media mensual de 5,42 (DE = 2,88 e IC<sub>95%</sub> = 3,59 – 7,24). La ecuación de la Tendencia Lineal mensual para 2012 fue  $y = 6,9848 - 0,2413x$  ( $p = 0,432$ ). (Figura 36)

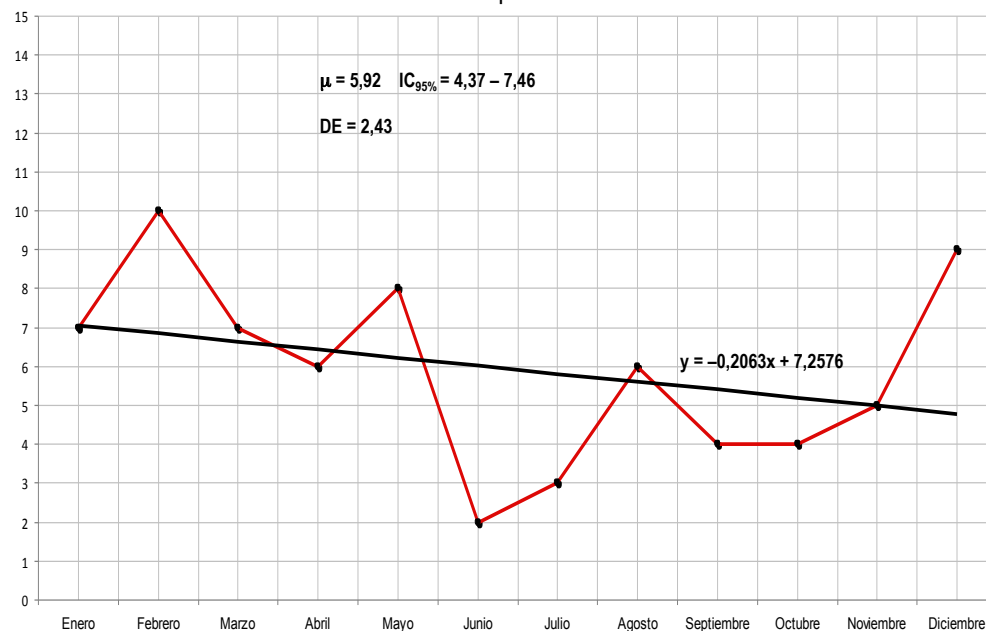
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2003. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 27. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2003.

Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2004. Hospital Son Llátzer

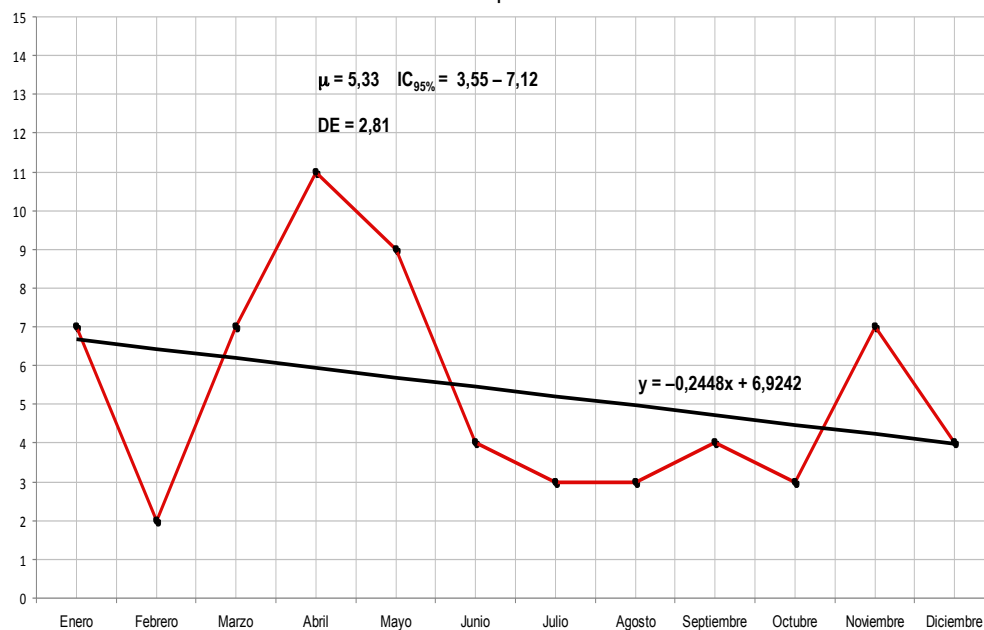


Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 28. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2004.



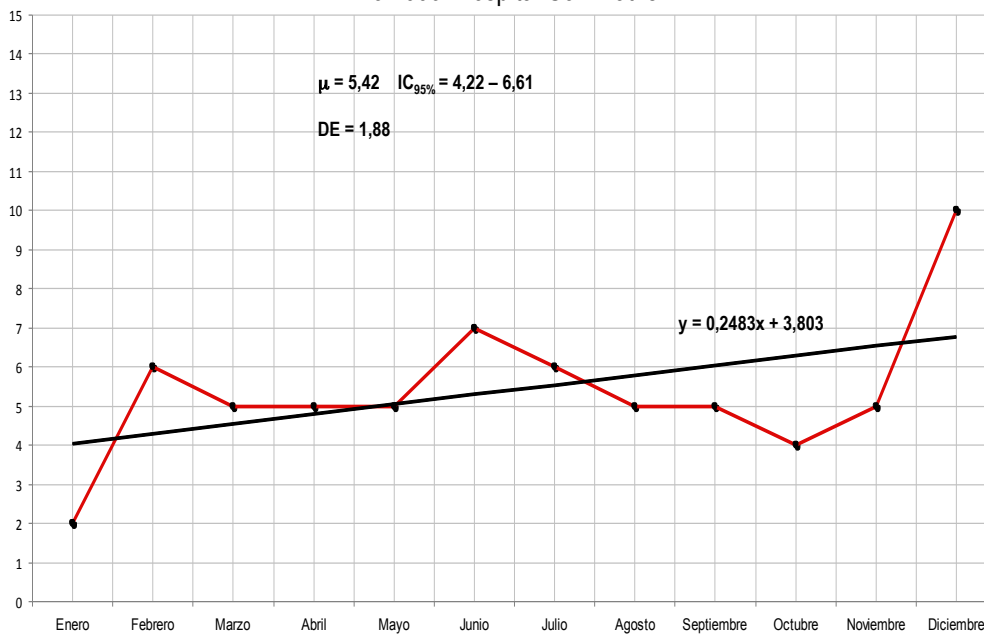
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2005. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 29. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2005.

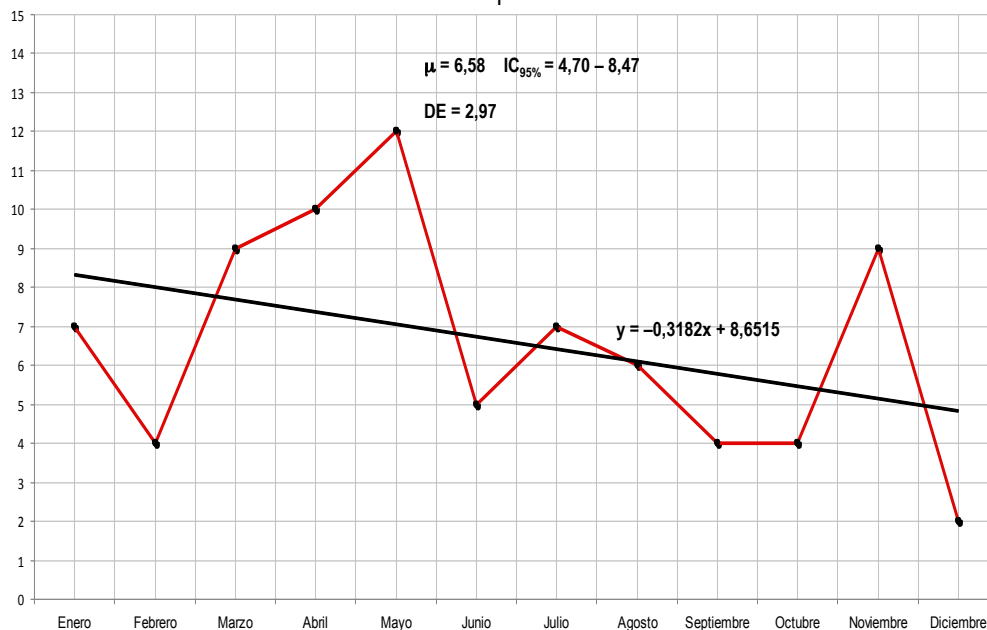
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2006. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 30. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2006.

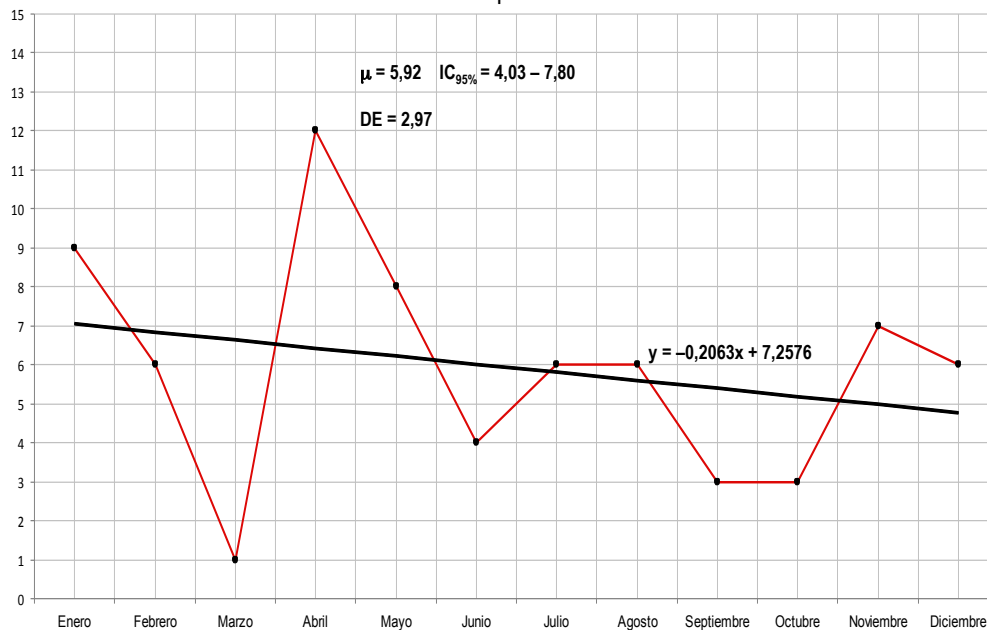
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2007. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 31. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2007.

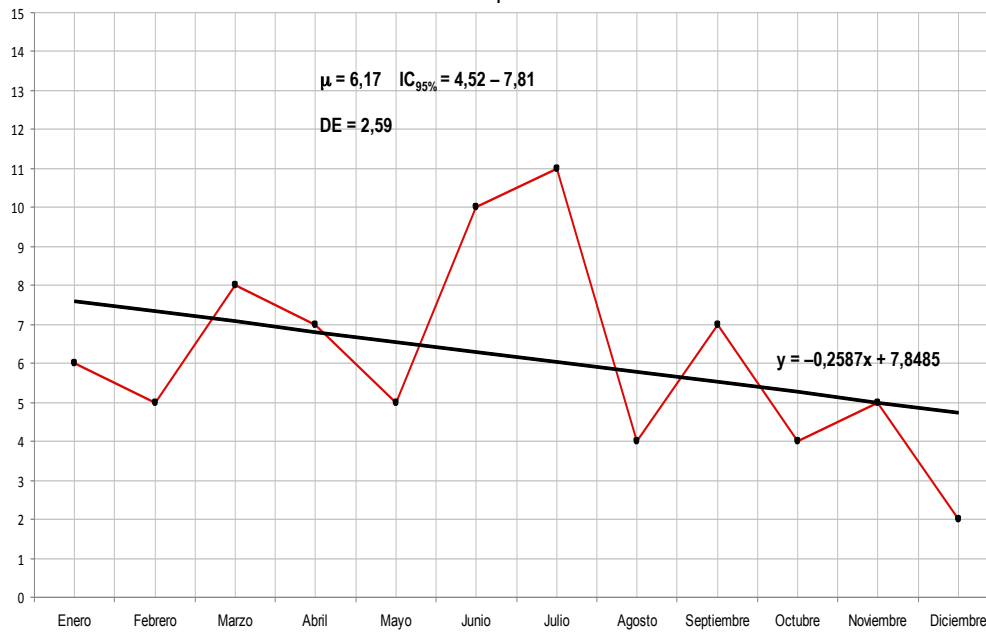
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2008. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 32. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2008.

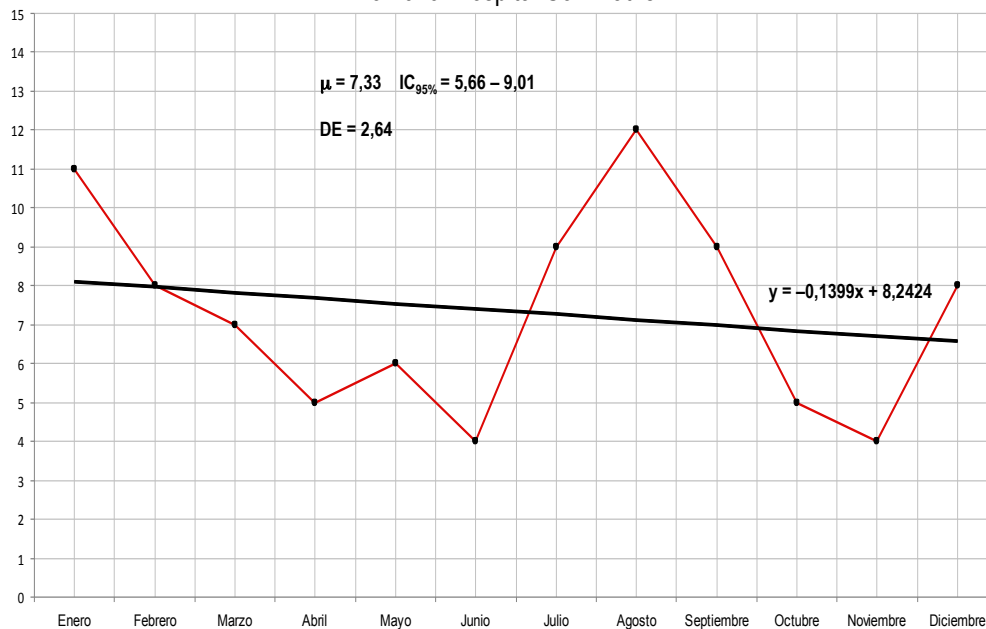
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2009. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 33. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2009.

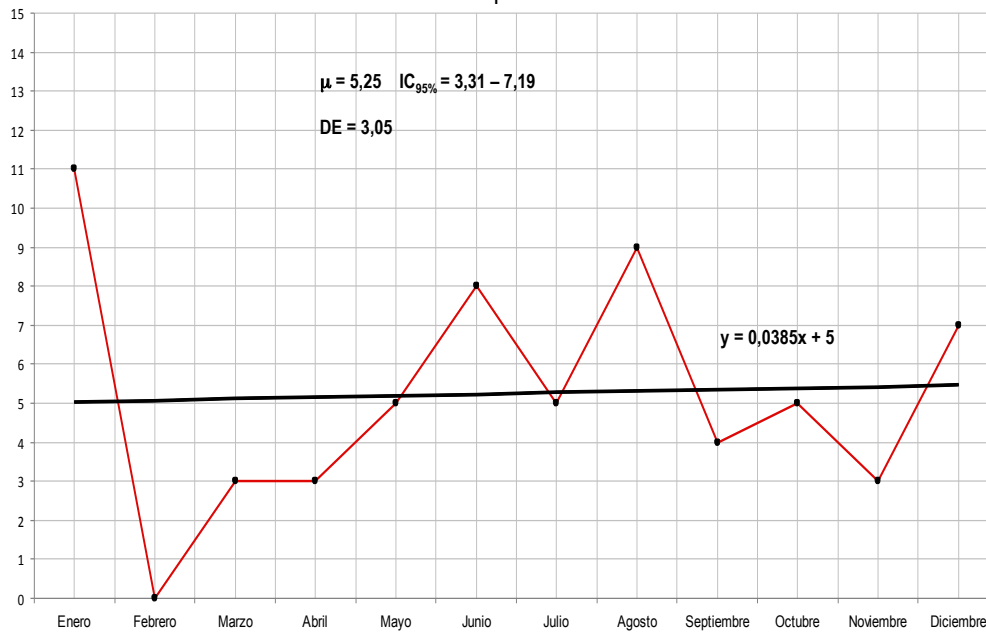
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2010. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 34. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2010.

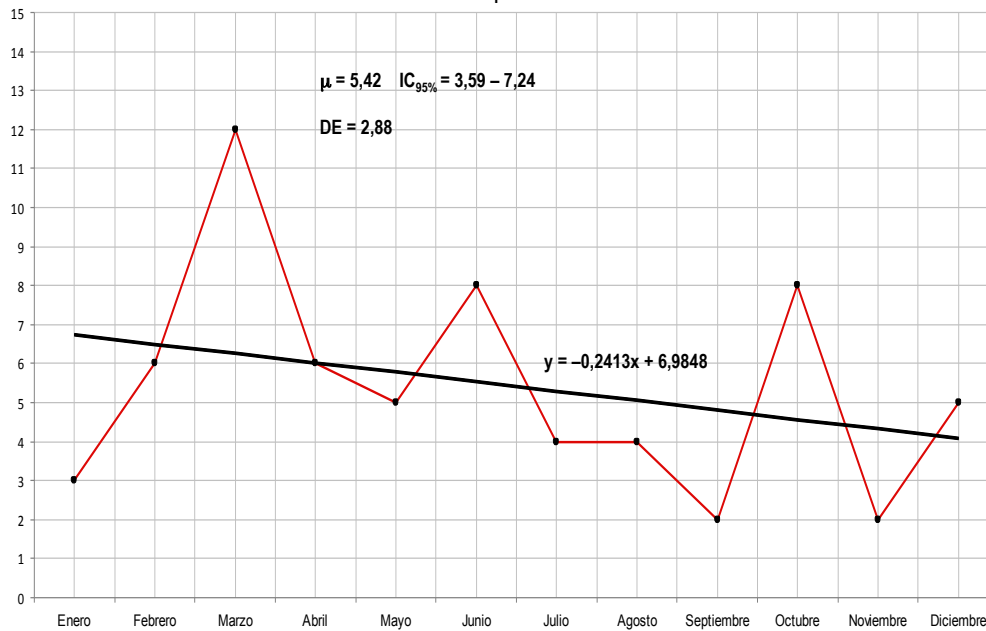
Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2011. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 35. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2011.

Evolución Mensual y Tendencia. Casos de MRSA.  
Año 2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 36. Evolución Mensual y Tendencia. Año 2012.

La media mensual de casos incidentes de MRSA para el período global estudiado (10 años) fue de 5,75 (DE = 2,67 e  $IC_{95\%} = 5,27 - 6,23$ ). La ecuación de la Tendencia Lineal para el decenio fue  $y = 5,2748 + 0,0079x$  ( $p = 0,257$ ). (Figura 37)



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 37. Evolución Mensual y Tendencia. Años 2003-2012.

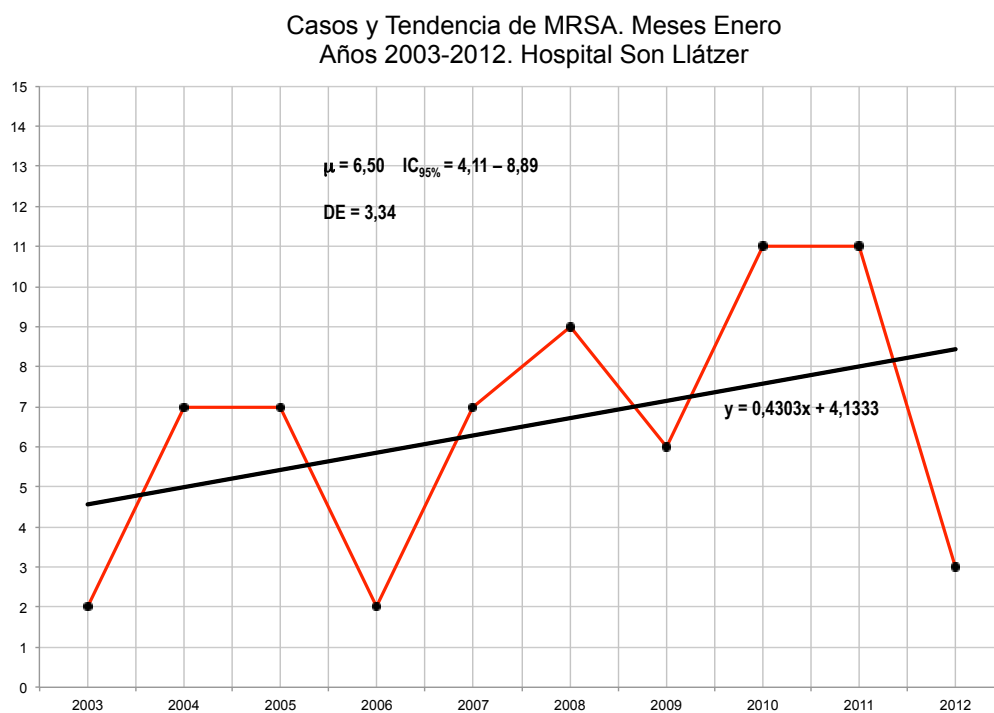
La descomposición mensual de la serie completa muestra que:

- En los meses de Enero, hubo una media mensual de 6,50 (DE = 3,34 e  $IC_{95\%} = 4,11 - 8,89$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 4,1333 + 0,4303x$  ( $p = 0,265$ ). (Figura 38)
- En los meses de Febrero, hubo una media mensual de 5,00 (DE = 2,91 e  $IC_{95\%} = 2,92 - 7,08$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 5,4667 - 0,0848x$  ( $p = 0,808$ ). (Figura 39)
- En los meses de Marzo, hubo una media mensual de 6,30 (DE = 3,16 e  $IC_{95\%} = 4,04 - 8,56$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 4,80 + 0,2727x$  ( $p = 0,466$ ). (Figura 40)
- En los meses de Abril, hubo una media mensual de 6,90 (DE = 3,07 e  $IC_{95\%} = 4,70 - 9,10$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la

Tendencia Lineal mensual fue  $y = 7,7333 - 0,1515x$  ( $p = 0,680$ ). (Figura 41)

- En los meses de Mayo, hubo una media mensual de 7,00 (DE = 2,31 e  $IC_{95\%} = 5,35 - 8,65$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 8,9333 - 0,3515x$  ( $p = 0,180$ ). (Figura 42)
- En los meses de Junio, hubo una media mensual de 5,90 (DE = 2,47 e  $IC_{95\%} = 4,13 - 7,67$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 3,9333 + 0,3576x$  ( $p = 0,205$ ). (Figura 43)
- En los meses de Julio, hubo una media mensual de 5,80 (DE = 2,62 e  $IC_{95\%} = 3,93 - 7,67$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 3,8667 + 0,3515x$  ( $p = 0,243$ ). (Figura 44)
- En los meses de Agosto, hubo una media mensual de 5,70 (DE = 2,95 e  $IC_{95\%} = 3,59 - 7,81$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 3,00 + 0,4909x$  ( $p = 0,137$ ). (Figura 45)
- En los meses de Septiembre, hubo una media mensual de 4,70 (DE = 2,00 e  $IC_{95\%} = 3,27 - 6,13$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 4,60 + 0,0182x$  ( $p = 0,940$ ). (Figura 46)
- En los meses de Octubre, hubo una media mensual de 4,30 (DE = 1,49 e  $IC_{95\%} = 3,23 - 5,37$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 2,2667 + 0,3697x$  ( $p = 0,078$ ). (Figura 47)

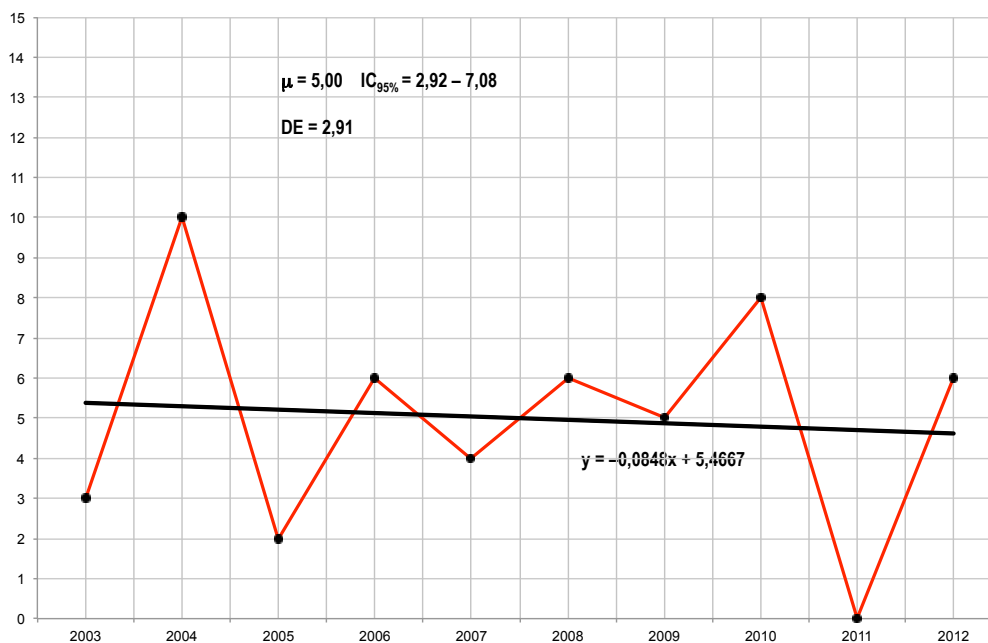
- En los meses de Noviembre, hubo una media mensual de 4,90 (DE = 2,28 e  $IC_{95\%} = 3,27 - 6,53$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 5,9333 - 0,1879x$  ( $p = 0,488$ ). (Figura 48)
- En los meses de Diciembre, hubo una media mensual de 6,00 (DE = 2,75 e  $IC_{95\%} = 4,03 - 7,97$ ) casos incidentes de MRSA. La ecuación de la Tendencia Lineal mensual fue  $y = 7,0667 - 0,1939x$  ( $p = 0,553$ ). (Figura 49)



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 38. Evolución y Tendencia. Meses Enero. Años 2003-2012.

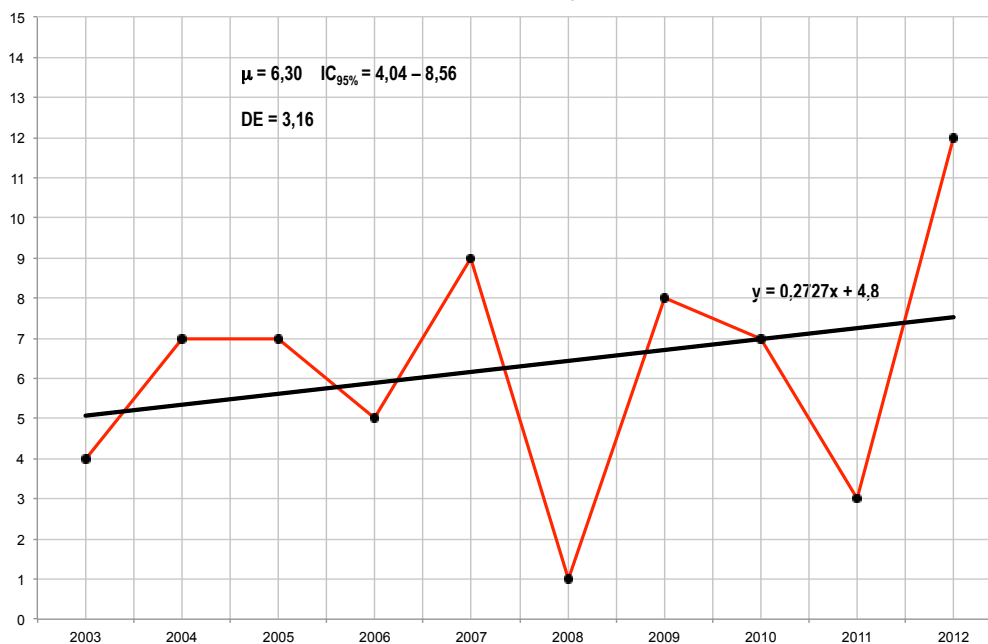
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Febrero  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 39. Evolución y Tendencia. Meses Febrero. Años 2003-2012.

Casos y Tendencia de MRSA. Meses Marzo  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer

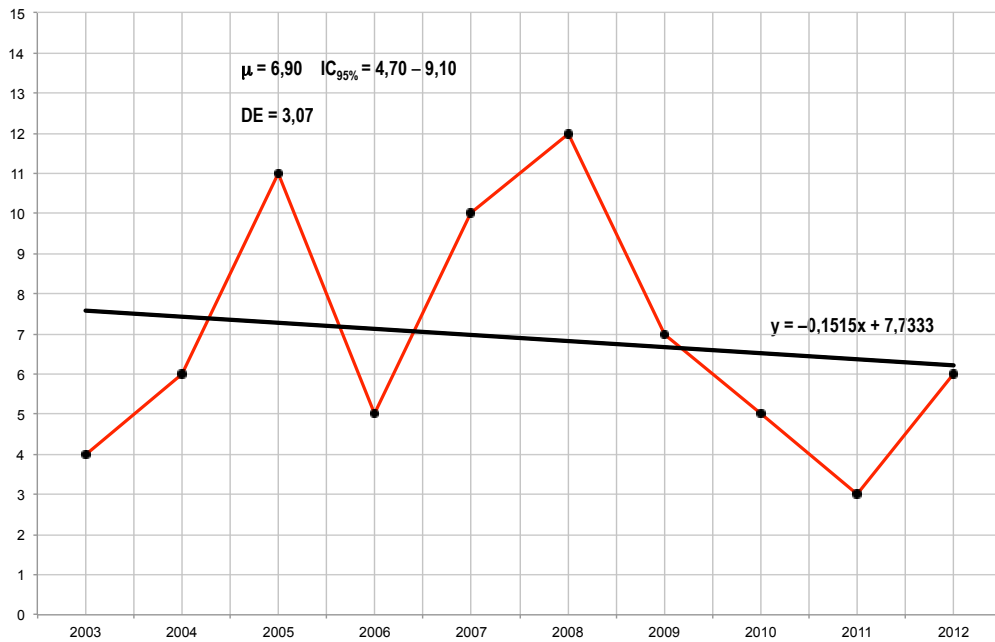


Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 40. Evolución y Tendencia. Meses Marzo. Años 2003-2012.



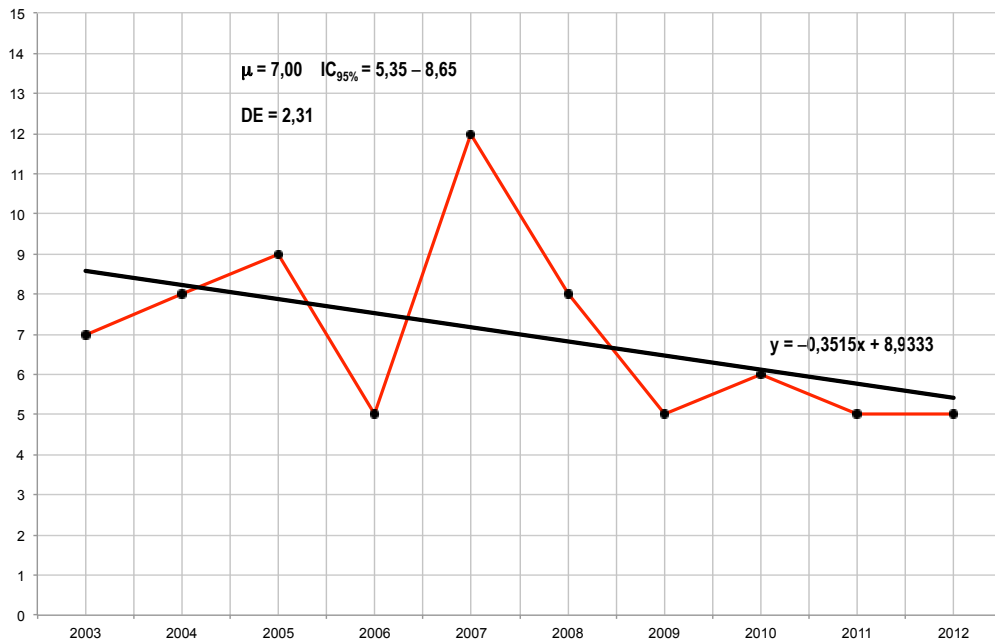
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Abril  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 41. Evolución y Tendencia. Meses Abril. Años 2003-2012.

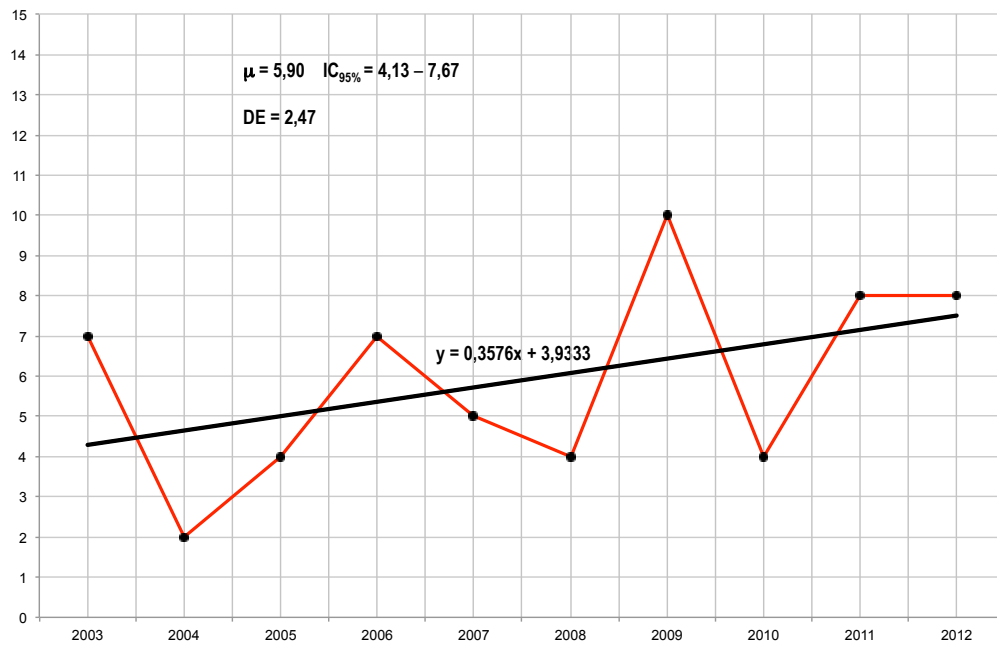
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Mayo  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 42. Evolución y Tendencia. Meses Mayo. Años 2003-2012.

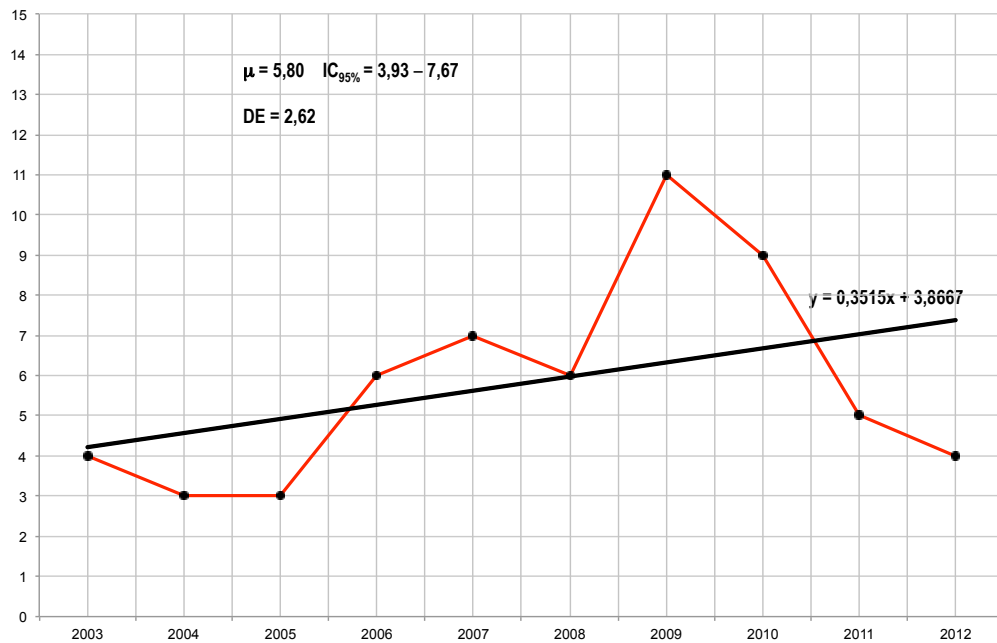
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Junio  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 43. Evolución y Tendencia. Meses Junio. Años 2003-2012.

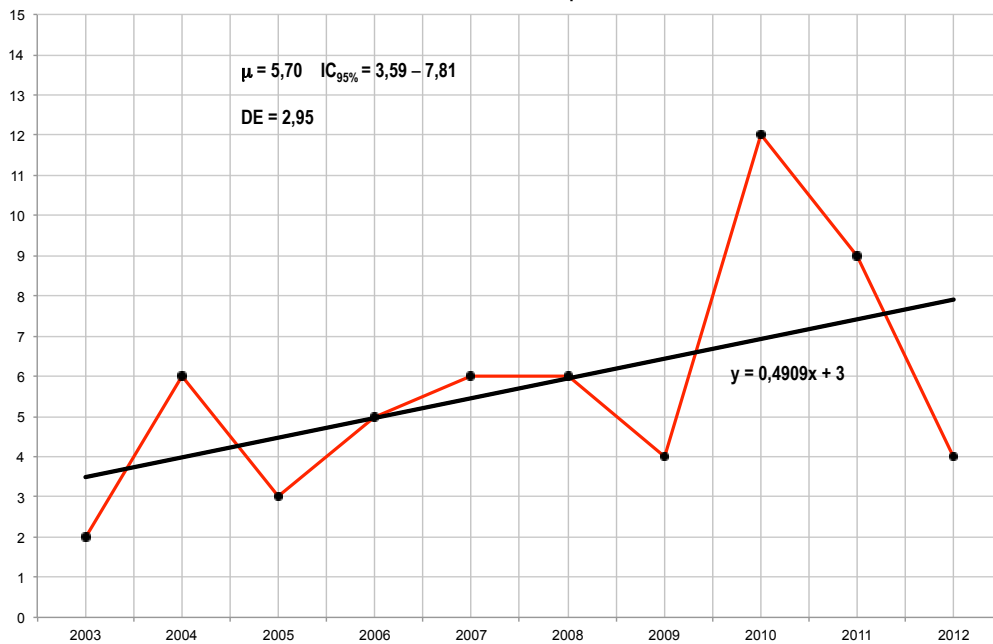
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Julio  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 44. Evolución y Tendencia. Meses Julio. Años 2003-2015.

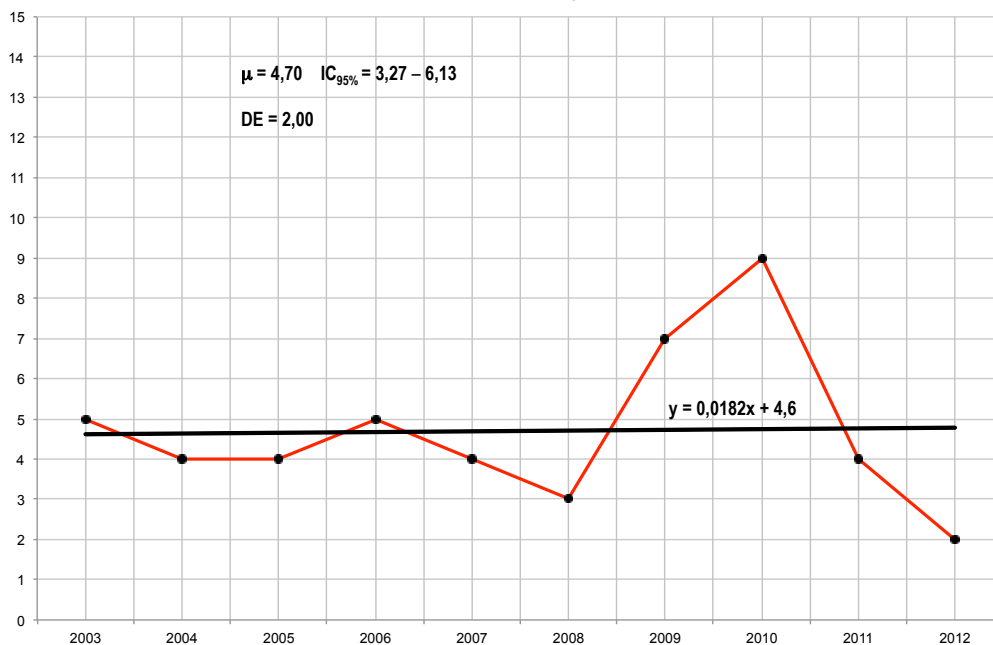
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Agosto  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 45. Evolución y Tendencia. Meses Agosto. Años 2003-2012.

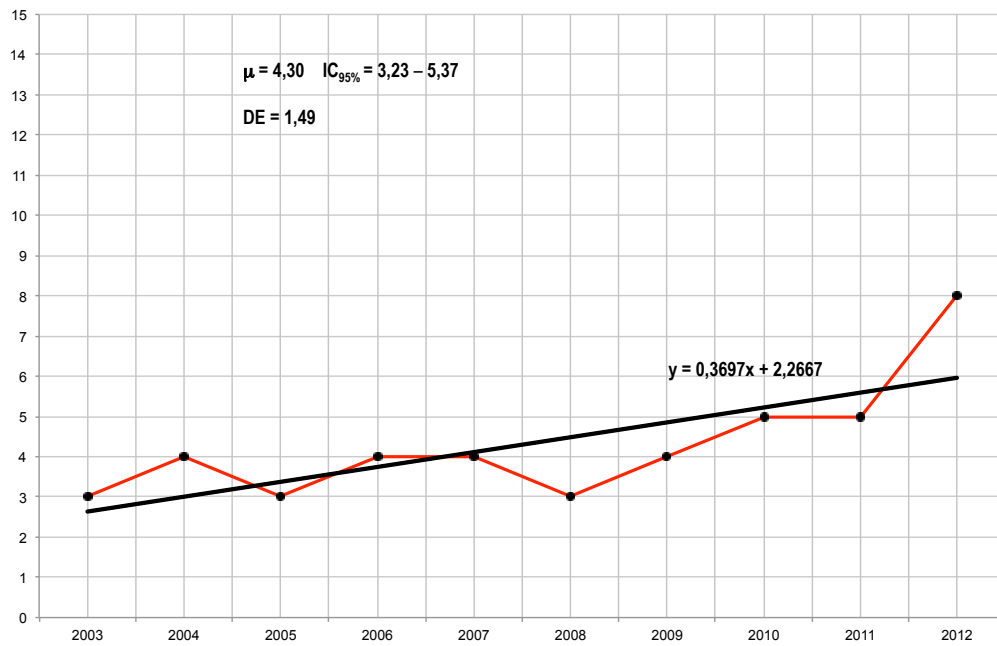
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Septiembre  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 46. Evolución y Tendencia. Meses Septiembre. Años 2003-2012

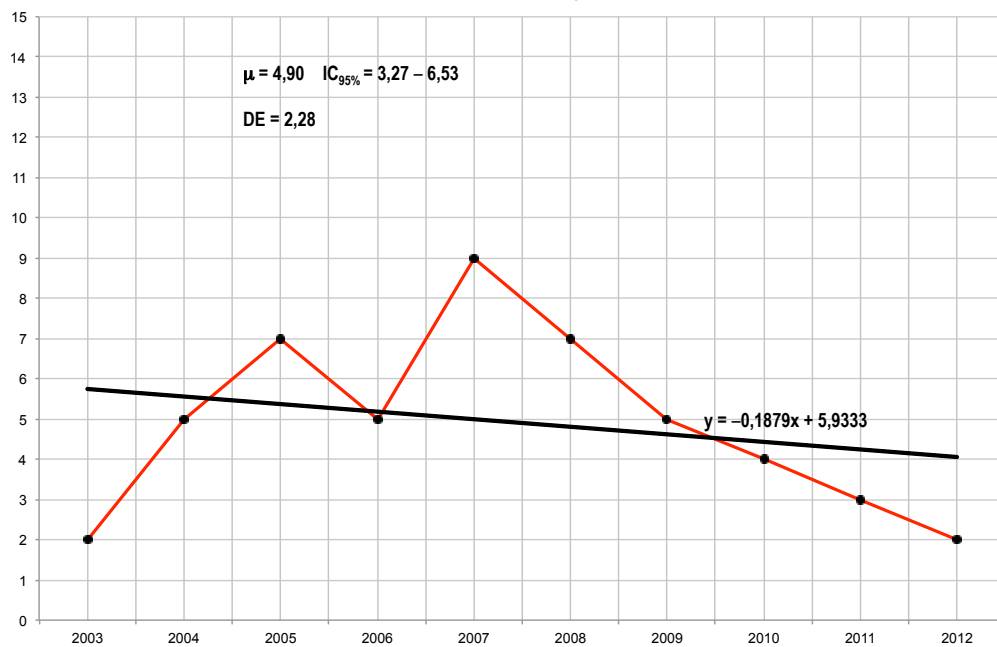
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Octubre  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 47. Evolución y Tendencia. Meses Octubre. Años 2003-2012.

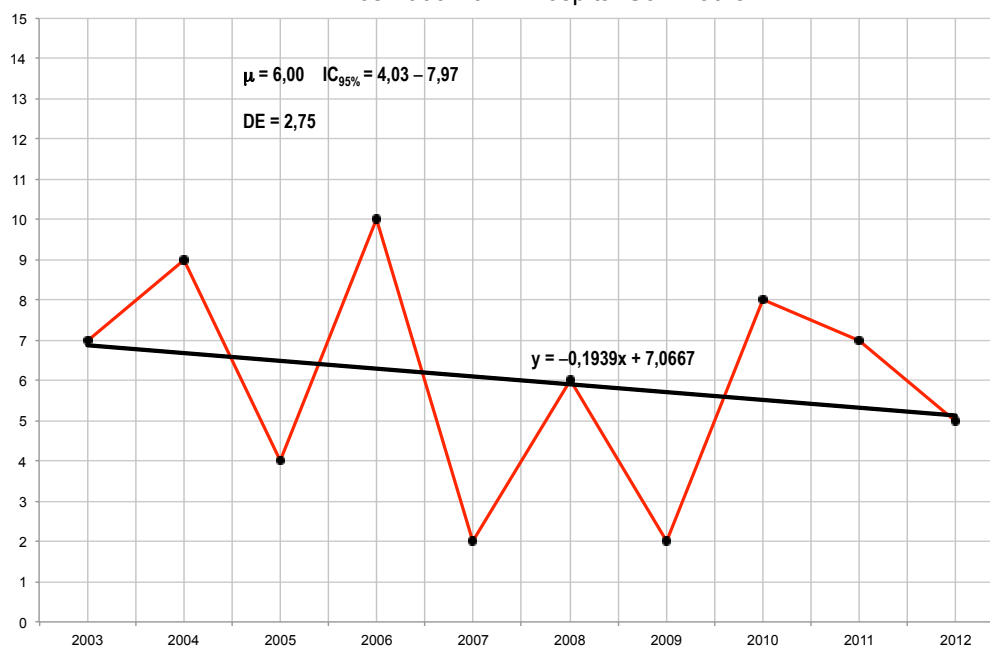
Casos y Tendencia de MRSA. Meses Noviembre  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 48. Evolución y Tendencia. Meses Noviembre. Años 2003-2012.

Casos y Tendencia de MRSA. Meses Diciembre  
Años 2003-2012. Hospital Son Llátzer

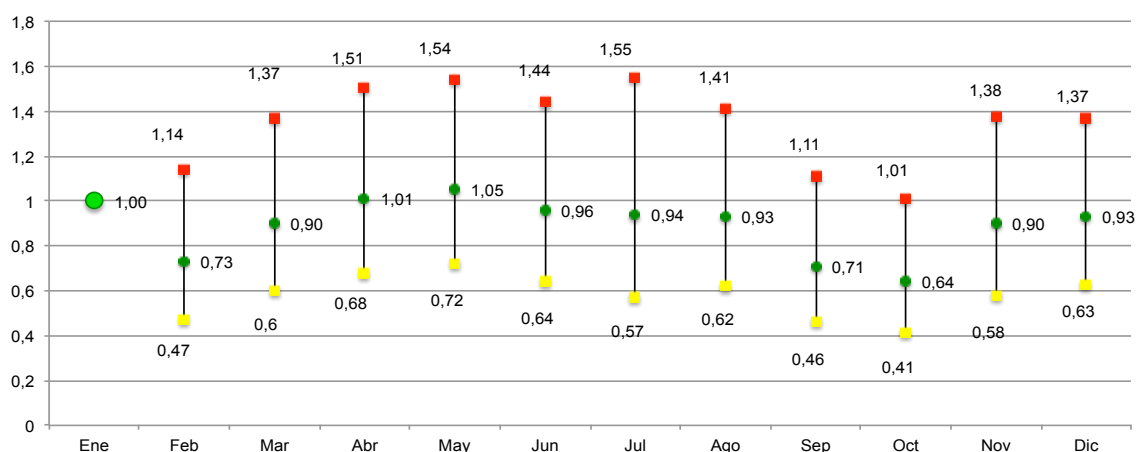


Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 49. Evolución y Tendencia. Meses Diciembre. Años 2003-2012.

Se examinó el comportamiento mensual, considerando el mes de enero como la unidad, ajustando por años, mediante la regresión de Poisson. De esta forma se pudieron estimar las variaciones intermensuales (en términos de Riesgo Relativo con su  $IC_{95\%}$ ) (Gráfico 50 y Tabla 6).

Evolución Mensual. RR e  $IC_{95\%}$  Casos de MRSA.  
Años 2003-2012. Enero RR=1. Hospital Son Llátzer



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

■ LS IC95% ● RR ■ LI IC95%

Figura 50. Variaciones Intermensuales. Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza 95%.

Tabla 7. Variaciones Intermensuales. Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza 95%.

Marco Temporal	Casos Incidentes de MRSA		
	RR	IC <sub>95%</sub>	Significación
Mes			
<b>Enero</b>	1,00		
<b>Febrero</b>	0,73	0,47 – 1,14	No Significativo
<b>Marzo</b>	0,90	0,60 – 1,37	No Significativo
<b>Abril</b>	1,01	0,68 – 1,51	No Significativo
<b>Mayo</b>	1,05	0,72 – 1,54	No Significativo
<b>Junio</b>	0,96	0,64 – 1,44	No Significativo
<b>Julio</b>	0,94	0,57 – 1,55	No Significativo
<b>Agosto</b>	0,93	0,62 – 1,41	No Significativo
<b>Septiembre</b>	0,71	0,46 – 1,10	No Significativo
<b>Octubre</b>	0,64	0,41 – 1,01	No Significativo
<b>Noviembre</b>	0,90	0,58 – 1,38	No Significativo
<b>Diciembre</b>	0,93	0,63 – 1,37	No Significativo
<b>Tendencia Anual</b>	<b>1,13</b>	<b>0,93 – 1,38</b>	<b>No Significativo</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR

Por último, partiendo del comportamiento temporal de la serie estudiada 2003-2012 (10 años) se han diseñado unos modelos de predicción para los años 2013 y 2014. Estos modelos han sido los Canales Endémicos o Curvas de Expectativa y el Índice Epidémico. Para facilitar la comparabilidad de los diseños predictivos se han puesto juntos el Canal Endémico el Índice Epidémico para el año 2013 y luego para el 2014.

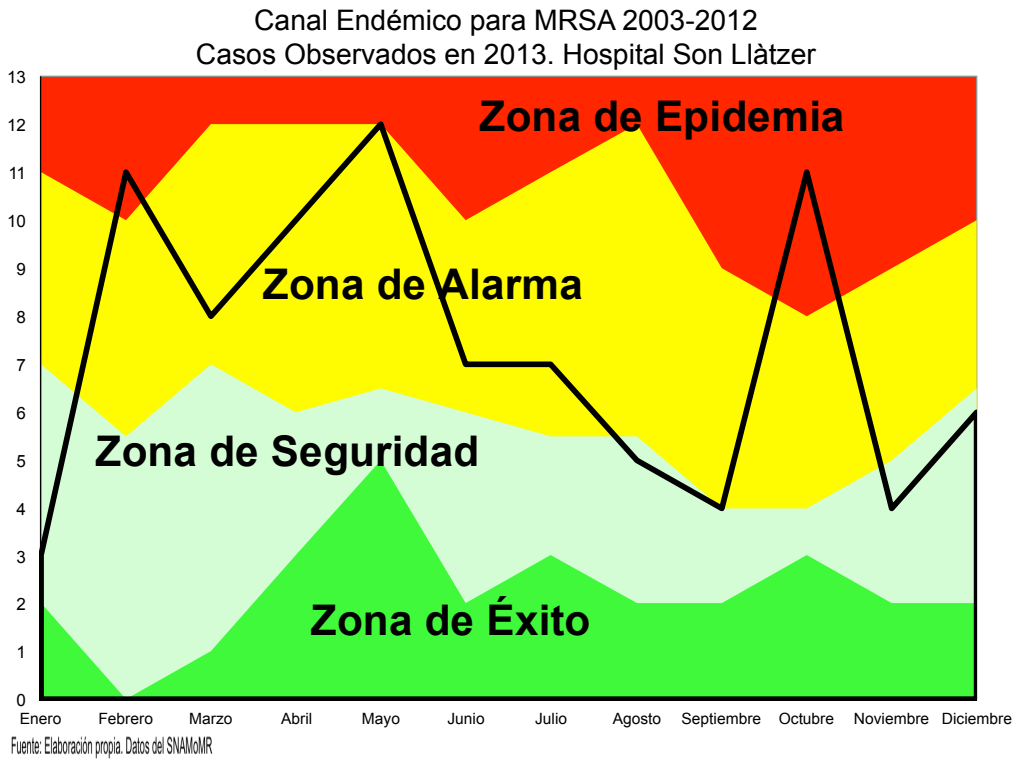


Figura 51. Canal Endémico para 2003-2012. Casos MRSA Observados 2013

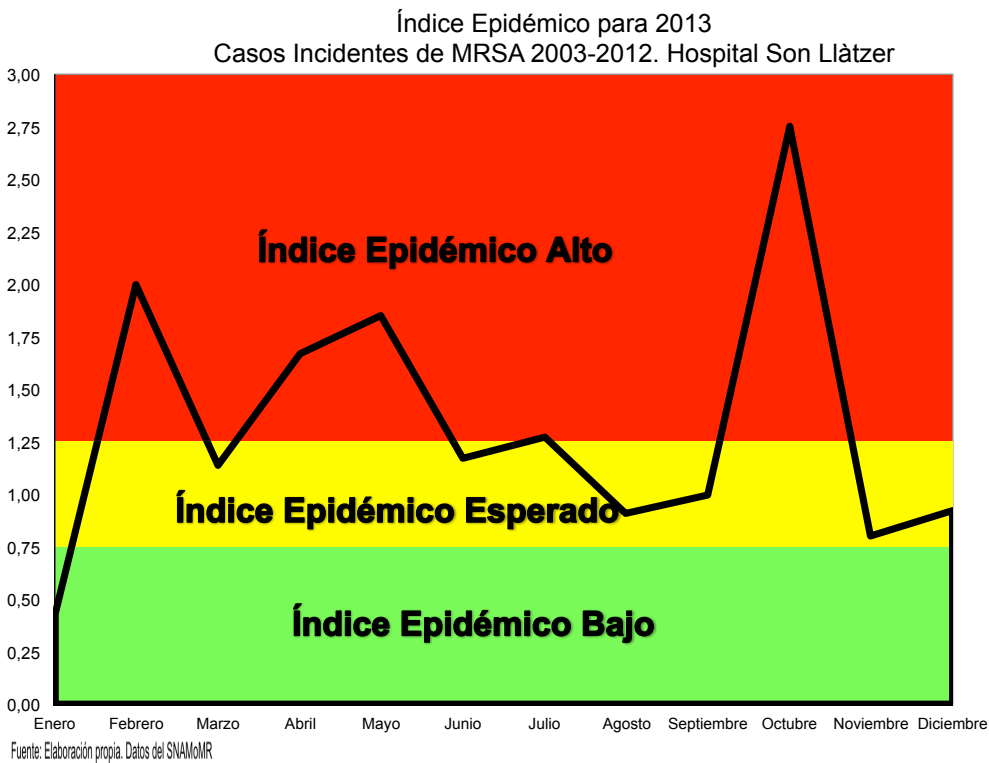


Figura 52. Índice Epidémico para 2013.

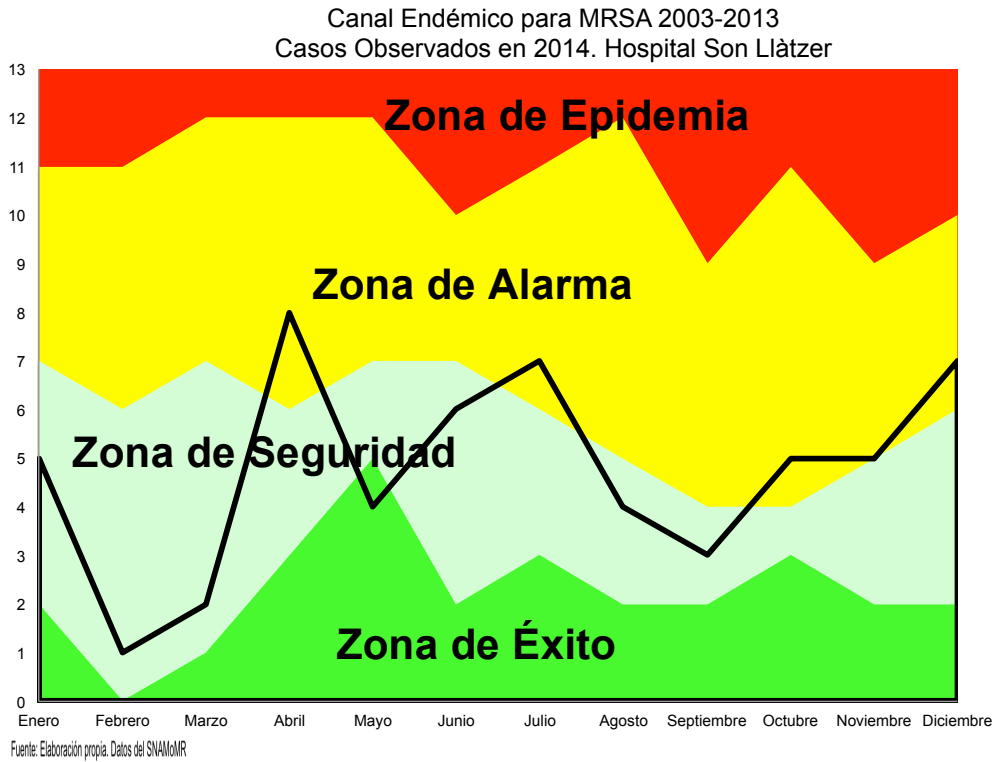


Figura 53. Canal Endémico para 2003-2013. Casos MRSA Observados 2014.

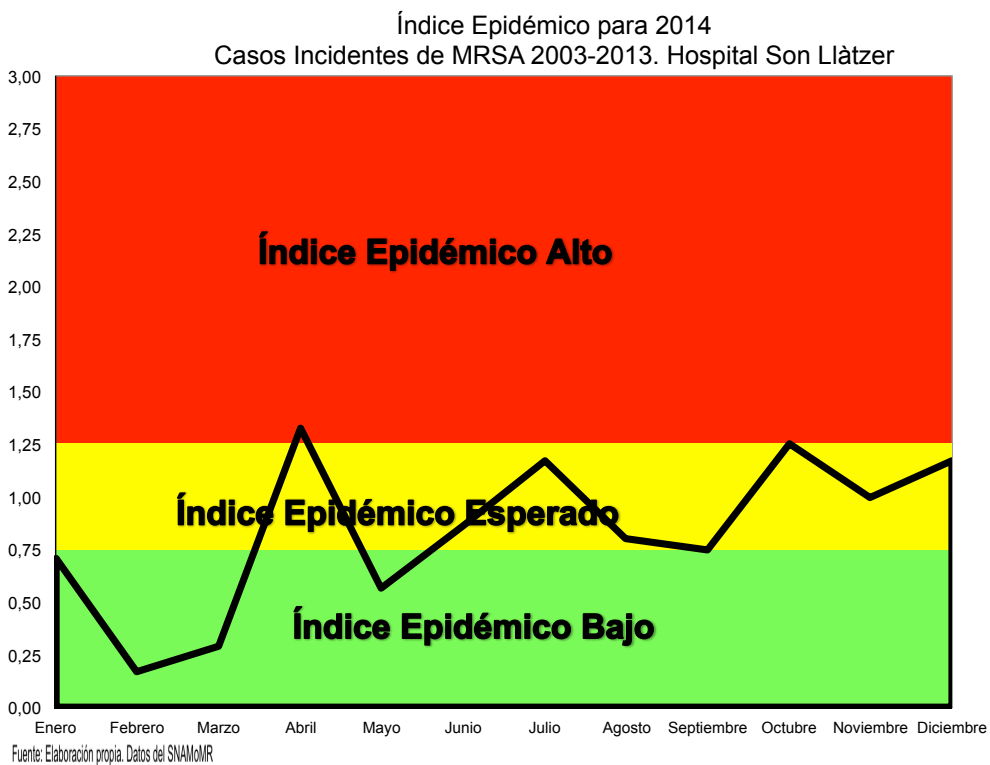


Figura 54. Índice Epidémico para 2014.



### 4.3. Resultados Segundo Objetivo General

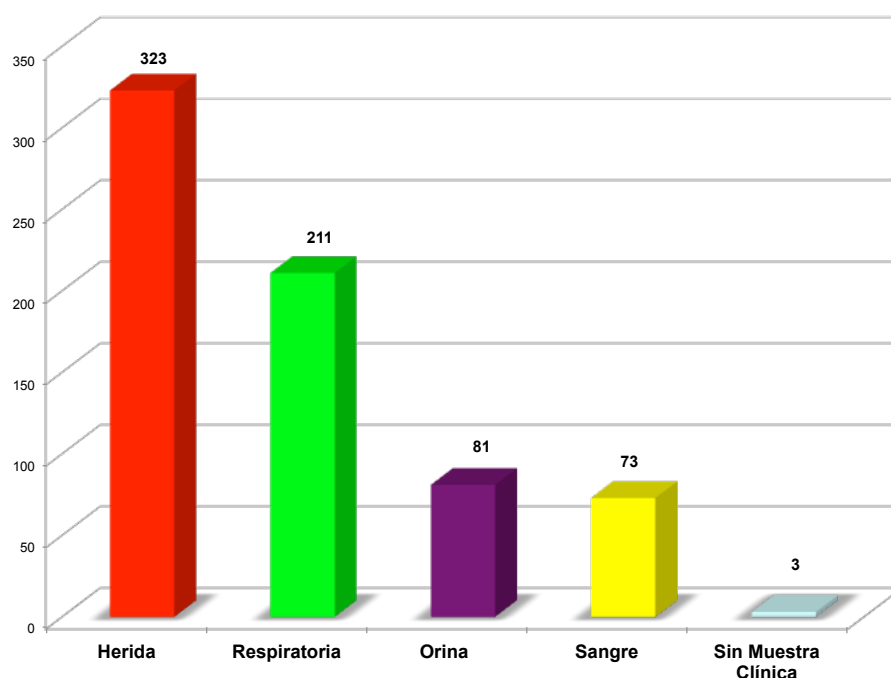
“Estudiar diferentes aspectos epidemiológicos de la relación existente entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”.

De los 691 casos incidentes de MRSA notificados por el LdM a la UECI hubo 688 con muestra clínica y 3 que fueron muestras de colonización. La distribución del tipo de muestras se describe en la Tabla 8 y Figura 55.

Tabla 8. Tipos de Muestras.

MUESTRAS		
	Frecuencia	Porcentaje
HERIDA	323	46,7
RESPIRATORIA	211	30,6
ORINA	81	11,7
SANGRE	73	10,6
SIN MUESTRA CLÍNICA	3	0,4
Total	691	100,0

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

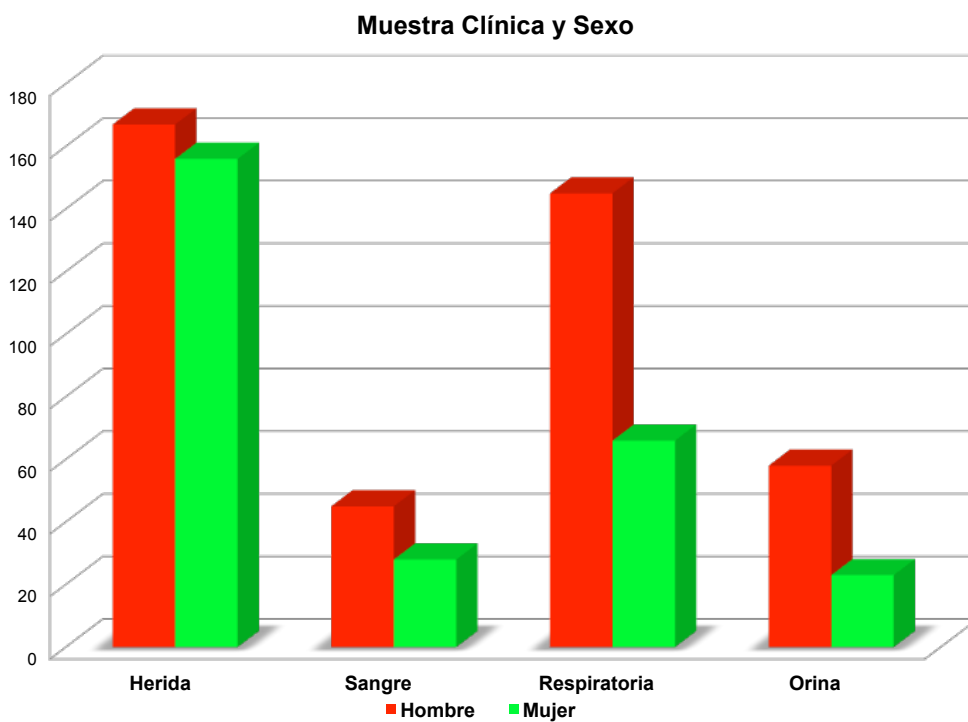
Figura 55. Tipos de Muestras.

Se estudió si existía asociación entre el tipo de muestra clínica con el sexo por una parte y con la edad por otra (de forma bivariante). Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 9 y Figura 56 para el sexo y en las Tablas 10 y 11 para la edad.

Tabla 9. Distribución de Muestra Clínica y Sexo.

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

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 56. Distribución de Muestra Clínica y Sexo.

Tabla 10. Distribución Agregada Global del Tipo de Muestra Clínica y la Edad.

Muestra Clínica	Edad			
	Media	DE	IC <sub>95%</sub> para la Media	Valor p
Herida	65,3	22,2	62,9 – 67,7	<b>0,014</b>
Sangre	69,4	16,9	65,7 – 73,2	
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 – 72,0	
Orina	73,7	15,3	70,3 – 77,1	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

Tabla 11. Distribución Desagregada, dos a dos, del Tipo de Muestra Clínica y la Edad.

Muestra Clínica	Edad			
	Media	DE	IC <sub>95%</sub> para la Media	Valor p
Herida	65,3	22,2	62,9 – 67,7	0,415
Sangre	69,4	16,9	65,7 – 73,2	
Herida	65,3	22,2	62,9 – 67,7	0,291
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 – 72,0	
Herida	65,3	22,2	62,9 – 67,7	<b>0,002</b>
Orina	73,7	15,3	70,3 – 77,1	
Sangre	69,4	16,9	65,7 – 73,2	0,835
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 – 72,0	
Sangre	69,4	16,9	65,7 – 73,2	0,063
Orina	73,7	15,3	70,3 – 77,1	
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 – 72,0	<b>0,006</b>
Orina	73,7	15,3	70,3 – 77,1	

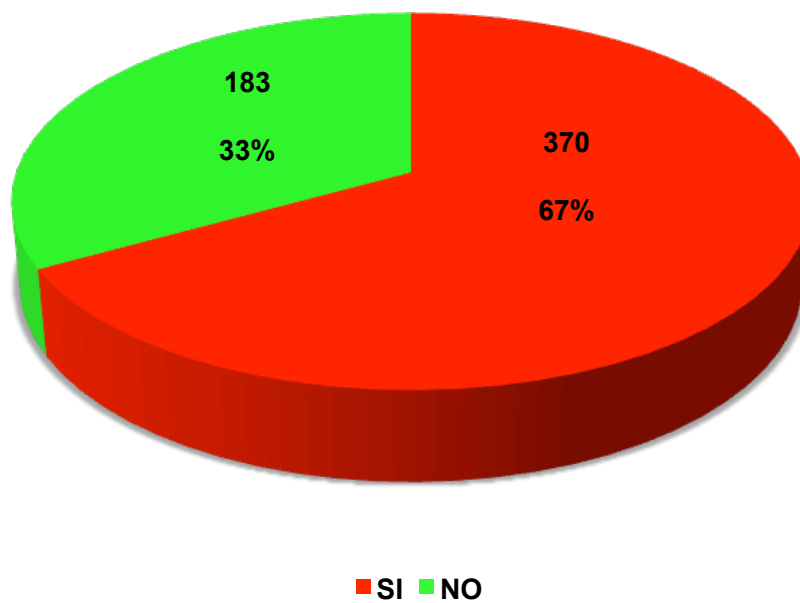
Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

De los 691 casos incidentes de MRSA notificados por el LdM a la UECI hubo 370 (53,5%) que presentaban colonización nasal, 265 (38,4%) tenían colonización cutánea y en 225 (32,6%) la colonización fue nasal-cutánea conjunta. Estos porcentajes aumentaban al relacionarlos sólo con los estudios de colonización realizados. La distribución de la localización de la colonización se muestra en las Tablas 12 a 14 y en las Figuras 57 a 59.

Tabla 12. Distribución de la Colonización Nasal.

<b>COLONIZACIÓN NASAL</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SI	370	53,5	66,9
NO	183	26,5	33,1
Total	553	80,0	100,0
Missing	138	20,0	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



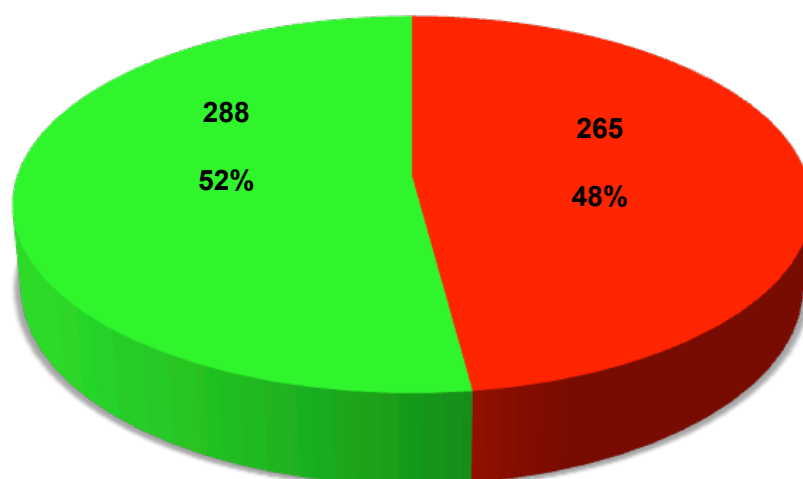
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 57. Distribución de la Colonización Nasal.

Tabla 13. Distribución de la Colonización Cutánea.

<b>COLONIZACIÓN CUTÁNEA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SI	265	38,4	47,9
NO	288	41,7	52,1
Total	553	80,0	100,0
Missing	138	20,0	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



■ SI ■ NO

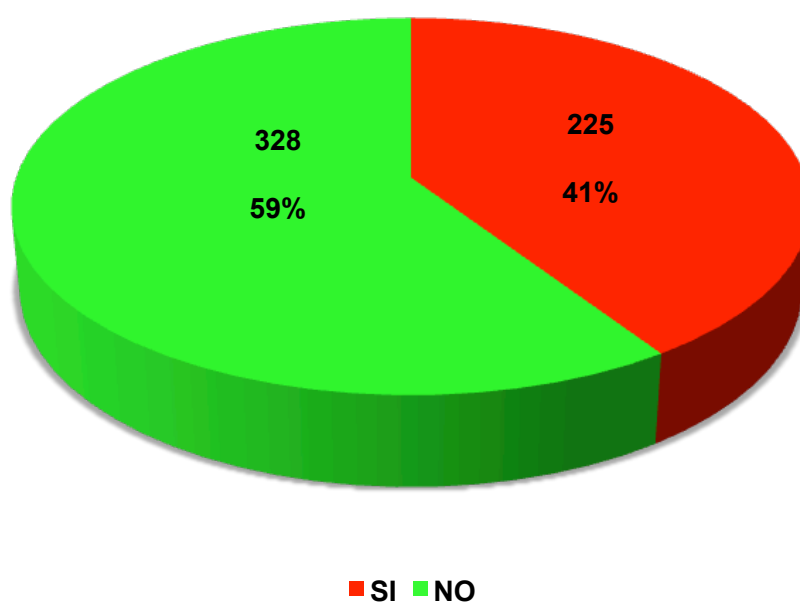
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMIR

Figura 58. Distribución de la Colonización Cutánea.

Tabla 14. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea.

<b>COLONIZACIÓN NASAL Y CUTÁNEA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SI	225	32,6	40,7
NO	328	47,5	59,3
Total	553	80,0	100,0
Missing	138	20,0	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNA MoM

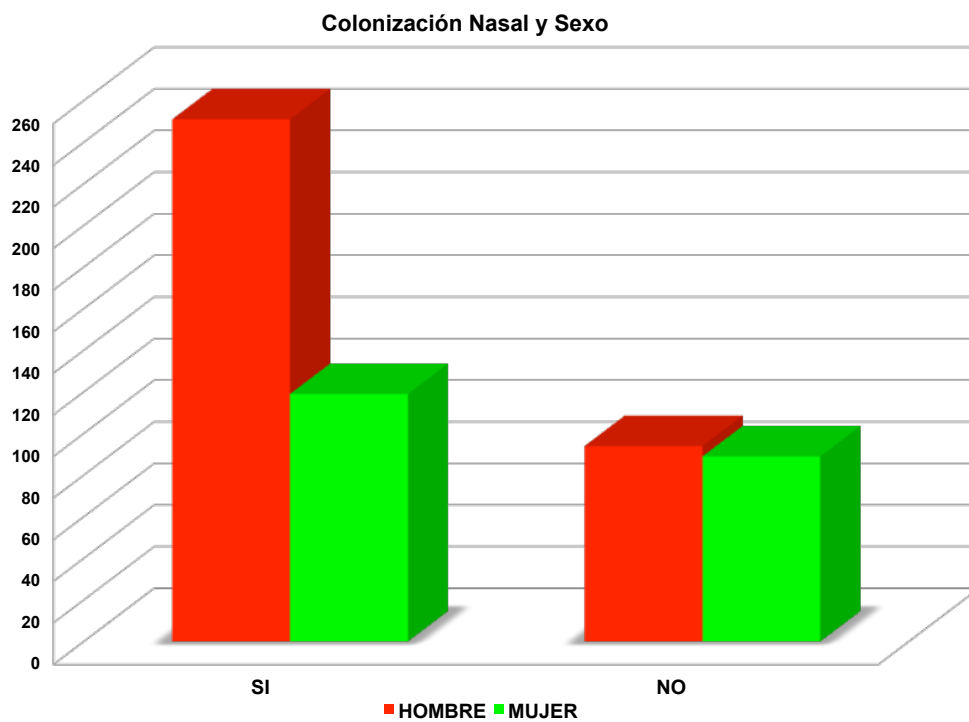
Figura 59. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea.

También se estudió si existía asociación entre la localización de la colonización con el sexo por una parte y con la edad por otra (de forma bivariante). Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 15 a 17 y Figura 60 a 62 para el sexo y en la Tabla 18 para la edad.

Tabla 15. Distribución de la Colonización Nasal según Sexo.

		COLONIZACIÓN NASAL		Total
		SI	NO	
SEXO	HOMBRE	251	94	345
	MUJER	119	89	208
Total		370	183	553
		OR = 1,99 (IC <sub>95%</sub> = 1,39 – 2,87)		p = 0,0002

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



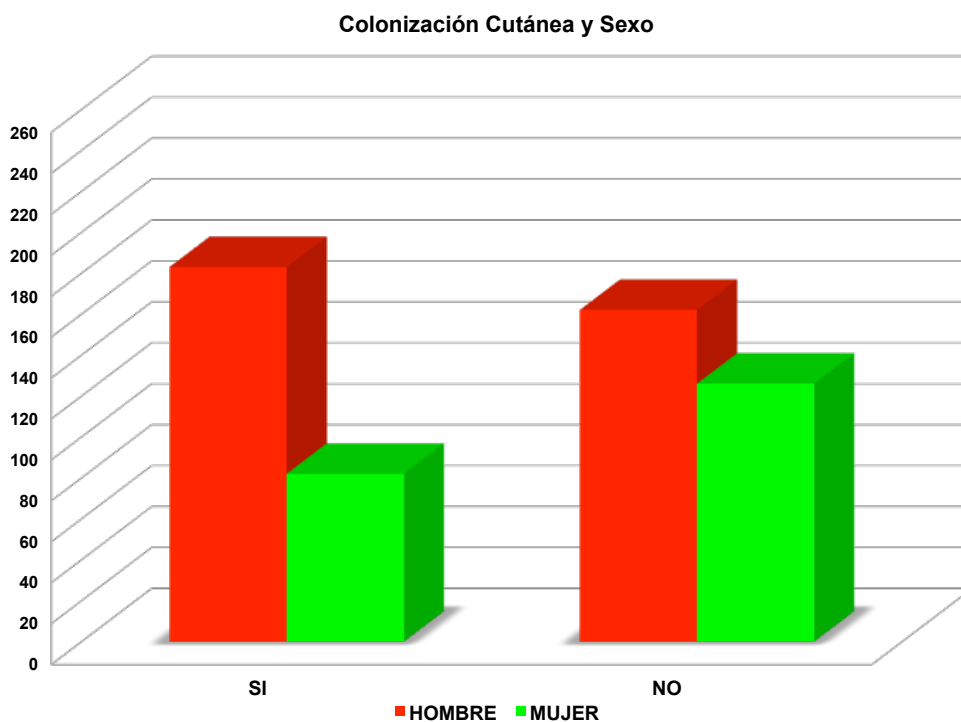
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 60. Distribución de la Colonización Nasal y Sexo.

Tabla 16. Distribución e la Colonización Cutánea según Sexo.

		COLONIZACIÓN CUTÁNEA		Total
		SI	NO	
SEXO	HOMBRE	183	162	345
	MUJER	82	126	208
Total		265	288	553
OR = 1,74		(IC <sub>95%</sub> = 1,22 – 2,46)		p = 0,0019

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

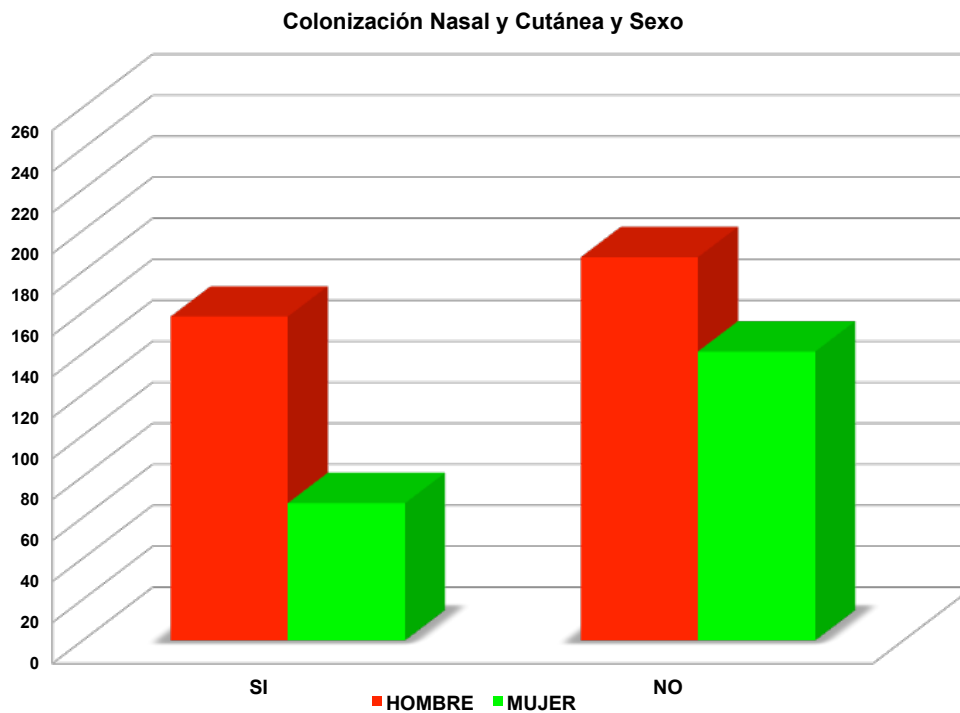
Figura 61. Distribución de la Colonización Cutánea y Sexo.



Tabla 17. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea según Sexo.

		COLONIZACIÓN NASAL y CUTÁNEA		Total
		SI	NO	
SEXO	HOMBRE	158	187	345
	MUJER	67	141	208
Total		225	328	553
OR = 1,78		(IC <sub>95%</sub> = 1,24 – 2,55)		p = 0,0016

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 62. Distribución de la Colonización Nasal y Cutánea y Sexo.

Tabla 18. Distribución de la Localización de la Colonización y la Edad.

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

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

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

En primer lugar se realizó el análisis bivalente entre dichas variables, muestras clínica y localización de la colonización, de la siguiente forma: se analizó cada categoría del tipo de muestra clínica de forma individual considerándola como una variable independiente con relación a cada una de las posible localizaciones de colonización en las que también se identificó MRSA. Dicho análisis se muestra en las Tablas 19 a 21 y Figuras 63 a 65.

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

modelo, se transformó de variable cuantitativa a variable cualitativa creando dos categorías de clasificación “menos de 65 años” y “65 o más años”.

Tabla 19. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal.

Muestra Clínica	Colonización Nasal		
	OR	IC <sub>95%</sub>	Valor p
Herida	1,63	1,25 – 2,29	<b>0,0106</b>
Sangre	0,92	0,53 – 1,59	0,7680
Respiratoria	2,56	1,71 – 3,84	<b>0,0000</b>
Orina	1,33	0,76 – 2,33	0,3189

Fuente:

Elaboración propia. Datos SNAMoM

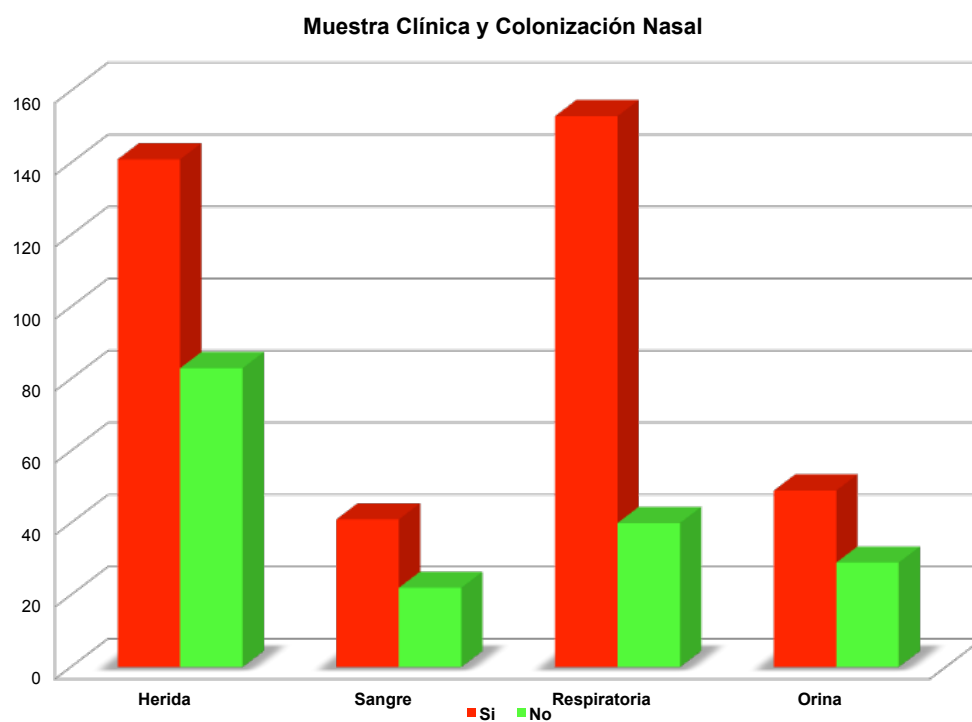
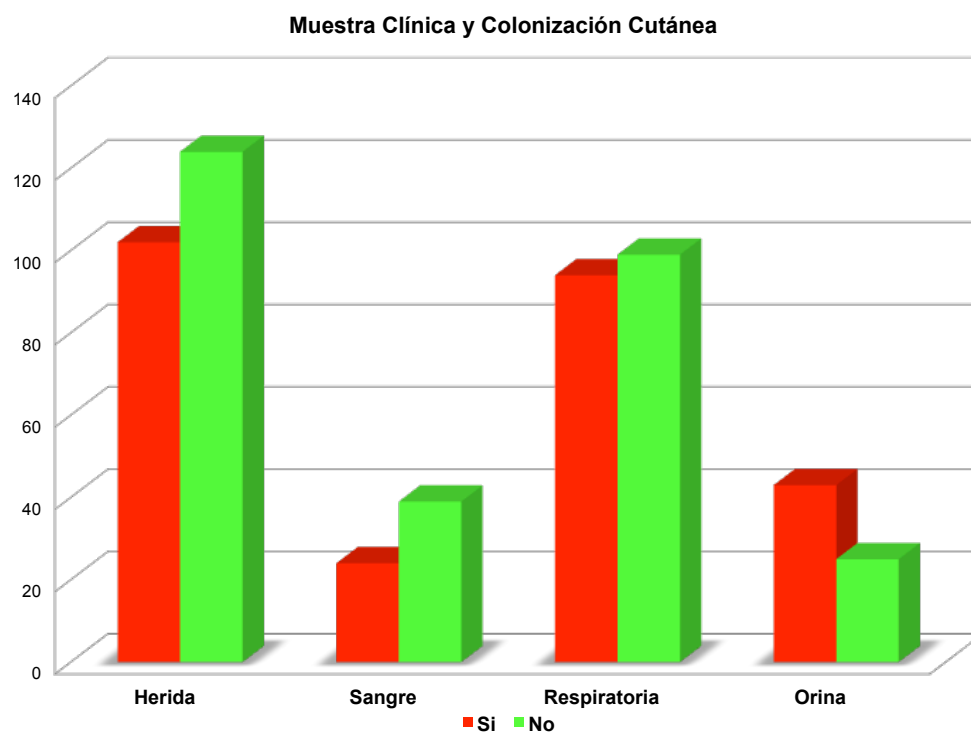


Figura 63. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal.

Tabla 20. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Cutánea.

Muestra Clínica	Colonización Cutánea		
	OR	IC <sub>95%</sub>	Valor p
Herida	0,83	0,59 – 1,17	0,2923
Sangre	0,64	0,37 – 1,09	0,1006
Respiratoria	1,06	0,74 – 1,49	0,7596
Orina	2,05	1,21 – 3-46	<b>0,0066</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



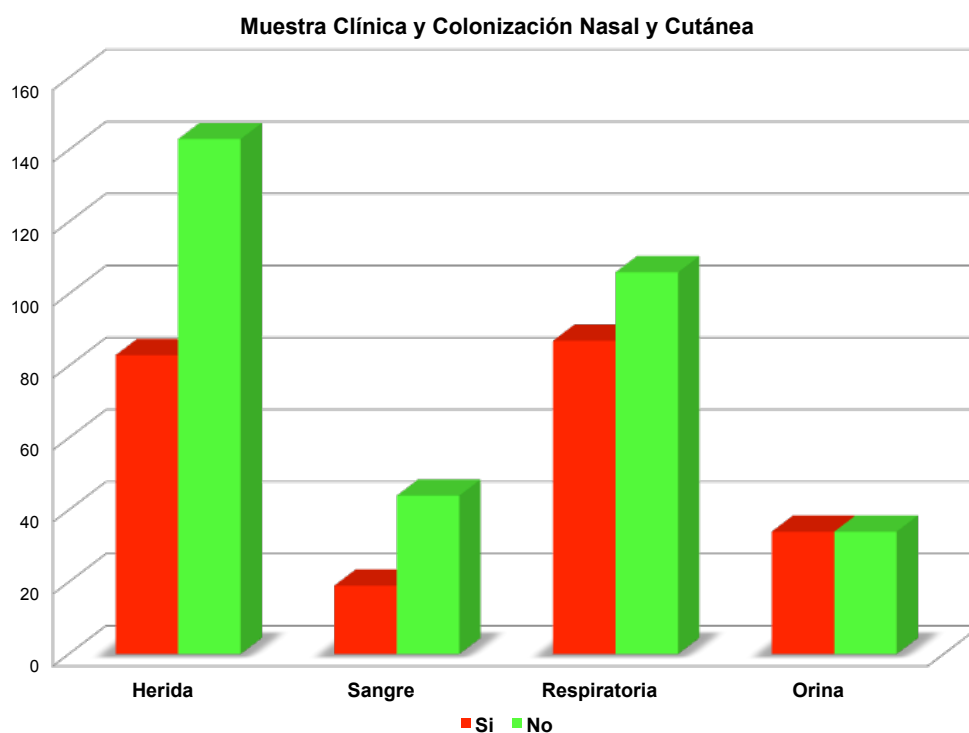
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 64. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Cutánea.

Tabla 21. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal y Cutánea.

Muestra Clínica	Colonización Nasal y Cutánea		
	OR	IC <sub>95%</sub>	Valor p
Herida	0,76	0,54 – 1,08	0,1275
Sangre	0,59	0,34 – 1,06	0,0744
Respiratoria	1,33	0,94 – 1,90	0,1114
Orina	1,55	0,93 – 2,58	0,0898

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 65. Distribución de Muestra Clínica y Colonización Nasal y Cutánea.

Los resultados de la Regresión Logística Binaria Multivariante se muestran en las Tablas 22 a 24.

Tabla 22. Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Herida.

Variables en la ecuación para Muestra Clínica HERIDA	OR	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Sexo	1,542	1,377	2,781	<b>0,001</b>
Edad Agrupada	1,819	1,238	2,673	<b>0,002</b>
Colonización Nasal	2,180	1,501	3,165	<b>0,000</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

Tabla 23. Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Respiratoria.

Variables en la ecuación para Muestra Clínica RESPIRATORIA	OR	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Sexo	1,486	1,014	2,177	<b>0,042</b>
Colonización Nasal	1,414	1,275	2,625	<b>0,000</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

Tabla 24. Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Orina.

Variables en la ecuación para Muestra Clínica ORINA	OR	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Edad Agrupada	1,484	1,251	2,932	<b>0,030</b>
Colonización Cutánea	1,492	1,290	2,833	<b>0,008</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

#### 4. 4. Resultados Tercer Objetivo General

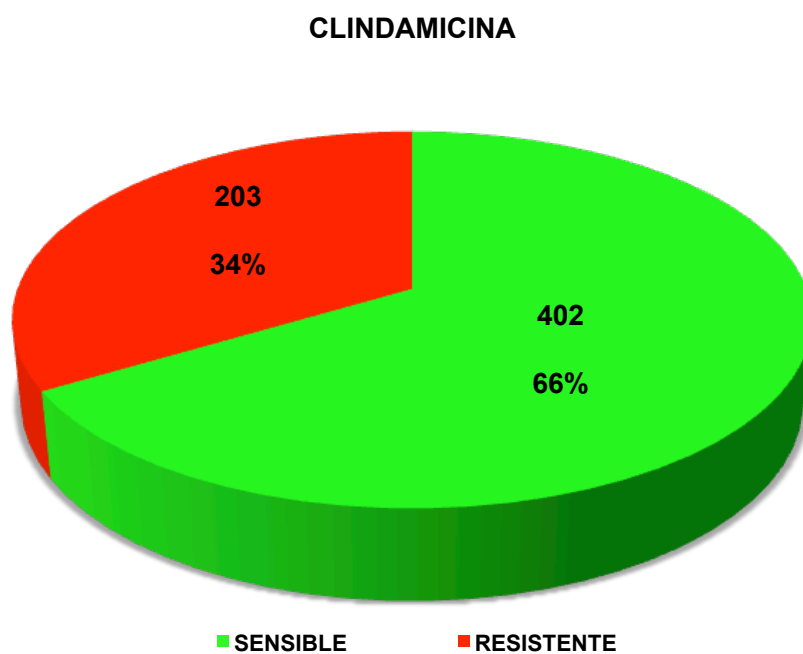
“Estudiar niveles de sensibilidad y resistencia antibiótica en la infección y/o colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llätzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”.

Se incluyeron los antibióticos que tenían relevancia clínica por su importancia terapéutica. La distribución con el nivel de Sensibilidad y Resistencia para cada antibiótico se muestran en las Tablas 25 a 46 y Figuras 66 a 87.

Tabla 25. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CLINDAMICINA.

<b>CLINDAMICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	402	58,2	66,4
RESISTENTE	203	29,4	33,6
Total	605	87,6	100,0
No Testado	86	12,4	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



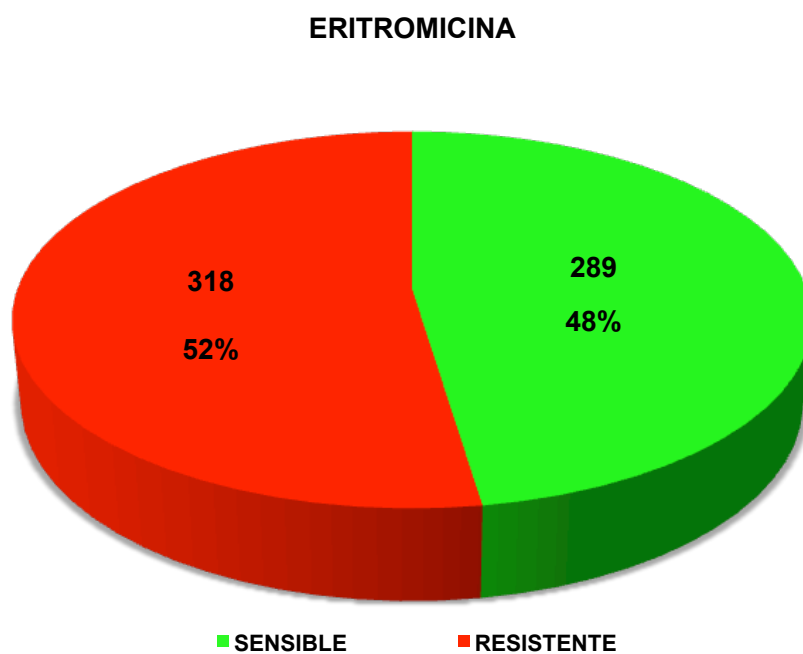
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 66. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CLINDAMICINA.

Tabla 26. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ERITROMICINA.

<b>ERITROMICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	289	41,8	47,6
RESISTENTE	318	46,0	52,4
Total	607	87,8	100,0
No Testado	84	12,2	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

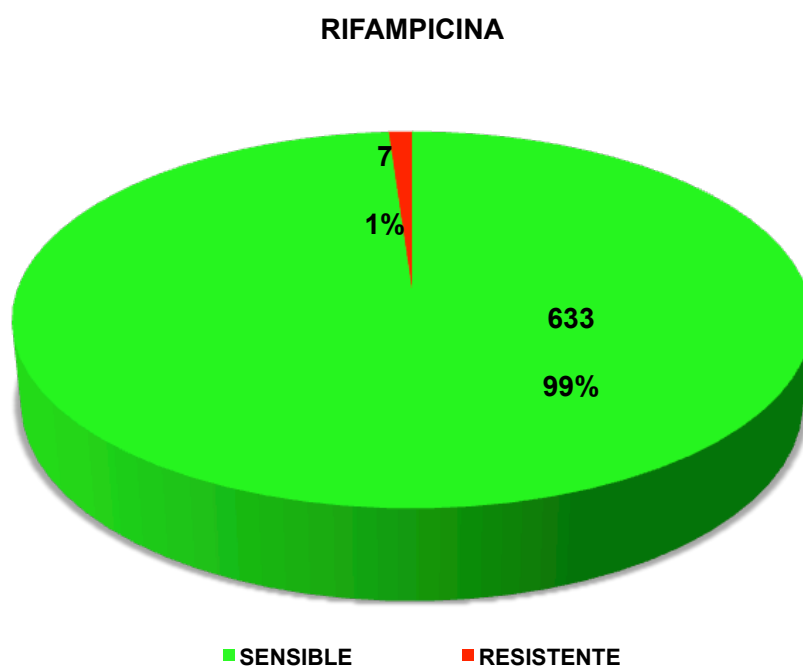
Figura 67. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ERITROMICINA.



Tabla 27. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para RIFAMPICINA.

<b>RIFAMPICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	633	91,6	98,9
RESISTENTE	7	1,0	1,1
Total	640	92,6	100,0
No Testado	51	7,4	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



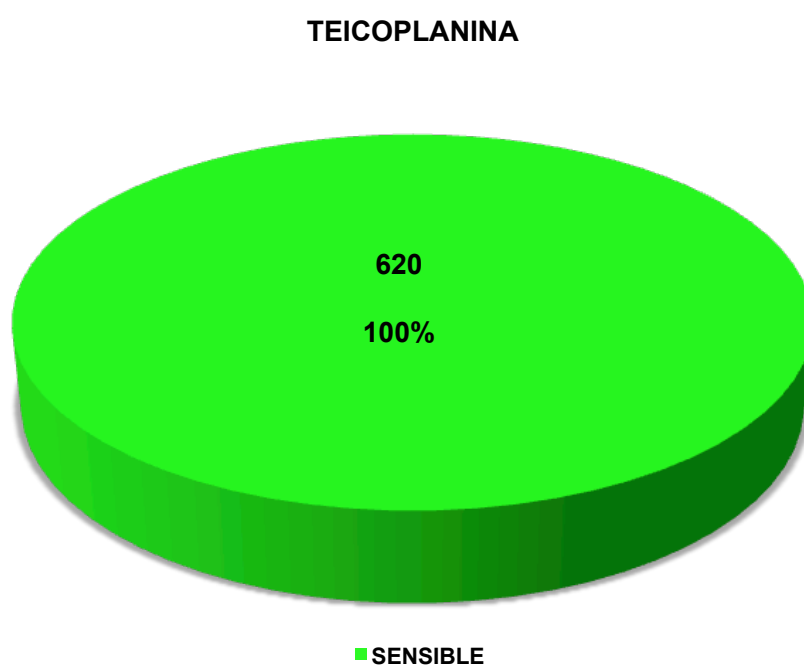
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 68. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para RIFAMPICINA.

Tabla 28. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TEICOPLANINA.

<b>TEICOPLANINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	620	89,7	100,0
No Testado	71	10,3	
TOTAL	691	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



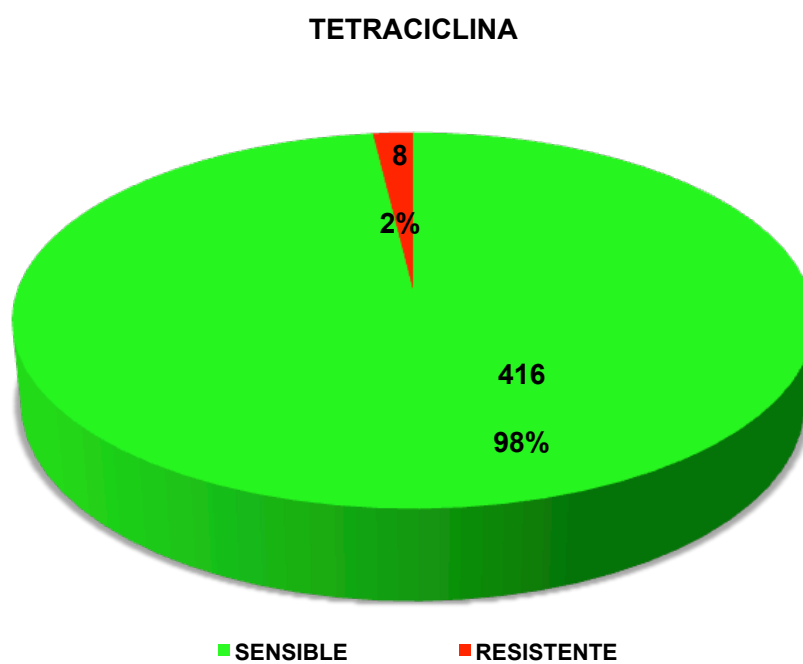
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 69. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TEICOPLANINA.

Tabla 29. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TETRACICLINA.

<b>TETRACICLINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	416	60,2	98,1
RESISTENTE	8	1,2	1,9
Total	424	61,4	100,0
No Testado	267	38,6	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



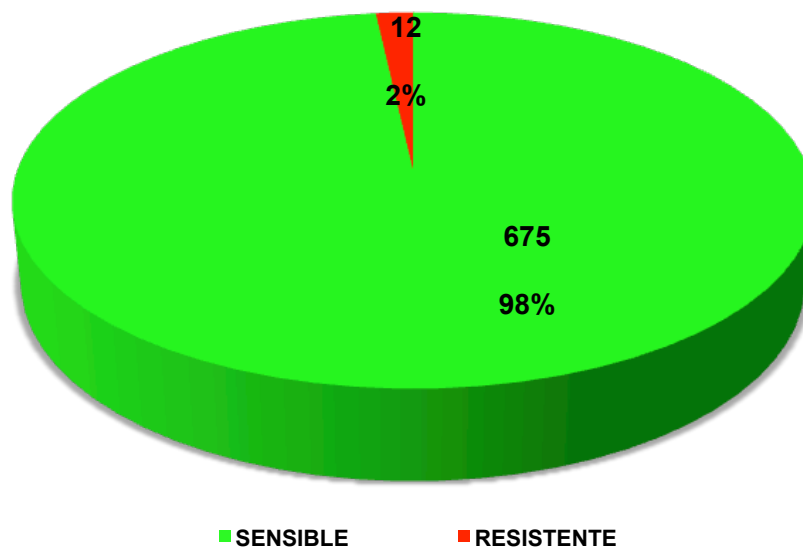
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 70. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TETRACICLINA.

Tabla 30. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Muestra Clínica.

<b>COTRIMOXAZOL Muestra Clínica</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	675	97,7	98,3
RESISTENTE	12	1,7	1,7
Total	687	99,4	100,0
No Testado	4	0,6	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

**COTRIMOXAZOL Muestra Clínica**

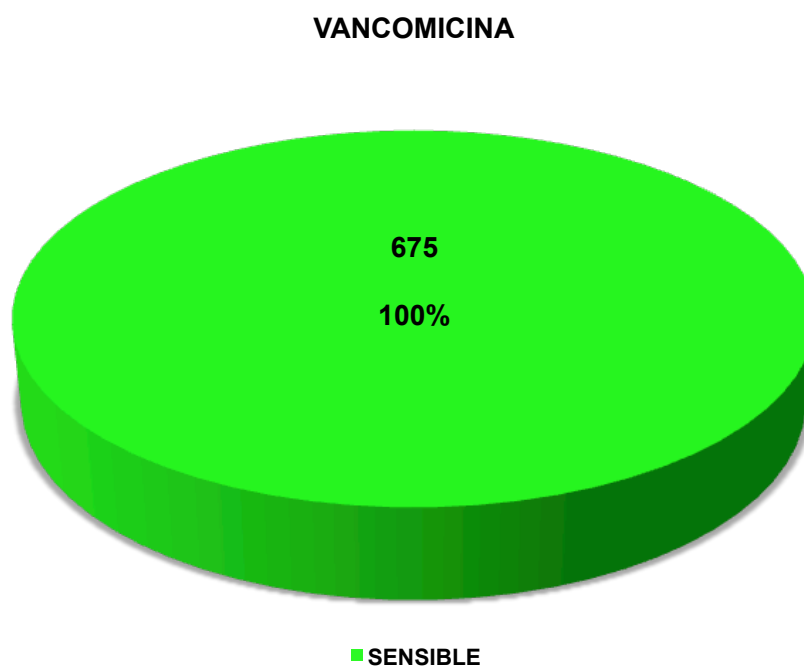
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 71. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Muestra Clínica.

Tabla 31. Distribución y Resistencia para VANCOMICINA.

<b>VANCOMICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	675	97,7	100,0
No Testado	16	2,3	
TOTAL	691	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



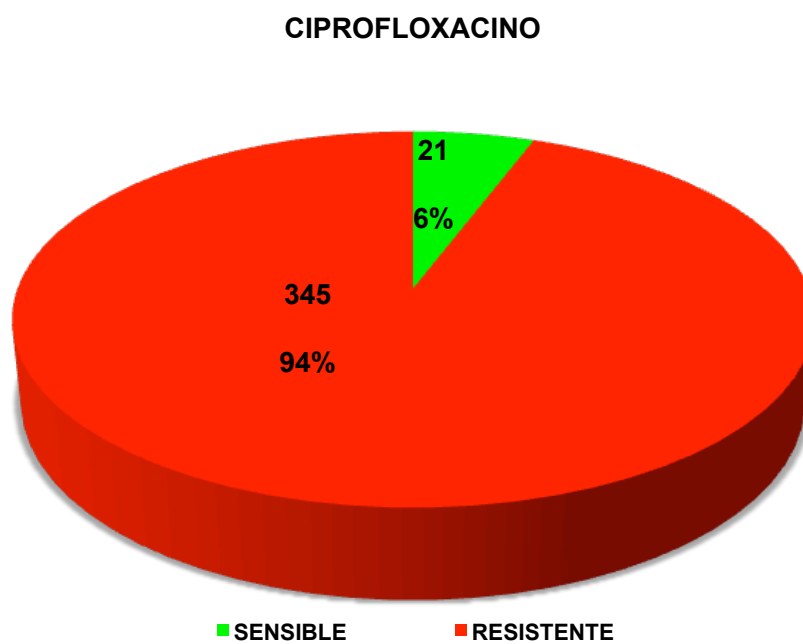
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 72. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para VANCOMICINA.

Tabla 32. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CIPROFLOXACINO.

<b>CIPROFLOXACINO</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	21	3,0	5,7
RESISTENTE	345	49,9	94,3
Total	366	53,0	100,0
No Testado	325	47,0	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



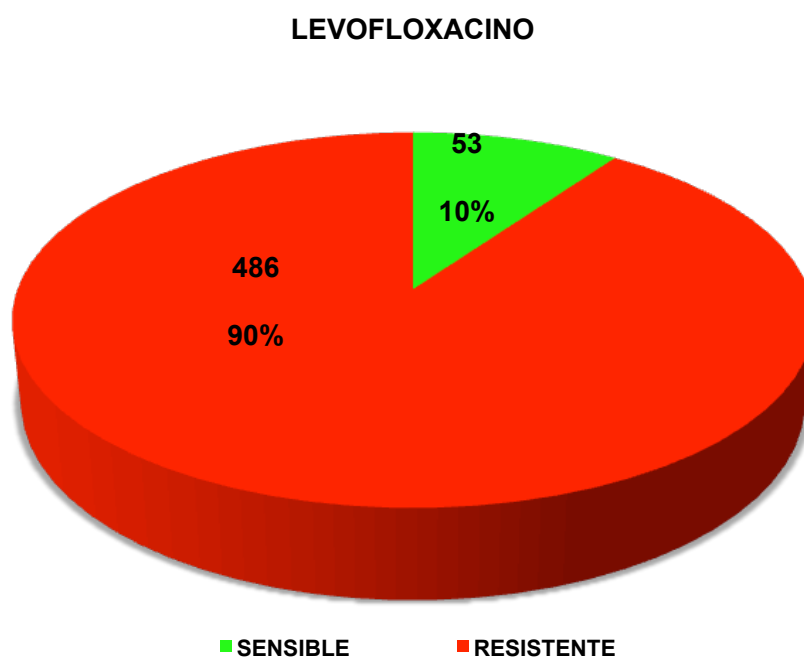
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 73. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para CIPROFLOXACINO.

Tabla 33. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LEVOFLOXACINO.

<b>LEVOFLOXACINO</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	53	7,7	9,8
RESISTENTE	486	70,3	90,2
Total	539	78,0	100,0
No Testado	152	22,0	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



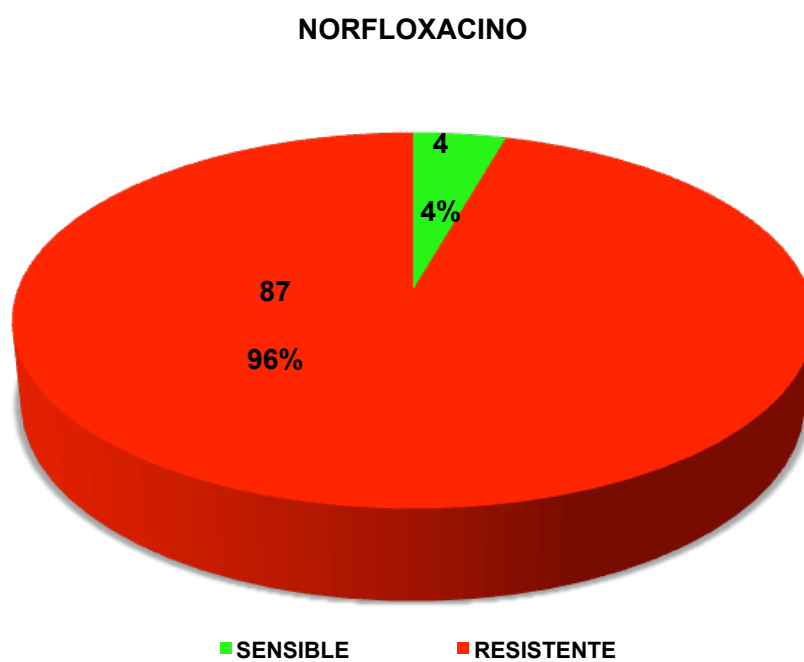
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 74. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LEVOFLOXACINO.

Tabla 34. Distribución y Sensibilidad para NORFLOXACINO.

<b>NORFLOXACINO</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	4	0,6	4,4
RESISTENTE	87	12,6	95,6
Total	91	13,2	100,0
No Testado	600	86,8	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

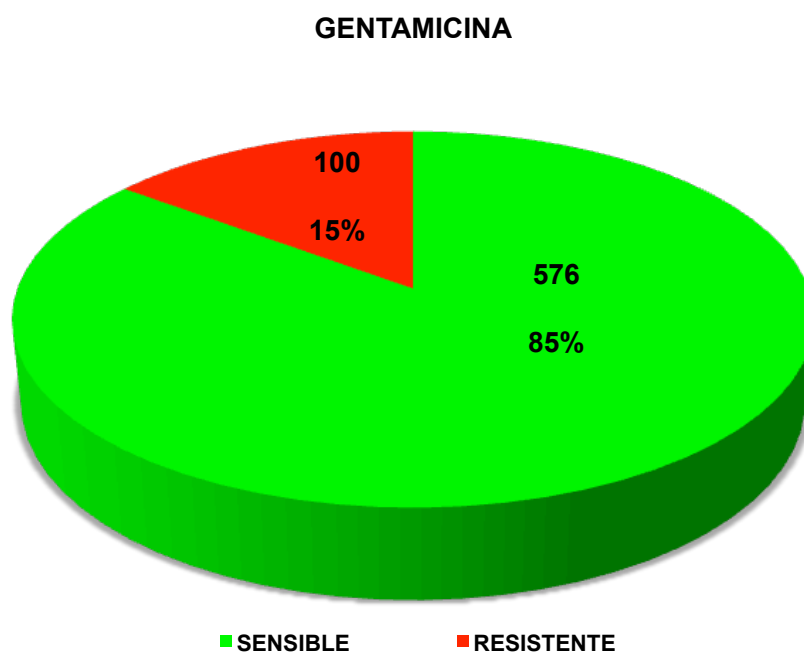
Figura 75. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para NORFLOXACINO.



Tabla 35. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para GENTAMICINA.

<b>GENTAMICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	576	83,4	85,2
RESISTENTE	100	14,5	14,8
Total	676	97,8	100,0
No Testado	15	2,2	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



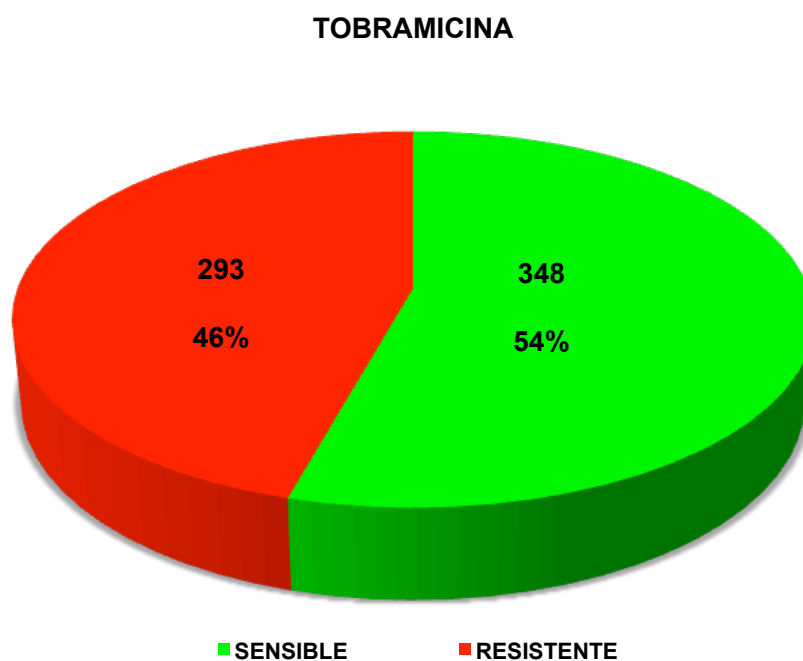
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 76. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para GENTAMICINA.

Tabla 36. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TOBRAMICINA.

<b>TOBRAMICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	348	50,4	54,3
RESISTENTE	293	42,4	45,7
Total	641	92,8	100,0
No Testado	50	7,2	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



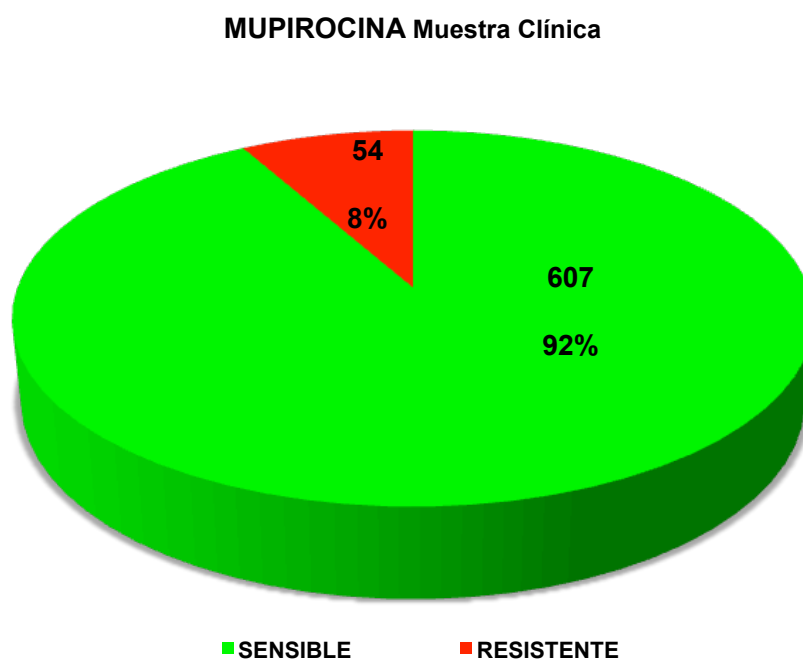
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 77. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TOBRAMICINA.

Tabla 37. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Muestra Clínica.

<b>MUPIROCINA Muestra Clínica</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	607	87,8	91,8
RESISTENTE	54	7,8	8,2
Total	661	95,7	100,0
No Testado	30	4,3	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



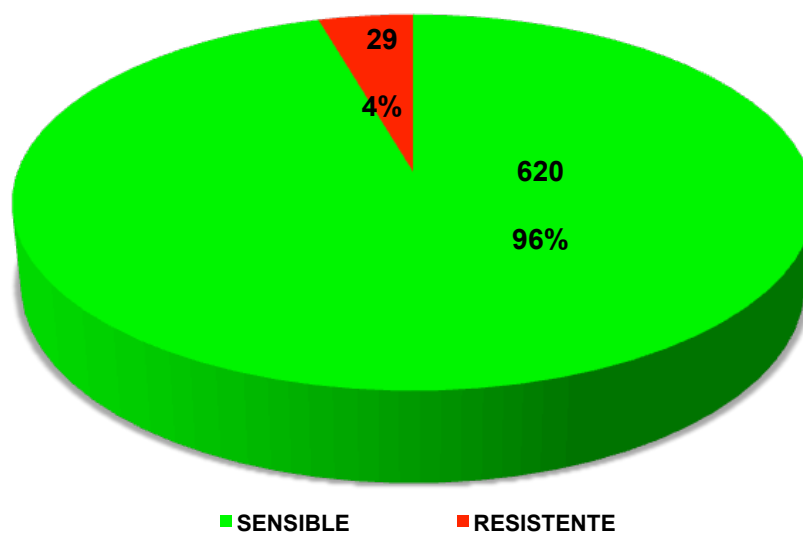
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 78. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Muestra Clínica.

Tabla 38. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Muestra Clínica.

<b>ÁCIDO FUSÍDICO Muestra Clínica</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	620	89,7	95,5
RESISTENTE	29	4,2	4,5
Total	649	93,9	100,0
No Testado	42	6,1	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

**ÁCIDO FUSÍDICO Muestra Clínica**

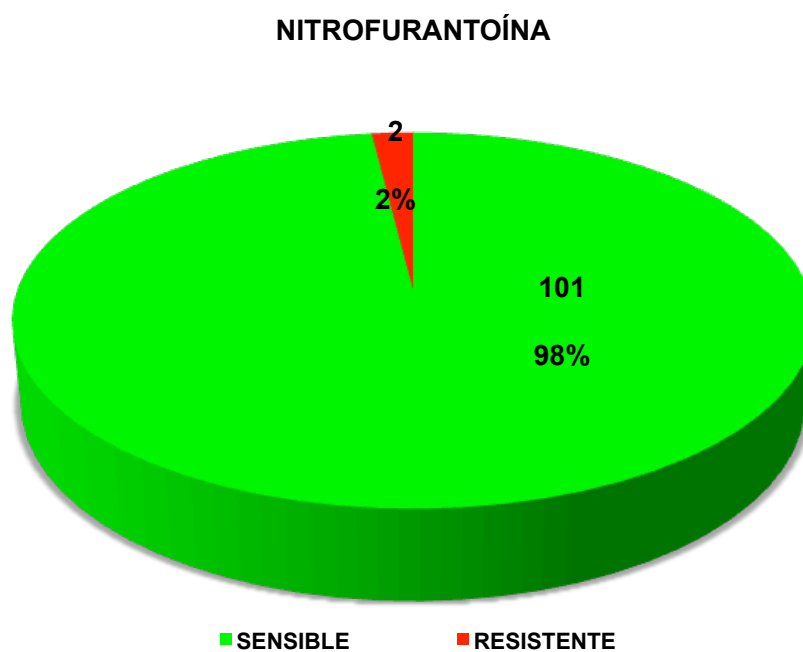
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 79. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Muestra Clínica.

Tabla 39. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para NITROFURANTOÍNA.

<b>NITROFURANTOÍNA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	101	14,6	98,1
RESISTENTE	2	0,3	1,9
Total	103	14,9	100,0
No Testado	588	85,1	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



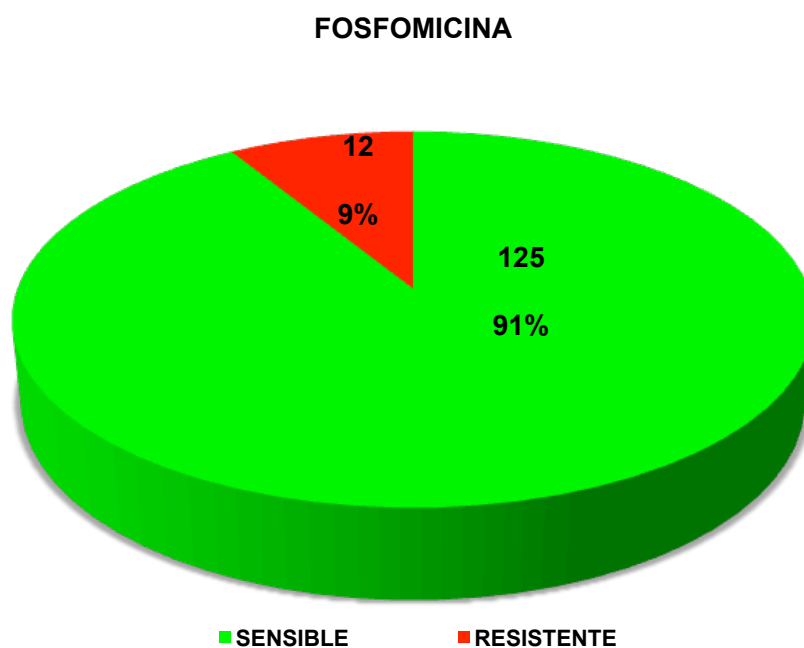
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 80. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para NITROFURANTOÍNA.

Tabla 40. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para FOSFOMICINA.

<b>FOSFOMICINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	125	18,1	91,2
RESISTENTE	12	1,7	8,8
Total	137	19,8	100,0
No Testado	554	80,2	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



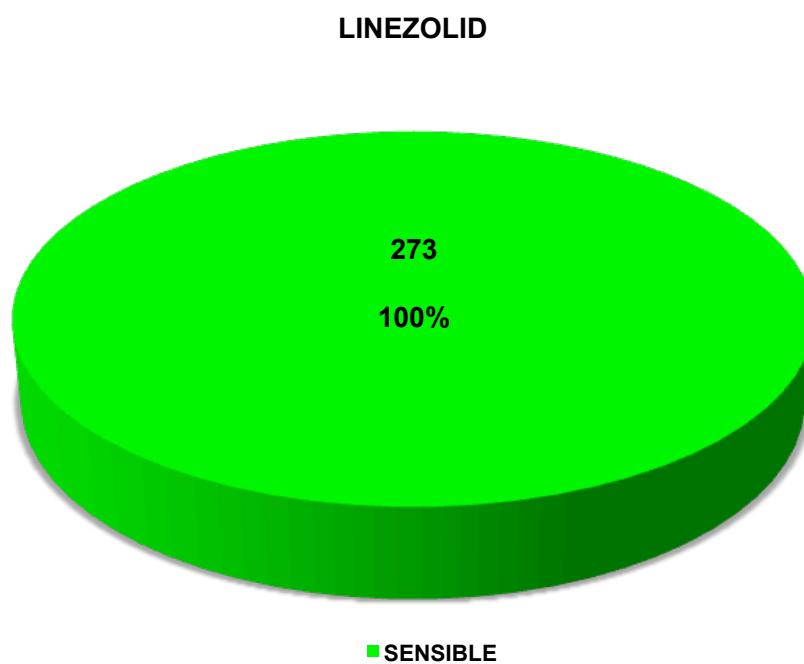
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 81. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para FOSFOMICINA.

Tabla 41. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LINEZOLID.

<b>LINEZOLID</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	273	39,5	100,0
No Testado	418	60,5	
TOTAL	691	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

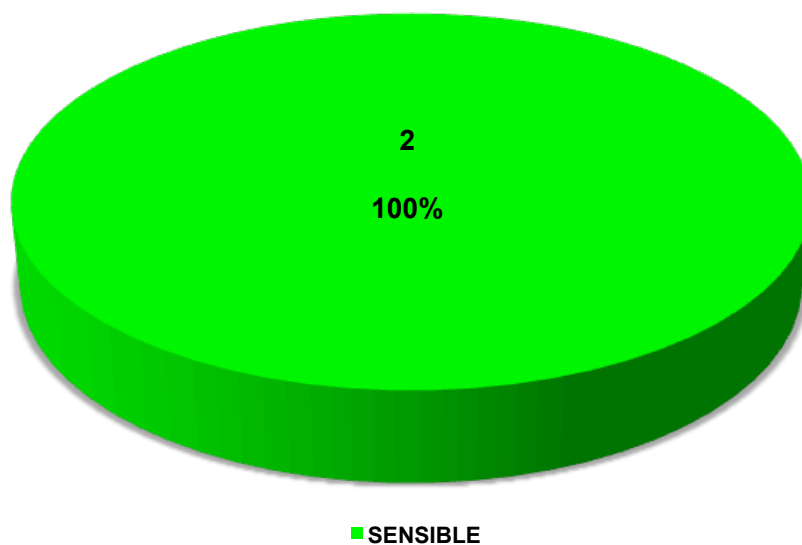
Figura 82. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para LINEZOLID.

Tabla 42. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA.

<b>QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	
SENSIBLE	2	0,3	100,0	
No Testado	689	99,7		
TOTAL	691	100,0		

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

### QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

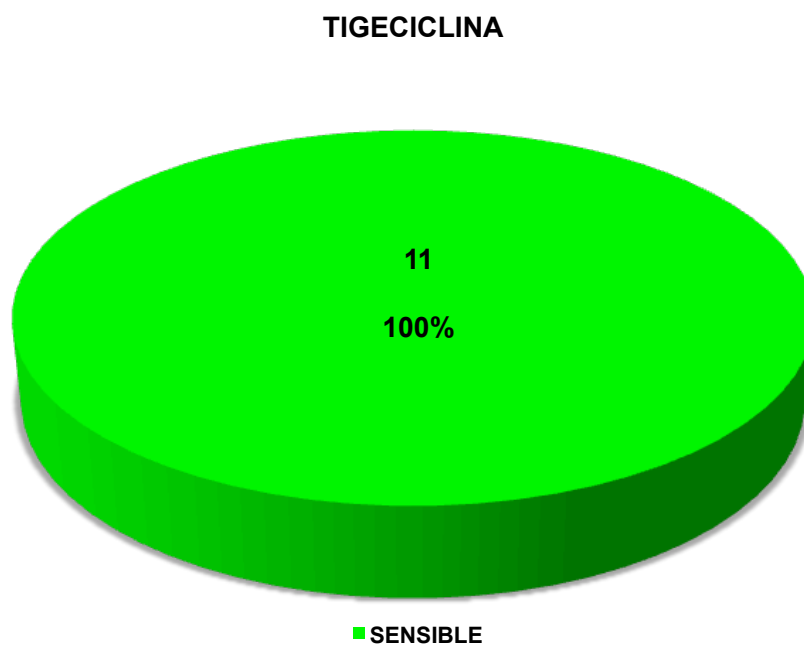
Figura 83. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA.



Tabla 43. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TIGECICLINA.

<b>TIGECICLINA</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	11	1,6	100,0
No Testado	680	98,4	
TOTAL	691	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



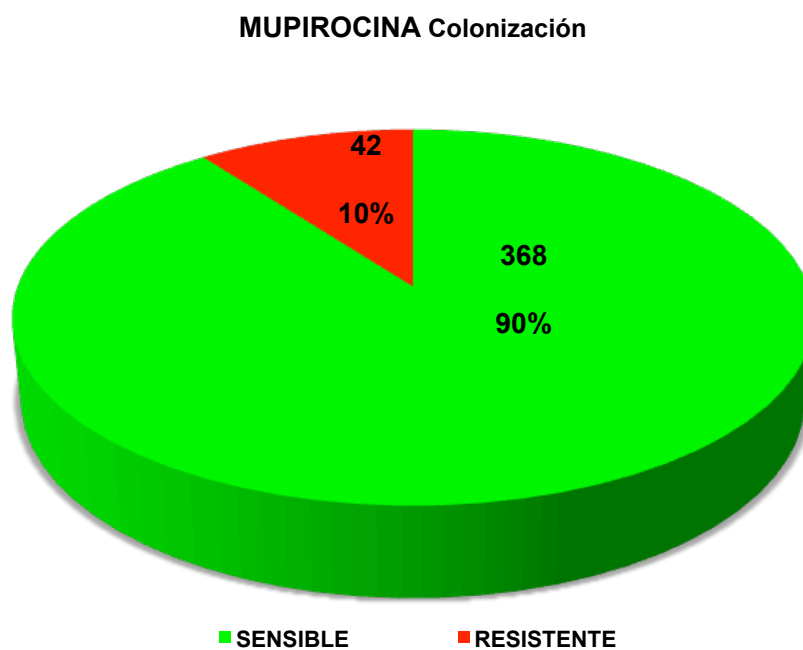
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 84. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para TIGECICLINA.

Tabla 44. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Colonización.

<b>MUPIROCINA Colonización</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	368	53,3	89,8
RESISTENTE	42	6,0	10,2
Total	410	59,3	100,0
No Testado	281	40,7	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



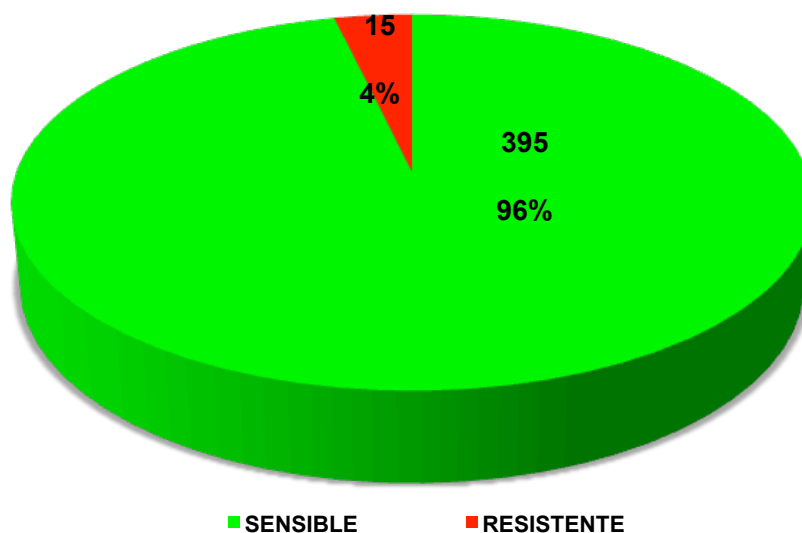
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 85. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para MUPIROCINA. Colonización.

Tabla 45. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Colonización.

<b>ÁCIDO FUSÍDICO Colonización</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	395	57,1	96,3
RESISTENTE	15	2,2	3,7
Total	410	59,3	100,0
No Testado	281	40,7	
<b>TOTAL</b>	<b>691</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

**ÁCIDO FUSÍDICO Colonización**

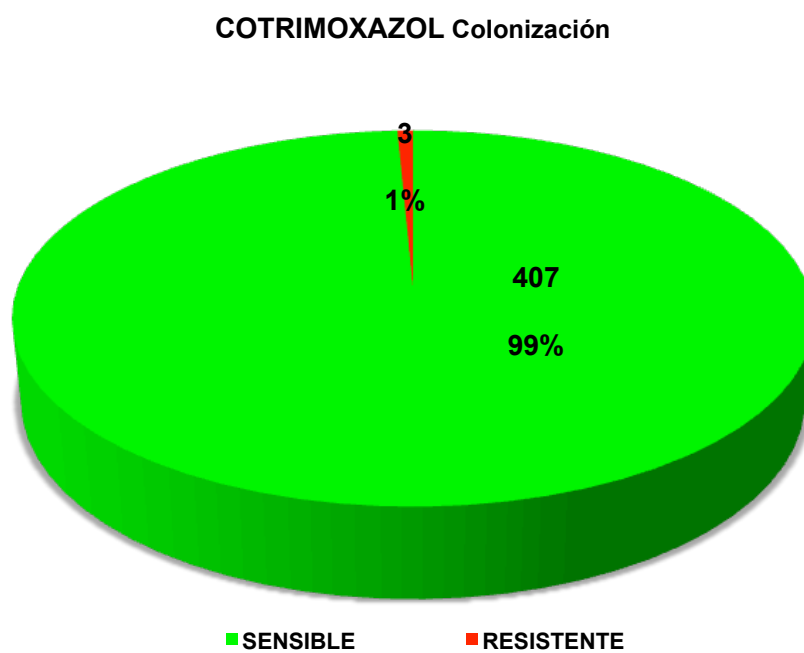
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 86. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para ÁCIDO FUSÍDICO. Colonización.

Tabla 46. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Colonización.

<b>COTRIMOXAZOL Colonización</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
SENSIBLE	407	58,9	99,3
RESISTENTE	3	0,4	0,7
Total	410	59,3	100,0
No Testado	281	40,7	
TOTAL	691	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 87. Distribución de Sensibilidad y Resistencia para COTRIMOXAZOL. Colonización.

Para determinar si había un comportamiento de tendencia temporal en la resistencia antibiótica se seleccionaron 6 antibióticos. La selección de ellos se hizo teniendo en cuenta que presentarán un patrón Sensibilidad/Resistencia con una elevada variabilidad globalmente. No se incluyeron los antibióticos que tenían un patrón de sensibilidad del 100% o muy próximo a esa cifra. Los antibióticos seleccionados fueron Clindamicina, Eritromicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Gentamicina y Tobramicina. Para cada antibiótico se calculó el porcentaje de resistencia global anual y partiendo de esta información se hizo el cálculo de la tendencia, tal como se puede ver en la Tabla 47 y Figuras 88 a 93.

Tabla 47. Porcentaje de Resistencia y Evolución Anual en 6 Antibióticos Seleccionados.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Valor p
	Porcentaje de Resistencia (%)										
<b>Clindamicina</b>	55,3	56,5	64,3	32,7	24,7	33,8	34,9	13,2	17,3	13,6	<b>0,001</b>
<b>Eritromicina</b>	70,8	63,9	77,2	46,2	47,9	44,6	46,9	31,2	46,2	60,3	<b>0,001</b>
<b>Ciprofloxacino</b>	100	94,6	100	90,3	96,2	91,5	93,1	100	75,0	100	0,257
<b>Levofloxacino</b>	100	85,7	100	89,1	95,8	90,6	92,9	83,9	83,6	89,1	0,061
<b>Gentamicina</b>	30,0	21,7	9,7	21,0	11,5	9,9	11,1	11,5	11,5	15,6	<b>0,024</b>
<b>Tobramicina</b>	66,0	56,5	37,5	54,7	54,8	37,3	32,4	41,4	39,3	45,3	<b>0,003</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

**CLINDAMICINA. Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.**  
**Casos de MRSA. Años 2003-2012. Hospital Son LLátzer**



Figura 88. CLINDAMICINA Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.

**ERITROMICINA. Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.**  
**Casos de MRSA. Años 2003-2012. Hospital Son LLátzer**

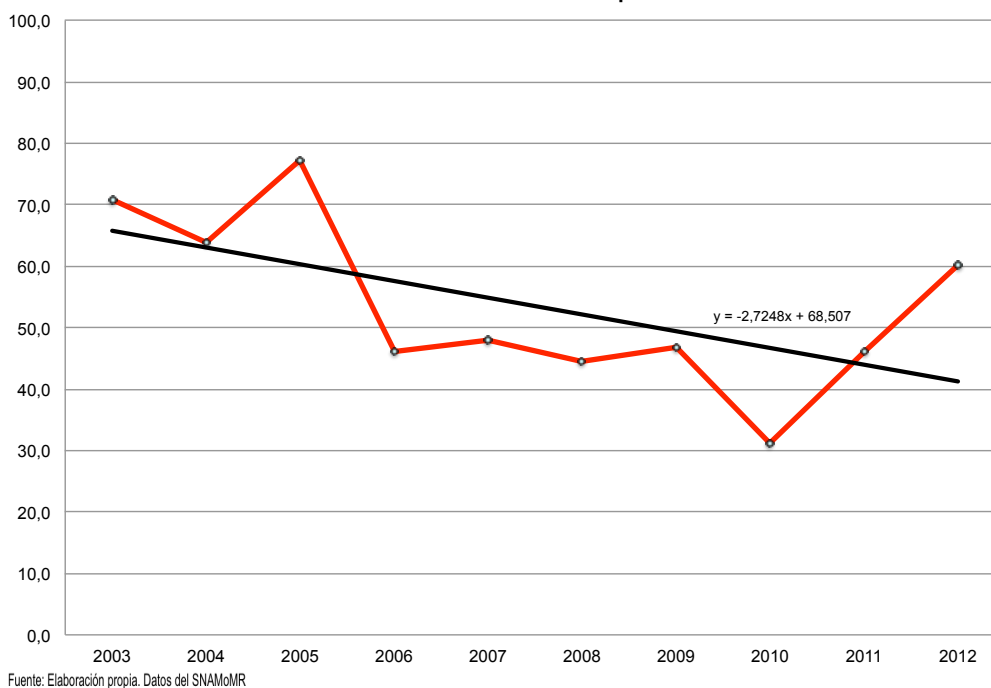


Figura 89. ERITROMICINA Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.

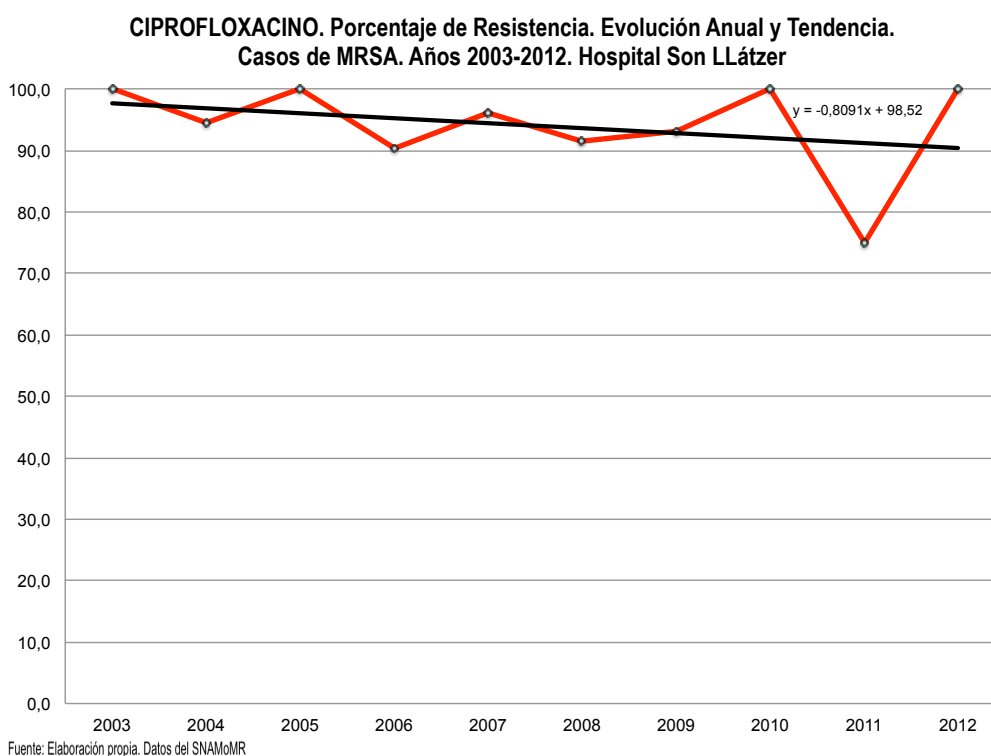


Figura 90. CIPROFLOXACINO Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.

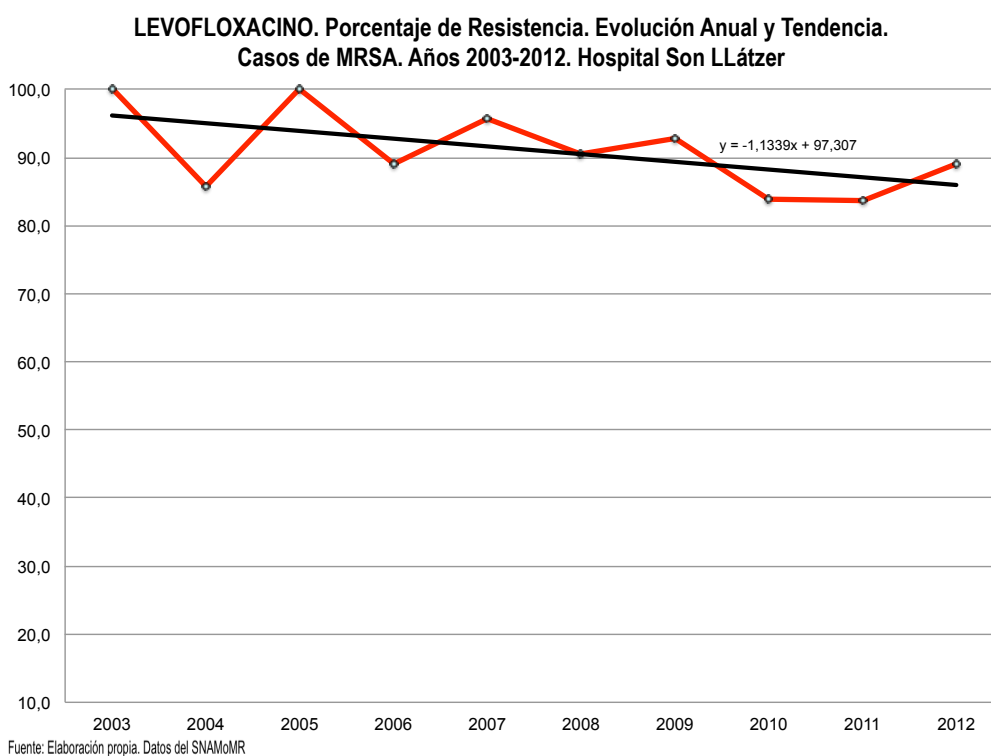


Figura 91. LEVOFLOXACINO Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Resistencia.

**GENTAMICINA. Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.**  
**Casos de MRSA. Años 2003-2012. Hospital Son LLátzer**

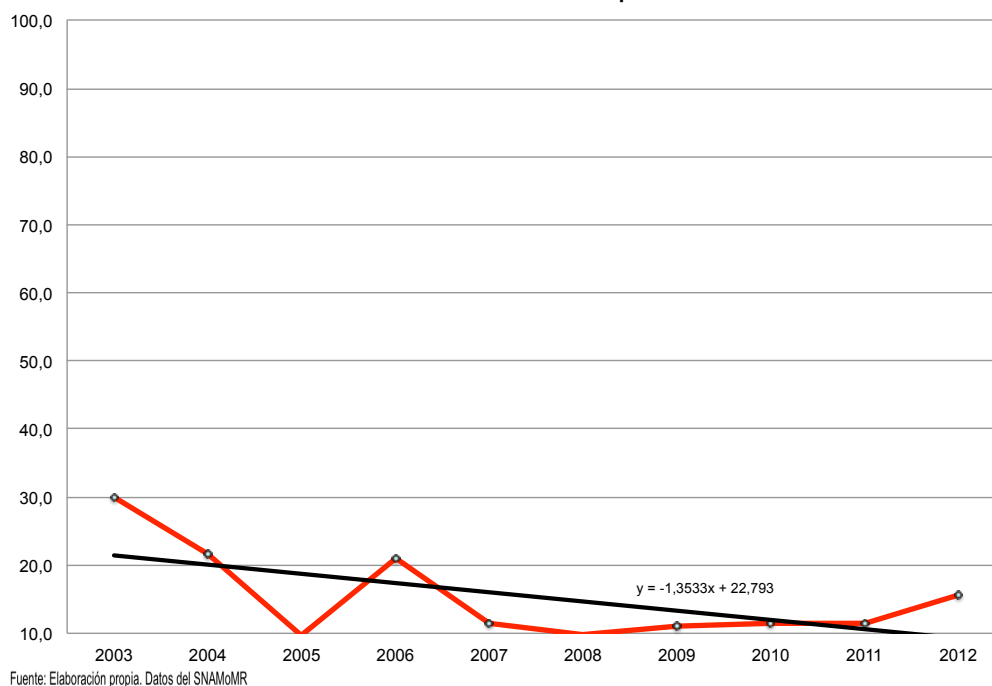


Figura 92. GENTAMICINA. Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.

**TOBRAMICINA. Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.**  
**Casos de MRSA. Años 2003-2012. Hospital Son LLátzer**

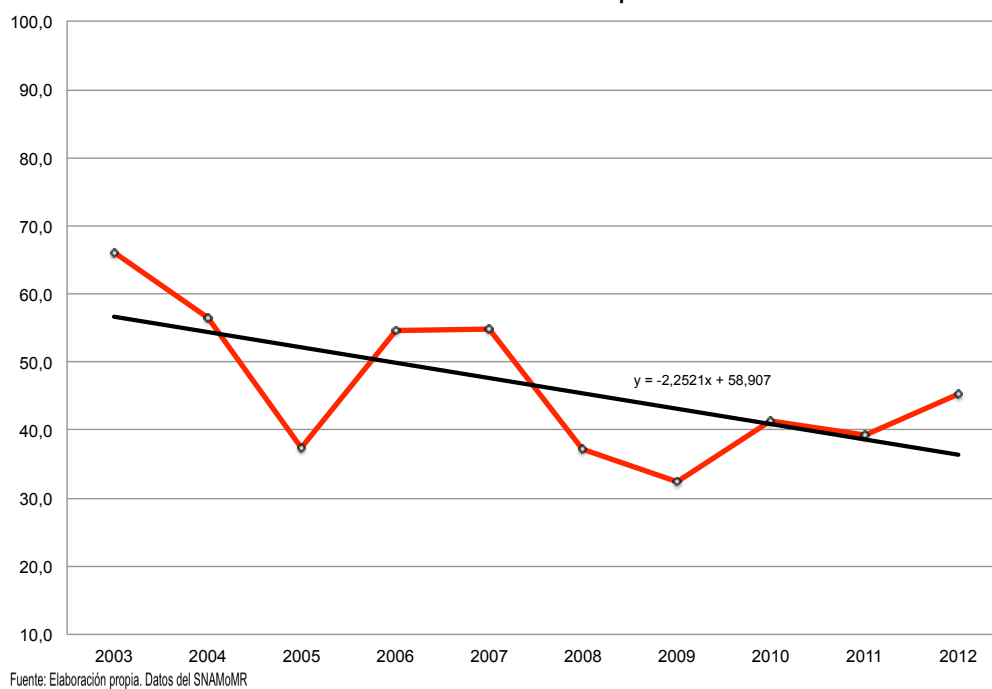


Figura 93. TOBRAMICINA Porcentaje de Resistencia. Evolución Anual y Tendencia.

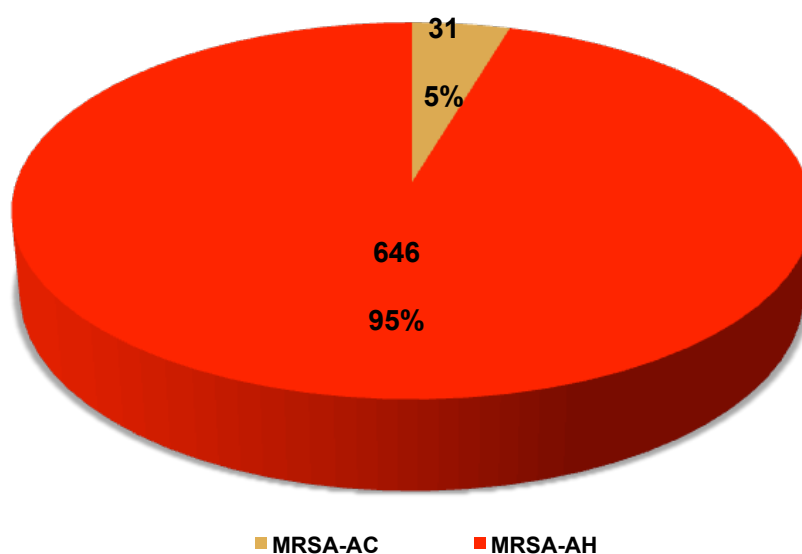


Utilizando el patrón del antibiograma, según los antibióticos testados de importancia terapéutica, se clasificaron los MRSA en dos tipos MRSA-AC y MRSA-AH. Considerando MRSA-AC cuando la cepa era sensible a todos los antibióticos testados y MRSA-AH cuando era resistente a alguno de los antibióticos testados de relevancia clínico-terapéutica. Exceptuando en ambos casos la Oxacilina, obviamente. La distribución del Tipo de MRSA según el patrón del antibiograma se muestra en la Tabla 48 y Figura 94.

Tabla 48. Distribución del Tipo de MRSA según Patrón de Antibiograma.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
MRSA-AC	31	4,5	4,6
MRSA-AH	646	93,5	95,4
Total	677	98,0	100,0
Missing	14	2,0	
TOTAL	691	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

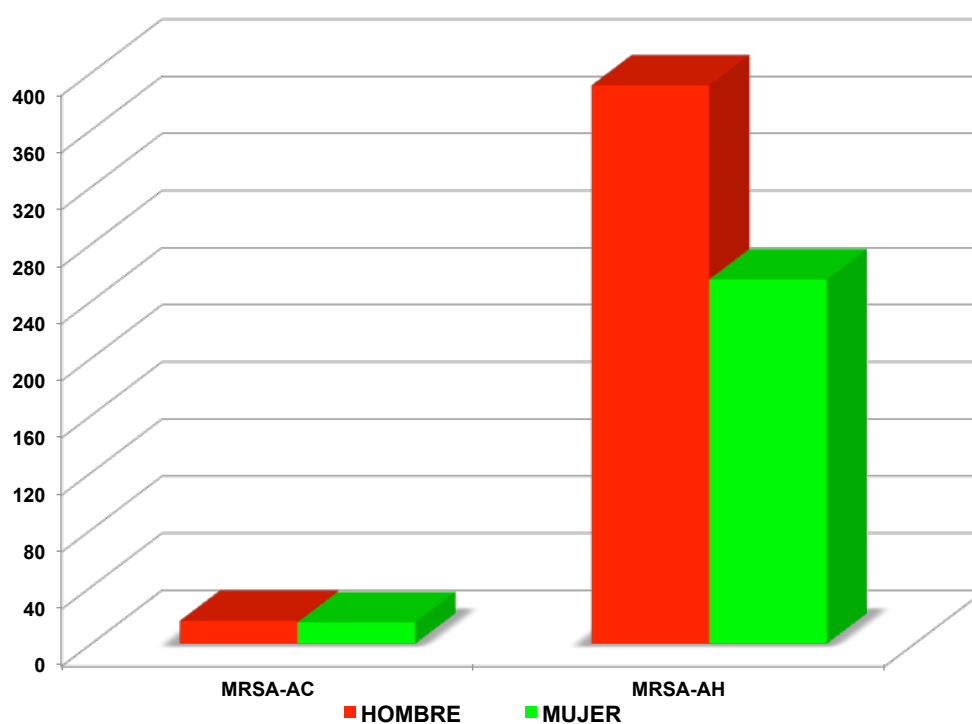
Figura 94. Distribución del Tipo de MRSA según Patrón de Antibiograma.

Se estudió si existía asociación entre el Tipo de MRSA con el sexo por una parte y con la edad por otra (de forma bivariante). Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 49 y Figura 95 para el sexo.

Tabla 49. Distribución del Tipo de MRSA según Sexo.

		Tipo de MRSA		Total
		MRSA-AC	MRSA-AH	
SEXO	HOMBRE	16	391	407
	MUJER	15	255	270
Total		31	646	677
		OR = 0,69 (IC <sub>95%</sub> = 0,34 – 1,43)		p = 0,322

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 95. Distribución del Tipo de MRSA según Sexo.

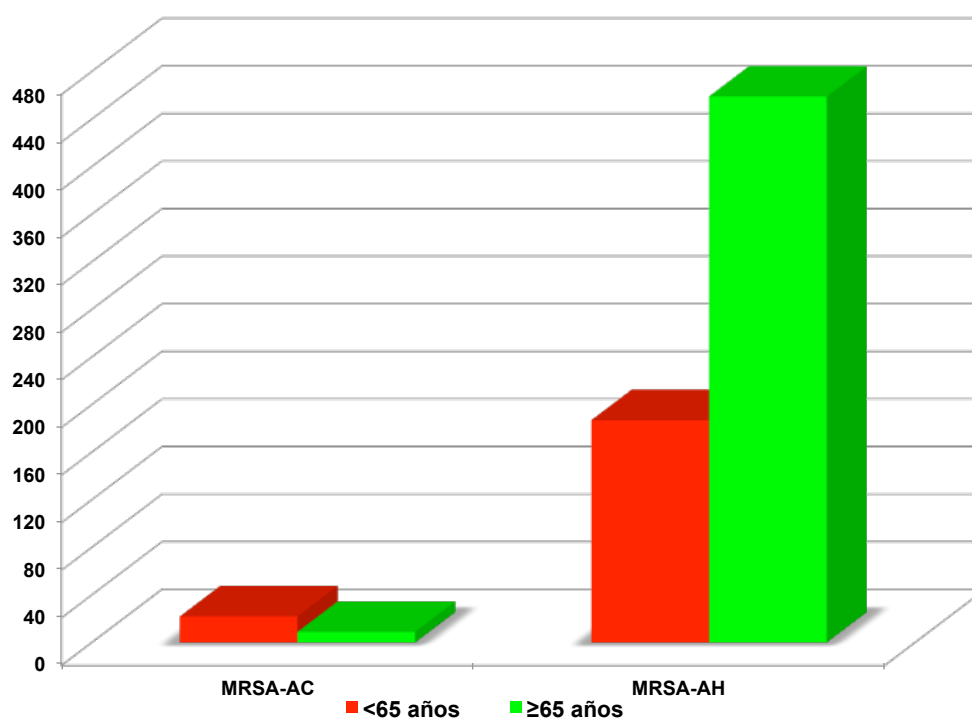
Para la estudiar la posible asociación del Tipo de MRSA y la edad se hizo un doble análisis, por un lado, considerando la edad como una variable cualitativa y agrupada en dos categorías de clasificación “menos de 65 años” y “65 o más años”. Y por otro, utilizando la edad como variable cuantitativa. El primer análisis se muestra en la Tabla 50 y Figura 96 y el segundo en la Tabla 51.

Tabla 50. Distribución del Tipo de MRSA según Edad Agrupada.

		Tipo de MRSA		Total
		MRSA-AC	MRSA-AH	
EDAD AGRUPADA	<65 años	22	187	209
	≥65 años	9	459	468
Total		31	646	677

OR = 6,009    (IC<sub>95%</sub> = 2,71 – 13,27)    p = 0,0001

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 96. Distribución del Tipo de MRSA según Edad Agrupada.

Tabla 51. Distribución del Tipo de MRSA según Edad.

Tipo de MRSA	Edad			Valor p
	Media	DE	IC <sub>95%</sub> para la Media	
MRSA-AC	41,9	27,0	31,9 – 51,8	<b>0,000</b>
MRSA-AH	69,5	17,5	68,1 – 70,8	

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM

Por último, para el tercer objetivo, utilizando como referencia el Tipo de MRSA según el Patrón de Antibiograma se hicieron dos análisis diferentes .

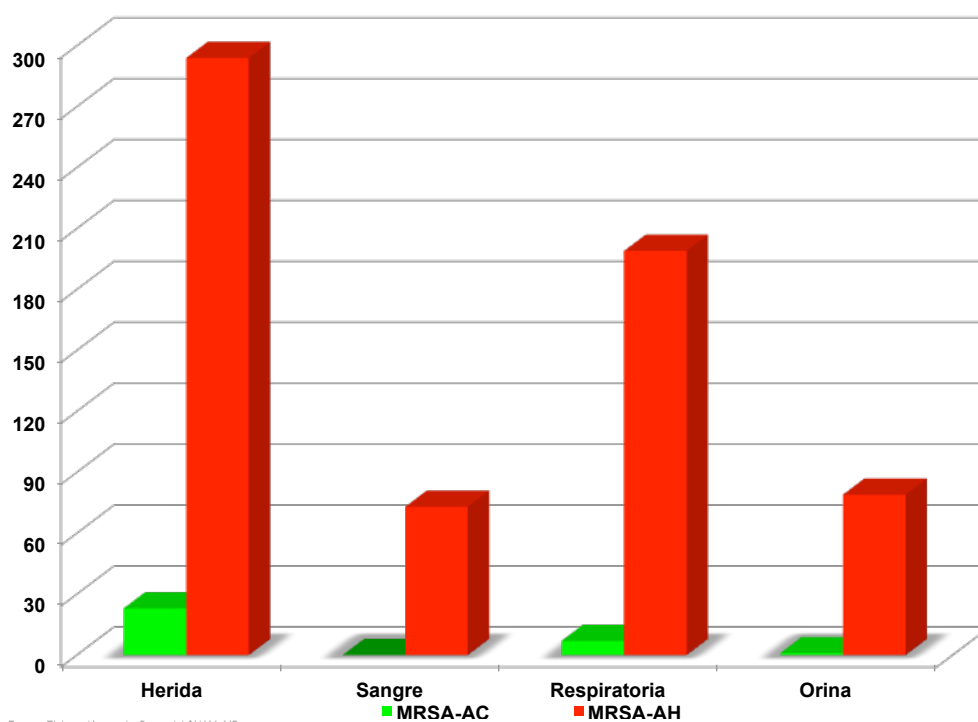
Con el primer análisis se buscaba intentar determinar si había algún tipo de asociación entre el Tipo de MRSA según el Patrón de Antibiograma y las diferentes categorías de las Muestras Clínicas en las que se aisló MRSA. Dicho análisis detallado se expone en la Tabla 52 y en la Figura 97.

Con el segundo análisis también se buscaba establecer si existía algún tipo de asociación entre el Tipo de MRSA según el Patrón de Antibiograma y las tres localizaciones de la colonización de MRSA. Este segundo análisis se describe en la Tabla 53 y en la Figura 98.

Tabla 52. Distribución del Tipo de MRSA según Muestra Clínica.

Muestra Clínica	Tipo de MRSA según Patrón del Antibiograma				
	MRSA-AC	MRSA-AH	OR	IC <sub>95%</sub>	Valor p
Herida	23	294	3,43	1,51 – 7,79	<b>0,0015</b>
Sangre	0	73	-----	-----	-----
Respiratoria	7	199	0,65	0,28 – 1,54	0,2215
Orina	1	79	0,24	0,03 – 1,78	0,0986
TOTAL	31	645	-----	-----	-----

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



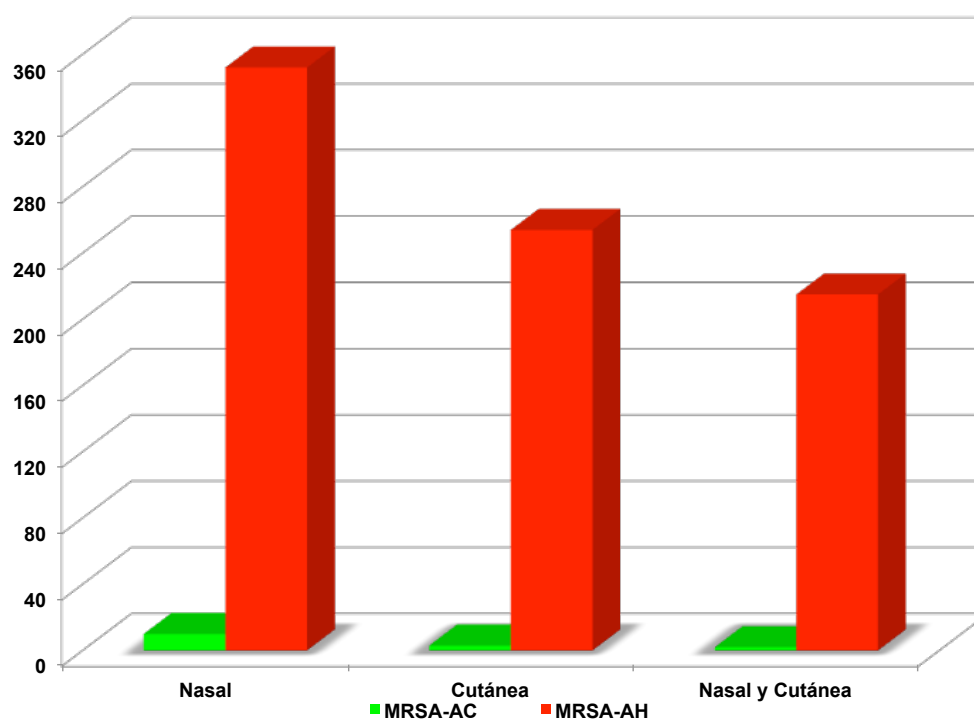
Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 97. Distribución del Tipo de MRSA según Muestra Clínica.

Tabla 53. Distribución del Tipo de MRSA según Localización de la Colonización.

Localización Colonización	Tipo de MRSA según Patrón del Antibiograma				
	MRSA-AC	MRSA-AH	OR	IC <sub>95%</sub>	Valor p
Nasal	10	352	0,69	0,26 – 1,84	0,4570
Cutánea	3	254	0,23	0,06 – 0,80	<b>0,0097</b>
Nasal y Cutánea	2	215	0,19	0,04 – 0,84	<b>0,0107</b>

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoM



Fuente: Elaboración propia. Datos del SNAMoMR

Figura 98. Distribución del Tipo de MRSA según Localización de la Colonización.

**DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

Dado que esta tesis tiene 3 objetivos generales, con sus correspondientes objetivos específicos, la **Discusión** se hará para cada uno de ellos. Aunque previamente se discutirán las características generales de la población estudiada.

### 5.1. Discusión Características Generales de la Población Estudiada

En cuanto a la edad se encontró que más de dos tercios de los pacientes con MRSA tenía 65 o más años, este hallazgo está de acuerdo con lo que se describe en la mayoría de la literatura<sup>297-303</sup>. Sin embargo, la edad es un factor de riesgo independiente y que podría actuar como un factor de confusión, dado que los “años” están asociados a otras condiciones. Las personas mayores tienen más factores de riesgo o comorbilidades que aumentan la probabilidad de adquirir MRSA, tales como mayor número de ingresos hospitalarios, patología crónicas, procedimientos invasivos (sondajes urinarios...).

En relación a la variable sexo resultó algo similar ya que los hombres representaban casi dos tercios de todos los casos de MRSA estudiados (relación hombre/mujer 1,5:1), lo que también concuerda con una gran parte de la bibliografía publicada<sup>90,297,300,302,303</sup>. Se puede atribuir este hecho a que la mayoría de los factores de riesgo, que predisponen a las personas a adquirir MRSA, están presentes más habitualmente en los hombres que en las mujeres.

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



Además, a partir de los 50 años y hasta los 79 en todos los grupos de edad el porcentaje de hombres era más del doble que el de mujeres.

En más de la mitad de los casos incidentes de MRSA la muestra se tomó cuando el paciente estaba hospitalizado en Planta, cerca de un tercio de los casos se recogió en Urgencias y no llega ni a una décima parte los que se tomaron en la UCI. Al analizar el Servicio al que estaba adscrito el paciente, sin contabilizar el área de Urgencias, se vio que un 33% de los casos fueron diagnosticados estando asignados al servicio de Medicina Interna, seguido pero a bastante distancia de la UCI y de Neumología, 13% y 11% respectivamente. En los servicios quirúrgicos Traumatología doblaba prácticamente a Cirugía General, 11% y 6% respectivamente. Para grandes áreas asistenciales, casi la mitad de los casos fueron diagnosticados dentro del área Médica, en una tercera parte el diagnóstico se hizo en el área de Urgencias, en área Quirúrgica se diagnosticaron un 15,6% de casos y el 9,1% lo hicieron en la UCI. No hay mucha información publicada que relacione donde se tomó la muestra, el servicio de adscripción o el área asistencial cuando se identificó el MRSA. Además hay una gran limitación que es la dificultad para comparar resultados dado que los criterios de servicios y áreas asistenciales varían según las publicaciones y depende de la estructura organizativa de cada centro. Por ello se ha hecho una aproximación que permita cierto grado de comparación. La bibliografía resalta de forma importante el aislamiento de MRSA en la UCI y el área Quirúrgica, y dentro de ésta especialmente en Cirugía General<sup>47,303-306</sup>. Sin embargo, en esta investigación la UCI estaría en tercer lugar de frecuencia en el mejor de los casos, además Traumatología dobla la cifra de Cirugía General. Hay que resaltar el importante número de aislamientos que se recogieron en Urgencias. Con la información disponible son difíciles de explicar las diferencias existentes entre lo hallado y lo publicado. Algunas posibles explicaciones podrían ser

- Como ya se dijo, desde la apertura del Hospital se puso en marcha el SNAMoMr y esta circunstancia pudo haber sido un factor que contribuyese a la solicitud sistemática de cultivos microbiológicos en Urgencias.

- Además, desde ese área se hace seguimiento activo de dichos cultivos aunque el paciente haya sido dado de alta con tratamiento empírico o haya sido trasladado a otro centro (sanitario o socio-sanitario).
- El servicio de Medicina Interna representa más de un tercio de las camas del Hospital y tiene una potente unidad de enfermedades infecciosas que interacciona con todo el servicio. Esas dos circunstancias podrían explicar el elevado volumen de cultivos solicitados incluyendo los positivos a MRSA en dicho servicio.
- Por el contrario, la UCI es un servicio con 18 camas y que desde su apertura ha mantenido un nivel de muy baja endemia para MRSA.

Lo cierto es que los datos de esta investigación, en este aspecto, difieren bastante de la bibliografía con los sustanciales matices que se han mencionado en cuanto a la comparabilidad.

## 5.2. Discusión Primer Objetivo General

“Estudiar el comportamiento temporal de la incidencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”.

No son muy numerosos los estudios en los que se busca conocer el comportamiento temporal de microorganismos, ya sean MR o no (por ejemplo MRSA), con metodología propia de series cronológicas. Este hecho dificulta la elaboración de una rica y amplia discusión. Sí hay bastante bibliografía de investigaciones elaboradas con pacientes que presentan infecciones asociadas a los cuidados de salud para ciertos microbios, otras de como se modifican en el tiempo las tendencias de determinados microorganismos después de intervenciones, también hay trabajos que investigan evoluciones temporales de clones de una misma bacteria o que indagan sobre cambios en el tiempo de los patrones de MR. Lo más habitual es hablar de evolución temporal del porcentaje, por ejemplo, de MRSA sobre el total de *Staphylococcus aureus* aislados<sup>307-315</sup>. Además en los últimos años se ha notificado un descenso de la

incidencia de infección invasora por MRSA y es atribuida a la vigilancia obligatoria implementada en algunos países. Por todo ello la comparabilidad con otros trabajos no ha sido fácil debido tanto a la variabilidad conceptual, como a las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas, circunstancia ya mencionada anteriormente. Sin una normalización general de conceptos, definiciones y metodologías, y un ajuste detallado de los posibles factores de confusión que existan, las comparaciones tienen un valor simplemente orientativo.

Un problema importante al utilizar las series temporales y otros diseños ecológicos que trabajan con datos agregados es que se puede caer en el sesgo de agregación o falacia ecológica. Este sesgo se puede definir como "el que ocurre porque una asociación observada entre variables en un nivel agregado o grupal, no necesariamente representa la asociación que existe en el ámbito individual". Pero si se tiene en cuenta dicha falacia a la hora de elaborar las conclusiones su posible interferencia queda neutralizada.

La evolución y tendencia anual de casos fue suavemente ascendente para la serie con una media anual de casos de 69 y una mediana de 68, sin una gran dispersión. Se pudo cuantificar el incremento global para la serie anual en un 13% aunque no fue estadísticamente significativo. Este ascenso coincide con lo que dice la literatura respecto del aumento anual en el número de casos MRSA identificados<sup>33,34,314,316-323</sup>. Aunque la comparabilidad fue difícil de establecer dado que la mayoría de los autores utilizan criterios y metodologías diferentes.

Al descomponer la serie en el número mensual de casos por año de forma individual se observó una tendencia descendente para los años 2004, 2005, 2007, 2008, 2009, 2010 y 2012, una tendencia marcadamente ascendente el año 2006 y ligeramente ascendente para los años 2003 y 2011. Las medias y medianas mensuales tuvieron valores muy similares entre ellas y bastante homogéneas cuando se compararon para cada año, pero en este caso se encontró un elevado grado de dispersión.

Cuando se estudió la serie como secuencia mensual completa, es decir sin descomponer por años, la tendencia presentaba un muy ligero ascenso. Al igual que al descomponer mensualmente por años la media y la mediana tuvieron valores casi iguales y también el nivel de dispersión fue alto. La representación gráfica de toda la secuencia de la serie mostró una imagen claramente en dientes de sierra. La explicación de por qué la tendencia de la serie mensual completa fue ligeramente ascendente y en cambio la descomposición mensual por año expresaba una mayoría de años con tendencia descendente estriba en el número de valores utilizados para calcularla. Para la descomposición mensual por años se calculó la tendencia utilizando los valores de los doce meses de cada año estudiado. En cambio, para calcular la tendencia de la serie mensual completa se utilizaron 120 valores. Al utilizar mayor número de valores se “suavizó” el comportamiento de la tendencia para la serie.

Al descomponer la serie por grupos de meses (Eneros, Febreros, Marzos, etc.) se observó una tendencia descendente para los meses de Febrero, Abril, Mayo, Noviembre y Diciembre, una tendencia marcadamente ascendente los meses de Enero, Marzo, Junio, Julio, Agosto y Octubre y ligeramente ascendente para Septiembre. Las medias y medianas de los grupos de meses tuvieron valores muy similares entre ellas y bastante homogéneas cuando se compararon para cada grupo de meses, pero con un elevado grado de dispersión.

Considerando el mes de Enero como mes de referencia no se observó ningún componente cíclico ni estacional. Esto además se confirmó mediante el análisis de la descomposición por grupos de meses. Se observó el incremento porcentual mayor de casos notificados durante el mes de Mayo (5%), seguido del mes de Abril (1%). El resto de meses tuvieron un decremento porcentual, siendo este mayor en el mes de Octubre (36%). Las diferencias entre los meses no fueron estadísticamente significativas. Mermel et al tampoco han encontrado estacionalidad en casos de MRSA-AH en población adulta<sup>324</sup>.

A pesar de que en esta investigación no se han detectado ningún componente cíclico ni estacional la literatura sí habla de estacionalidad pero con muchos

matices. Se describen picos de forma mayoritaria en verano, meses de junio a septiembre en el hemisferio norte y meses de diciembre a marzo en hemisferio sur. Hay algún trabajo que describe un pico en otoño y hasta en invierno, pero son excepcionales<sup>310,324-345</sup>. El principal problema que surge para su comparabilidad es que la mitad de los trabajos están hechos en población pediátrica exclusivamente, muchos de ellos estudian lesiones de piel y tejidos blandos (impétigo), la mayoría estudia *Staphylococcus aureus* asociados a la comunidad y sólo 4 de ellos estudian MRSA pero también asociados a la comunidad.

El uso de los canales endémicos ha sido muy útil como metodología para conocer la evolución en el comportamiento temporal de las enfermedades infecciosas y parasitarias. Habitualmente se construyen como sistema de vigilancia epidemiológica para enfermedades infecciosas en la comunidad. No hay una excesiva experiencia en la construcción de dichos canales para establecer curvas de expectativa para infecciones nosocomiales<sup>346,347</sup>. En esta tesis se construyeron dichos canales, para los casos incidentes de un microorganismo concreto y de esta forma poder disponer de información sobre la endemia y el comportamiento temporal de MRSA en el Hospital Son Llàtzer.

Aplicando los casos notificados en el año 2013 en el Canal Endémico elaborado para 2003-2012 se observó lo siguiente. A lo largo del año 2013 se estuvo en dos ocasiones en Zona Epidémica los meses de febrero y octubre. En los meses de marzo, abril, mayo, junio y julio se permaneció en Zona de Alarma, por encima de la línea media esperada. El resto de meses se situaron en la Zona de Seguridad. Durante ese año no hubo ningún mes en que se alcanzase la Zona de Éxito.

Al aplicar los casos notificados en el año 2014 en el Canal Endémico elaborado para 2003-2013 se observó una situación muy diferente a la descrita en 2013. No se alcanzó la Zona Epidémica en ningún momento del año. Los meses de abril, julio, octubre y diciembre estuvieron en la Zona de Alarma, pero en la parte más baja de esta y muy cerca de la línea media esperada. En la mayoría del

resto de meses su número de casos se ubicó dentro de la Zona de Seguridad. Es más, el mes de mayo se situó dentro de la Zona de Éxito.

El otro método utilizado para calcular la endemia esperada fue el Índice Epidémico. Cuando se aplicaron los casos notificados en el año 2013 sobre la representación gráfica de dicho Índice, elaborado para 2003-2012, se detectó una situación algo diferente a lo reflejado en el Canal Endémico para el mismo período. Los meses de febrero, abril, mayo, julio y octubre estuvieron en Índice Epidémico Alto. El mes de enero tuvo un Índice Epidémico Bajo y el resto de meses fueron meses con un Índice Epidémico Esperado.

Inscribiendo los casos notificados en el año 2014 en la representación gráfica del Índice Epidémico elaborado para 2003-2013 también se observó una situación algo diferente a lo reflejado en el Canal Endémico para el mismo período. Únicamente en el mes de Abril se alcanzó un Índice Epidémico Alto. Desde junio hasta diciembre el Índice Epidémico estuvo dentro de los límites del Esperado. Y los meses de enero, febrero, marzo y mayo registraron un Índice Epidémico Bajo.

La diferencia de los dos métodos utilizados para la estimación de la endemia esperada fue clara. La representación gráfica del Canal Endémico al proporcionarnos cuatro bandas, aporta información más “fina y detallada” de cuál es la situación epidémica. La aproximación que hace el Índice Epidémico, del momento epidémico en que nos encontramos, generando tres bandas, es más “gruesa” y menos discriminativa que la técnica anterior. Dado que la aparición de MRSA, en condiciones habituales, es un fenómeno de baja frecuencia obliga frecuentemente a utilizar períodos de meses en vez de semanas epidemiológicas. Por ello podríamos encontrarnos que cuando detectamos que se está en Zona Epidémica ya ha transcurrido un mes de la aparición o incluso la resolución del problema, aunque no siempre tiene que ser así. Esto se puede solventar si conjuntamente con el LdM se dispone de la información lo más próxima “al tiempo real” además de utilizar criterios y definiciones epidemiológicas correctas.

Respecto a la definición o idea conceptual de epidemia hay que hacer una consideración, que muy a menudo se pasa por alto y por tanto puede generar una información “falsa” o “errónea” de en qué situación epidemiológica estamos. La definición de epidemia que da John M. Last en su Diccionario de Epidemiología, aceptada internacionalmente, es “Aparición de casos de una enfermedad, u otros hechos, en relación con la salud, claramente por encima de lo que cabría esperar en condiciones normales en una comunidad o región determinada y en un tiempo determinado”<sup>348</sup>. La definición hace referencia siempre a nivel comunitario no de instituciones “cerradas” (hospitales, centros socio-sanitarios, residencias no asistenciales...). Es por esto que en la definición de epidemia se incluyen todos los casos que aparecen en una comunidad determinada y para un tiempo determinado. Pero este hecho cambia completamente si se quiere aplicar a una institución, porque el origen de los casos puede ser la comunidad o la propia institución. Entonces hablar de epidemia en un hospital, por ejemplo, implica que se han incluido “únicamente” los casos cuyo origen o causa es el propio hospital. Si incluyésemos los casos que proceden de la comunidad estaríamos sobredimensionando el problema y creando falsamente la idea de que estamos frente a una situación epidémica. Por ello en instituciones siempre hay que conocer o sospechar el origen del caso para poder considerarlo un “verdadero positivo”. En general ante este escenario se habla habitualmente de brote epidémico o simplemente brote y se reserva el término epidemia para situaciones en la comunidad<sup>348</sup>.

Los casos incidentes de MRSA que se han utilizado para elaborar los Canales Endémicos e Índices Epidémicos en esta tesis incluían todo tipo de casos tanto comunitarios como institucionales, ya que el registro utilizado como fuente de datos (SNAMoM) no discriminaba el origen del mismo.

En resumen, la incidencia de MRSA tuvo un comportamiento temporal completamente aleatorio. Exceptuando cuando se produce un brote epidémico cuyo inicio, caso primario o índice, puede ser aleatorio pero la aparición de los casos secundarios deja de ser aleatoria y está relacionada con la transmisión

del brote. En la serie no se detectó ningún componente cíclico ni estacional. Tampoco componente de tendencia. Las diferencias que se observaron en esta última fueron circunstanciales ya que ninguna fue estadísticamente significativa.

Una consideración final importante, el objetivo fue estudiar el comportamiento temporal de la incidencia de MRSA no las causas de su aparición. Aunque el tiempo cronológico puede correlacionarse con tasas de enfermedad no causa enfermedades infecciosas.

### **5.3. Discusión Segundo Objetivo General**

“Estudiar diferentes aspectos epidemiológicos de la relación existente entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”.

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

Casi las mitad de los casos de MRSA se aislaron en muestras que se catalogaron como heridas, un tercio fueron muestras respiratorias, las muestras de orina y sangre se repartieron cada una alrededor de un 10 %. Estos resultados se asemejan a lo publicado en la literatura pero siempre teniendo en cuenta la dificultad en la comparabilidad de criterios<sup>304,349,350</sup>. Se habla de



lesiones de piel y partes blandas vinculado a MRSA-AC de forma importante, aunque no exclusiva<sup>351</sup>. Aunque también en centros de larga estancia, de pacientes crónicos o socio-sanitarios hay una detección elevada de MRSA en heridas (úlceras por presión)<sup>352,353</sup>. La pirámide de la población de casos incidentes de MRSA, probablemente, tuvo mucho que ver con la distribución de las categorías del tipo de muestra entrada en esta tesis.

Al relacionar el tipo de muestra con el sexo se encontró que las heridas con MRSA aparecían dos veces más en mujeres que en hombres. En cambio para las muestras respiratorias y para orinas el resultado se invertía y eran casi dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Para la muestra sangre no se encontraron diferencias por sexo. Está claro que MRSA se aísla con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, independientemente del tipo de muestra, tal como se refleja en las publicaciones<sup>353-355</sup>. La posible explicación de la diferencia que se encontró entre la muestra herida y el sexo (ser mujer) se discute más adelante al explicar los modelos multivariantes.

Al analizar el tipo de muestra y la media de edad se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías de las muestras. Al descomponer el análisis dos a dos se vio en que sentido se dirigían las diferencias. Los pacientes con muestras urinarias con MRSA tenían un promedio de edad mayor frente a los que las tenían en heridas y en muestras respiratorias. En el resto de combinaciones entre el tipo de muestra y la edad no se encontraron diferencias. Igual que ocurría con el sexo, MRSA se aísla con mayor frecuencia en personas de edad avanzada (70 años o más), independientemente del tipo de muestra, tal como dice la bibliografía<sup>353-355</sup>.

Del total de casos estudiados la localización de la colonización nasal fue la más frecuente (67%), en segundo lugar se situó la colonización cutánea (48%) y por último estuvo la colonización nasal-cutánea conjunta (41%). La frecuencia de colonización y en las diferentes localizaciones está sometida a una gran variabilidad de elementos que van a influir en el resultado final de esta<sup>103,349,350,356-359</sup>. Las tasas y proporciones de colonización por MRSA está

muy afectadas por una gran número de factores tanto inter como intrainstitucionales, dando lugar a una gran variabilidad en los datos publicados. Por ejemplo, Boyce informa que entre el 30% y el 60% de portadores hospitalizados desarrollaran una infección, mientras que Muder et al y Bradley et al encontraron que sólo entre el 5% y 15% de los colonizados en centros de larga estancia se infectan<sup>360-362</sup>.

Las tres localizaciones de colonización, nasal, cutánea y nasal-cutánea conjuntamente, fueron dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Sólo hubo diferencias significativa en la relación de colonización nasal y edad, de forma que, los pacientes que presentaban MRSA en dicha localización tenían un promedio de edad mayor que el resto<sup>363-368</sup>. Para la colonización cutánea y nasal-cutánea no se encontraron diferencias con la edad.

La muestra respiratoria se asoció casi tres veces más con la colonización nasal y la muestra herida estaba asociada cerca de dos veces más con la colonización nasal ambos hechos coinciden sobradamente con lo que dice la literatura<sup>369-382</sup>. La muestra orina se relacionó dos veces más con la presencia de colonización cutánea circunstancia prácticamente no mencionada en la bibliografía. La asociación bivariante entre colonización cutánea y muestra de orina con MRSA en un principio pareció novedosa e interesante en su aplicabilidad preventiva, aunque con el análisis multivariante surgieron ciertas incógnitas que se discuten cuando se hable de dicho análisis.

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

Mediante la regresión Logística Binaria Multivariante se pudieron establecer una serie de modelos que podrían ayudar a explicar, para cada tipo de muestra clínica analizada, que variables independientes se asocian a ellas de forma conjunta. Las variables evaluadas en el modelo fueron sexo, edad agrupada y

localización de la colonización. Evidentemente que había otras variables que se podrían haber recogido e introducido en estos modelos y que contribuirían también a clarificar las diferencias de las variables dependiente. Pero cuando se diseñó esta investigación se decidió recoger únicamente las variables anteriormente mencionadas, además de otras, para su posterior inclusión en el análisis uni, bi y multivariante. Se buscó cual era el mejor modelo para explicar la variabilidad para cada uno de los tipos de muestras clínicas investigadas.

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

Para la muestra clínica respiratoria las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización nasal y ser hombre. Tal como ocurrió anteriormente, con la muestra herida, en el análisis bivariante la muestra respiratoria no se asociaba con la edad y si con el sexo (ser hombre). Pero en este caso la colonización nasal, que sí se asociaba fuertemente con el hecho de ser hombre y tener una edad avanzada, no aportó el peso suficiente para modificar la ecuación incorporando la edad avanzada.

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

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

#### **5.4. Resultados Tercer Objetivo General**

“Estudiar niveles de sensibilidad y resistencia antibiótica en la infección y/o colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012)”.

Como ya se mencionó en los dos objetivos previos hubo dificultad a la hora de elaborar la discusión por la no homogeneidad de criterios y definiciones estándares que permitieran una clara comparabilidad. Por ejemplo, variación en el número y tipos de antibióticos testados, diferentes tipos de MRSA-AH y MRSA-AC para los antimicrobianos evaluados, distintos criterios de infección y colonización determina una importante variabilidad en los fármacos utilizados, etc. En el grupo MRSA-AC hay variabilidad en el origen de donde se recoge la muestra, por ejemplo en un servicio de Urgencias Hospitalario, en un Centro de Salud, en una cohorte de soldados o deportistas, etc. Y por ello ya se les consideran directamente de origen comunitario sin haber realizado un análisis epidemiológico pormenorizado de cada caso. Estas consideraciones se deben tener en cuenta a la hora de contrastar resultados y que su interpretación esté exenta de sesgos.

En esta tesis y para la consecución de este tercer objetivo se estudiaron los antimicrobianos, incluidos en cada antibiograma, e importantes para el manejo terapéutico de la infección y/o colonización de los pacientes. Se categorizaron en Sensibles y Resistentes, hubo 4 casos del total que se informaron como Intermedios, pero se incluyeron como Resistentes. Los antibióticos testados para lo que se consideraron muestras clínicas fueron Clindamicina, Eritromicina, Rifampicina, Teicoplanina, Tetraciclina, Cotrimoxazol, Vancomicina,

Ciprofloxacino, Levofloxacino, Norfloxacino, Gentamicina, Tobramicina, Mupirocina, Ácido Fusídico, Nitrofurantoína, Fosfomicina, Linezolid, Quinupristina/Dalfopristina y Tigeciclina. Los antibióticos incluidos en el antibiograma de muestras de colonización fueron Mupirocina, Ácido Fusídico y Cotrimoxazol. Pasamos a discutir cada antibiótico, empezando por los evaluados para muestras clínicas.

- **Clindamicina.** Resistencia global del 34% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 79%, Canadá 63%, Europa 74% y 79% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Para el período 2003-2008 América Latina tiene un 84% de resistencia<sup>383</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra algo superior 46% en cambio Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra similar 39%<sup>384,385</sup>. Todo ello pone de manifiesto que en España hay un descenso gradual en el tiempo, pero mantenido, con el porcentaje de resistencia a Clindamicina<sup>384</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 28%<sup>386</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) presenta un 14%<sup>387</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno esta cifra es variable, 25% en Nueva York, 51% en Turquía, 55%, 56% en Argentina, en algunos países de Asia 64%, en Nigeria, 79% Minnesota, 88% en Brasil, 92% en México, 94% en Chile y entre el 75% hasta un 95% en algunos hospitales de Irán<sup>82,383,388-394</sup>. García-Agudo et al refiere un 45% en MRSA-AC, aunque esta cifra es ciertamente superior a lo publicado para este tipo de MRSA con alguna excepción<sup>395</sup>. Harless et al hablan del 5% de resistencia en Wisconsin, Naimi et al del 17% en Minnesota, Beilman et al 3% en Carolina del Sur y Rice del 4% en general para estos MRSA, pero Song et al en algunos países de Asia encuentran un 92%<sup>82,394,396-398</sup>.
- **Eritromicina.** Resistencia global del 52% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 93%, Canadá 75%, Europa 83% y 95% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Para el período 2003-2008 América Latina tiene un 90% de resistencia<sup>383</sup>.

Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra alta 75%, también Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra superior 67%<sup>384,385</sup>. En España se aprecia un descenso gradual en el tiempo, aunque mantenido, con el porcentaje de resistencia a Eritromicina desde 1994 hasta 2002, pero en 2006 la cifra se estabiliza y es muy similar a lo ocurrido en 2002<sup>384</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 56%<sup>386</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en IPER presenta un 61%<sup>387</sup>. Ese mismo país presenta proporciones de resistencia para el grupo Macrólidos del 72%<sup>399</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno, en algunos de ellos esta cifra se dispara, con 38% en Nueva York, 59% en Turquía, 56% en Nigeria, 68% en Argentina, 90% en algunos países de Asia, 91% en Minnesota, 92% en México, 94% en Brasil, 94% en Chile y entre 84% hasta un 93% en algunos hospitales de Irán<sup>82,383,388-394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC se produce una situación completamente inversa a la planteada con Clindamicina, García-Agudo et al refieren un 13% de resistencia, mientras que Naimi et al encuentran un 66%, Rice un 80%, Song et al un 84%, Beilman et al un 91% y Harless et al un 95%<sup>82,394-398</sup>.

- **Rifampicina.** Resistencia global del 1% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 8%, Canadá 5%, América Latina 23%, Europa 44% y 10% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra idéntica (1%), también Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra similar (2%)<sup>384,385</sup>. Todo ello pone de manifiesto que en España hay una evolución temporal descendente muy importante con el porcentaje de resistencia a Rifampicina<sup>384</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 9%<sup>386</sup>. En Reino Unido se presentan proporciones de resistencia para Rifampicina inferiores al 10%<sup>399</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno hay una variabilidad importante de cifras, llamando la atención el 0% en Nueva York y 0% en Nigeria, en Minnesota un 6%, en algunos países de Asia 10% y entre 68% hasta un 84% en algunos hospitales de Irán<sup>82,388,390,391,393,394</sup>. Para este antibiótico

en MRSA-AC se produce también una situación variable, García-Agudo et al refieren un 3% de resistencia, Harless et al y Beilman et al encuentra un 0%, en cambio Naimi et al detectan un 4%, Song et al un 5% y Rice un 9%<sup>82,394-398</sup>.

- **Teicoplanina.** Resistencia global del 0%, no se presentó ni un solo caso resistente, en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 0,1%, Canadá 0%, Europa 0,1% y 0% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Para el período 2003-2008 América Latina no tiene ningún caso de MRSA resistente a Teicoplanina<sup>383</sup>. Según Cuevas et al en la serie estudiada 1994, 1996, 2002 y 2006 tampoco se ha producido ningún caso de resistencia a este antibiótico<sup>384</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en IPER no presenta resistencias<sup>387</sup>. Pulcini et al lo consideran indicado para MRSA ya que generalmente es activo<sup>400</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno no aparecen resistencia<sup>383,389,391,394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC García-Agudo et al refieren un 0% de resistencia al igual que Song et al, mientras que Harless et al y Rice no lo incluyen en sus antibióticos testados<sup>394-397</sup>.
- **Tetraciclina.** Resistencia global del 2% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 16%, Canadá 15%, Europa 57% y 82% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Para el período 2003-2008 América Latina tiene un 22% de resistencia<sup>383</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra muy parecida (1%)<sup>385</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 72%<sup>386</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en IPER presenta un 13%<sup>387</sup>. Ese mismo país presenta proporciones de resistencia para Tetraciclina inferiores al 10%<sup>399</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno el porcentaje de resistencia se dispersa, 100% en Nigeria, 47% en Brasil, 72% en algunos países de Asia y entre 83%-84% en algunos hospitales de Irán, pero en Minnesota la cifra es del 8%, 7% en Argentina, 5% en Nueva York, 4% en Chile y 3% en México<sup>82,383,388,390-394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC se produce una situación dispersa Naimi et al detectan un 8% de resistencia,

García-Agudo et al refieren un 1%, Harless et al encuentran también un 1%, Beilman et al un 3% y Rice un 0%, mientras que Song et al en algunos países de Asia detectan un 69% de resistencia<sup>82,394-398</sup>.

- **Cotrimoxazol.** Resistencia global del 2% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 26%, Canadá 16%, Europa 23% y 36% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Para el período 2003-2008 América Latina tiene un 30% de resistencia<sup>383</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra idéntica 2%, también Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene la misma cifra 2%<sup>384,385</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 16%<sup>386</sup>. Pulcini et al lo consideran indicado para MRSA ya que generalmente es activo<sup>400</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno esta cifra es muy variable, 4% en México, 5% en Chile, 7% en Argentina, 7% en Nueva York, 10% en Minnesota, 12% en Turquía, 43% en algunos países de Asia, 68% en Brasil, 91% en Nigeria y entre un 11% hasta un 63% en algunos hospitales de Irán<sup>82,383,388-394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC se produce una situación variable, Song et al encuentran un 31%, Naimi et al detectan un 5%, García-Agudo et al refieren un 1%, al igual que Harless et al y Beilman et al y Rice un 0%<sup>82,394-398</sup>.
- **Vancomicina.** Resistencia global del 0%, no se presentó ni un solo caso resistente, en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 0%, Canadá 0%, Europa 0% y 0% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Para el período 2003-2008 América Latina no tiene ningún caso de MRSA resistente a Teicoplanina<sup>383</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra idéntica (0%), también Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra igual (0%)<sup>384,385</sup>. Según Cuevas et al en la serie estudiada 1994, 1996, 2002 y 2006 no se ha producido ningún caso de resistencia a Vancomicina<sup>384</sup>. Para 1989-1995, Holanda no tiene resistencias<sup>386</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) no presenta resistencias<sup>387</sup>. Si se compara con lugares alejados



de nuestro entorno esta cifra es igual en todos los lugares 0% de resistencia<sup>82,383,388-394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC se produce la misma situación 0% de resistencia para los diferentes autores<sup>82,394-398</sup>. Hay que hacer una salvedad, en 1997 se notificó el primer aislamiento de *Staphylococcus aureus* Vancomicina Intermedio (VISA, por sus iniciales en inglés), desde entonces se han notificado varios casos de este microorganismo con susceptibilidad reducida a glicopéptidos<sup>401</sup>. También en 2002 en Michigan (USA) se notificó el primer caso con resistencia completa a Vancomicina (VRSA)<sup>225,227,402</sup>. A pesar de todo la aparición de casos VISA o VRSA son esporádicos y con una incidencia casi imperceptible, aunque se siguen con cierta preocupación.

- **Ciprofloxacino.** Resistencia global del 94% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 86%, Canadá 61%, América Latina 90%, Europa 90% y 88% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra algo superior (98%), Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra casi igual (93%)<sup>384,385</sup>. Según Cuevas et al la serie estudiada 1994, 1996, 2002 y 2006 ha mantenido un alto porcentaje de resistencia a Ciprofloxacino<sup>384</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 34%<sup>386</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) presenta un 79%<sup>387</sup>. Ese mismo país presenta proporciones de resistencia para el grupo Quinolonas del 92%<sup>399</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno esta cifra es elevada pero con claras variaciones regionales, 73% en Nigeria, 78% en algunos países de Asia, 84% en Minnesota, Brasil un 91% y entre 68% hasta un 95% en algunos hospitales de Irán<sup>82,388,390-392,394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC se produce una situación muy variable, García-Agudo et al refieren un 6%, Beilman et al 14%, mientras que Rice un 16%, Naimi et al un 21% y Song et al un 53% de resistencia para Ciprofloxacino; Harless et al encuentran un 39% pero para Quinolonas como grupo<sup>82,394-398</sup>. Las otras dos Quinolonas testadas tuvieron también porcentajes elevados muy similares a Ciprofloxacino, **Levofloxacino** presentó una resistencia

global del 90% y **Norfloxacino** del 96%. Para MRSA-AC García-Agudo et al encuentran una resistencia para Levofloxacino del 94%, Sader et al del 87%, Wackett et al del 50% y Beilman et al del 14%<sup>383,393,395,398</sup>. Para 1989-1995 en Holanda de Neeling et al hablan de un 46% de resistencia para Norfloxacino<sup>386</sup>.

- **Gentamicina.** Resistencia global del 15% en esta investigación y para el período estudiado. Durante el trienio 1997-1999, para Estados Unidos fue 36%, Canadá 26%, América Latina 91%, Europa 72% y 74% Pacífico Occidental<sup>316</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra más elevada (24%), Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra algo superior (20%)<sup>384,385</sup>. Según Cuevas et al la serie estudiada 1994, 1996, 2002 y 2006 ha mantenido un descenso progresivo (93% hasta 20%) de resistencia a Gentamicina<sup>384</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 43%<sup>386</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) presenta un 8%<sup>387</sup>. Ese mismo país presenta proporciones de resistencia para Gentamicina inferiores al 10%<sup>399</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno esta cifra se dispara aunque con variaciones regionales, 20% en Minnesota, 79% en algunos países de Asia, 82% en Nigeria y entre 59% hasta un 79% en algunos hospitales de Irán, exceptuando en Nueva York donde la resistencia a Gentamicina es del 1%<sup>82,388,390,391,393,394</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC Song et al detectan un 61% de resistencia, García-Agudo et al un 16% y Naimi et al un 6%, mientras que Beilman et al no encuentran ningún caso con resistencia<sup>82,394,395,398</sup>.
- **Tobramicina.** Resistencia global del 46% en esta investigación y para el período estudiado. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra mucho más elevada (87%), Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra también muy superior (73%)<sup>384,385</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 65%<sup>386</sup>. Rahimi et al encuentran, en tres hospitales de referencia de Terán (Irán), cifras todavía más altas que

las publicadas en España (91%)<sup>390</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC García-Agudo et al refieren un 83% de resistencia<sup>395</sup>.

- **Mupirocina.** Resistencia global del 8% en esta investigación y para el período estudiado. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 da una cifra más elevada, más del doble (19%), Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra idéntica (19%)<sup>384,385</sup>. En cambio, Viudes et al encontraron en Valencia, en el período comprendido entre 1998-200, un 8%<sup>403</sup>. Reino Unido presentan proporciones de resistencia para Mupirocina del 12%<sup>399</sup>. Shittu et al no encuentran en Nigeria casos de resistencia a Mupirocina (0%), Dibah et al tampoco encuentra casos en dos hospitales docentes de Ardabil (Irán)<sup>388,391</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC García-Agudo et al refieren un 13% de resistencia, David y Daum encuentran un 7%<sup>395,404</sup>.
- **Ácido Fusídico.** Resistencia global del 4,5% en esta investigación y para el período estudiado. Viudes et al encontraron en Valencia, en el período comprendido entre 1998-200, un 8% de resistencia<sup>403</sup>. Para 1989-1995, Holanda tiene un 15%<sup>386</sup>. Reino Unido presentan proporciones de resistencia inferiores al 10%<sup>399</sup>. Pulcini et al lo consideran indicado para MRSA ya que generalmente es activo<sup>400</sup>. Rahimi et al encuentran, en tres hospitales de referencia de Terán (Irán), una cifra parecida 3%, en cambio Shittu et al en Nigeria no detectan ninguna resistencia (0%)<sup>390,391</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC García-Agudo et al refieren un 2% de resistencia<sup>395</sup>.
- **Nitrofurantoína.** Resistencia global del 2% en esta investigación y para el período estudiado. Para 1989-1995, Holanda tiene un 3%<sup>386</sup>. Pulcini et al lo consideran indicado para MRSA ya que generalmente es activo<sup>400</sup>. Wackett et al no encuentran casos de MRSA con resistencia a Nitrofurantoína y Shittu et al encuentran un 2% en Nigeria<sup>391,393</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC, Beilman et al no encuentran ningún caso con resistencia<sup>398</sup>.

- **Fosfomicina.** Resistencia global del 9% en esta investigación y para el período estudiado. Pulcini et al lo consideran indicado para MRSA ya que generalmente es activo<sup>400</sup>. Shittu et al no encuentran casos de MRSA resistente a Fosfomicina en Nigeria<sup>391</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC
- **Linezolid.** Resistencia global del 0%, no se presentó ni un solo caso resistente, en esta investigación y para el período estudiado. Para el período 2003-2008 América Latina tiene un 0,1% de resistencia<sup>383</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 no detecta resistencias, Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 obtiene una cifra de 0,7%<sup>384,385</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) no presenta resistencias<sup>387</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno esta cifra es igual en todos los lugares 0% de resistencia<sup>383,388-393</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC García-Agudo et al y Rice no encuentran ningún caso resistente<sup>395,397</sup>.
- **Quinupristina/Dalfopristina.** Resistencia global del 0%, no se presentó ni un solo caso resistente, en esta investigación y para el período estudiado, aunque no tiene valor ya que se testó únicamente en 2 casos. Pulcini et al lo consideran indicado para MRSA ya que generalmente es activo<sup>400</sup>. Durante el trienio 1997-1999 para Europa la resistencia fue del 0,5%<sup>47</sup>. Rodríguez-Baño et al para España en 2003 no detectan resistencia, Cuevas et al en hospitales españoles para el año 2006 tampoco la encuentran<sup>384,385</sup>. Si se compara con lugares alejados de nuestro entorno esta cifra es igual en todos los lugares 0% de resistencia<sup>389-391</sup>. Para este antibiótico en MRSA-AC García-Agudo et al no encuentran ningún caso resistente<sup>395</sup>.
- **Tigeciclina.** Resistencia global del 0%, no se presentó ni un solo caso resistente, en esta investigación y para el período estudiado, aunque tiene muy poco valor ya que se testó en 11 casos únicamente. Cuevas et

al en hospitales españoles para el año 2006 no encuentran resistencia<sup>384</sup>. Para 2012-2013, Reino Unido en infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) no presenta resistencia<sup>387</sup>. Oksuz et al en Turquía y Shittu et al en Nigeria no encuentran resistencia a Tigeciclina<sup>389,391</sup>.

Los antibióticos incluidos en el antibiograma de muestras de colonización fueron Mupirocina, Ácido Fusídico y Cotrimoxazol.

- **Mupirocina.** La Resistencia global en las muestras de colonización fue del 10% frente al 8% de las muestras clínicas en esta investigación y para el período estudiado. Es decir que hay mucha similitud en el porcentaje de resistencia a Mupirocina independientemente de la muestra estudiada. Stanczak-Mrozek et al encuentra en 2012 en un Hospital de Londres un 6% de resistencia en muestras de colonización nasal<sup>405</sup>.
- **Ácido Fusídico.** La Resistencia global en las muestras de colonización fue del 4% frente al 4,5% de las muestras clínicas en esta investigación y para el período estudiado. Es decir, es prácticamente el mismo porcentaje de resistencia para Ácido Fusídico independientemente de la muestra estudiada. Stanczak-Mrozek et al encuentra en 2012 en un Hospital de Londres un 6% de resistencia en muestras de colonización nasal<sup>405</sup>.
- **Cotrimoxazol.** La Resistencia global en las muestras de colonización fue del 0,7% frente al 2% de las muestras clínicas en esta investigación y para el período estudiado. Stanczak-Mrozek et al encuentra en 2012 en un Hospital de Londres un 8,5% de resistencia en muestras de colonización nasal<sup>405</sup>.

Se estudiaron los 6 antibióticos de las muestras clínicas que presentaban más variabilidad en el patrón Sensibilidad/Resistencia para determinar cuál era la tendencia temporal en la serie de 10 años estudiada (2003-2012). Las dos Quinolonas analizadas, Ciprofloxacino y Levofloxacino, tuvieron un

comportamiento temporal muy estable y las mínimas oscilaciones que presentaron durante la serie no fueron estadísticamente significativas para ninguna de las dos. En todo el período se mantuvo elevado el porcentaje anual de resistencia de MRSA. Los dos Aminoglucósidos analizados, tuvieron un evolución temporal descendente importante en ambos casos, tanto para Gentamicina ( $p=0,024$ ) como para Tobramicina ( $p=0,003$ ). Para Clindamicina la tendencia temporal fue en descenso durante prácticamente todo la serie ( $p=0,001$ ), al igual que para Eritromicina ( $p=0,001$ ). En Holanda para un período de 7 años (1989-1995) de Neeling et al estudian la evolución temporal de una serie de antibióticos con resultados diferentes a los que se obtuvieron en esta tesis. Para Clindamicina y Ciprofloxacino la tendencia fue ligeramente ascendente con diferencias estadísticamente significativas. Para Eritromicina la serie fue muy estable sin encontrar diferencias en el tiempo. Gentamicina tuvo un comportamiento claramente descendente con diferencias significativas. En ese estudio no se incluyó Tobramicina ni Levofloxacino<sup>386</sup>. La explicación más plausible estriba en la diferencia de períodos estudiados, en general el nivel de resistencia para antimicrobianos a finales de los 80 y principios de los 90 era diferente a la primera década del año 2000.

Resumiendo, la mayoría de antibióticos testados presentaban unos porcentaje de resistencia que estaban por debajo de lo publicado tanto en nuestro entorno como fuera de él. Si exceptuamos las Quinolonas donde se encontraron cifras de resistencia muy elevadas, similares a las publicadas en la literatura nacional e internacional. Para algunos antibióticos el nivel de resistencia fue disminuyendo con el paso de los años debido probablemente a un escasa, por no decir nula, utilización de los mismos. Se sabe que dejar “descansar un antibiótico” en cuanto a sus utilización hace que con el tiempo los microorganismos “pierdan la resistencia” y “aumenten la sensibilidad” a dicho antibiótico. Seguramente para confirmar con total certeza esta circunstancia se debería disponer de datos con evolución temporal de consumo de antibióticos (por ejemplo, Dosis Diarias Definidas). Además hay una tendencia a considerar casi “anacrónico” el uso de ciertos antibióticos como Clindamicina, Macrólidos, Tetraciclinas, Gentamicina, Cotrimoxazol por citar algunos, independientemente

de la situación clínica del paciente. Por ejemplo, aunque las guías nacionales e internacionales recomienden tratar la bacteriemia o endocarditis por *Streptococcus bovis* con la asociación Penicilina más Gentamicina, es muy probable que un gran número de profesionales propongan tratamientos con antibióticos más modernos, más caros y no exentos de riesgo. Por considerar “no moderno” el uso de Penicilina y Gentamicina. De ahí la importancia de seleccionar los antibióticos en base a la situación clínica del paciente, los patrones de resistencia de la zona y las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales. Y es básico no “inventarse” tratamientos en base a la modernidad de los antibióticos.

El último apartado de este tercer objetivo consistió en intentar hacer una aproximación, con los datos que se recogieron, sobre MRSA-AC y MRSA-AH. Se sabe que para poder establecer si un MRSA está Asociado a la Comunidad es necesario estudiar muchos elementos fundamentalmente microbiológicos, producción de LPV, tipo de SSCmec, etc. Pero se decidió aplicar una de las características definitorias de MRSA-AC y es que suelen ser sensibles a la mayoría de antibióticos exceptuando a los betalactámicos. Dado que sólo se disponía de la información del antibiograma se decidió ser más estrictos y hacer un grupo con los MRSA que eran sensibles a todos los antibióticos testados. De esta forma probablemente quedaron como MRSA-AH algunos casos de MRSA-AC pero se pensó que se compensaba la falta de otra información microbiológica necesaria.

Partiendo de todo lo expuesto se vio que un 5% de los MRSA estudiados cumplían ese criterio de multisensibilidad antibiótica. Y se consideró que a ese 5% de casos se les podrían catalogar como “posibles MRSA-AC” con todas las limitaciones y matices ya explicados. Al 95% restante de casos se les podría denominar “posible MRSA-AH”. La estimación del “peso” global de este tipo de MRSA se ve dificultada por las diferencias en las diferentes definiciones utilizadas<sup>406-408</sup>. La frecuencia de aparición es variable en todo el mundo. La proporción de MRSA entre infecciones por *Staphylococcus aureus* asociadas a la comunidad oscila entre <1% a >50% según diferentes países<sup>82,394,409-414</sup>.

No se encontró asociación entre el tipo de MRSA y el sexo, Popovich et al tampoco encuentran diferencias en población general aunque si en la población VIH<sup>413</sup>. De todas formas hay poca información que estudie el tipo de MRSA y el sexo. En cuanto a la relación con la edad hay que tener en cuenta que uno de los criterios básicos y definitorios que diferencia a los caso de MRSA-AC es que son más jóvenes que los MRSA-AH. En este estudio la media de edad de los “posibles MRSA-AC” fue de 41,9 años frente a 69,5 para los “posibles MRSA-AH” ( $p=0,000$ ) circunstancia que coincide con la literatura<sup>82,394,413,415,416</sup>.

El “posible MRSA-AC” se aisló en el 74% de las muestras que se denominaron heridas, Kaplan et al lo encuentran en el 98%, Fridkin et al en el 90%, Liu et al el 89% y Purcell et al en 95%. Se aisló en muestras respiratorias en un 7%, Kaplan et al lo encuentran en <1%, Fridkin et al en el 2%, Liu et al en el 4% y Purcell et al en <1%. Se aisló en muestras de orina en un 7%, Kaplan et al no lo encuentran en ningún caso, Fridkin et al en el 4%, Liu et al el 2% y Purcell et al en <1%. No se aisló “posible MRSA-AC” en ninguna muestra de sangre, Kaplan et al lo encuentran en <1%, Fridkin et al en el 3%, Liu et al el 4% y Purcell et al en <1%<sup>77,417,418</sup>. Cuando se estudió la relación entre tipo de muestra clínica y tipo de MRSA no se encontraron diferencias ni en muestras de sangre, respiratorias o de orina. En cambio, se vio que en las heridas se aislaban tres veces más MRSA-AC que MRSA-AH ( $OR=3,43$   $IC_{95\%}$  1,51 – 7,79  $p=0,0020$ ). Hay que tener en cuenta que en este estudio la categoría muestra clínica herida incluía heridas quirúrgicas, no quirúrgicas, úlceras dérmicas, además de cualquier lesión cutánea, mucosa o conjuntival. Es decir, agregaba en un solo grupo mucha información desagregada y esto se hizo en aras de hacer más eficientes las variables en la población estudiada. Esta circunstancia de agrupación podría explicar el resultado obtenido.

En la colonización nasal no se encontraron diferencias, en cambio para la colonización cutánea y nasal-cutánea conjuntamente si se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de “posible MRSA-AH”. Aunque hay que hacer una consideración importante, en las dos últimas



localizaciones el número de efectivos fue de 3 en un caso y de 2 en el otro. Esto determina, a pesar de las diferencias estadísticamente significativas encontradas, una escasa por no decir nula validez por falta de potencia que haga posible la comparabilidad.

Recapitulando la Discusión, se puede acabar la misma con una serie de ideas concretas para cada uno de los objetivos planteados:

Los resultados de esta investigación pusieron de manifiesto que la incidencia de MRSA tuvo un comportamiento temporal completamente aleatorio, coincidiendo con lo que plantean la mayoría de los estudios. No se encontró estacionalidad, ni componente cíclico, ni de tendencia. Los canales endémicos nos ayudaron a conocer que en dos meses del año 2013 se estuvo en situación epidémica. Así como que en 2014 se desarrolló una situación epidemiológica de seguridad. Además dichos canales pueden ser una herramienta muy útil para la vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a los cuidados de salud pero asociada al análisis epidemiológico cualitativo.

MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal y esta se asoció con muestras de heridas y con muestras respiratorias. Mientras que la colonización cutánea se relacionó con muestras de orina. Las ecuaciones del modelo multivariante incluyeron las variables que mejor explicaban la relación de MRSA en muestras de herida y que fueron ser hombre, mayor de 65 años y tener colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

En cuanto a los antibióticos testados, en los antibiogramas de los casos de MRSA, se comprobó que había un porcentaje de resistencia por debajo de lo publicado en nuestro entorno y fuera de él. Exceptuando las Quinolonas donde se encontraron cifras de resistencia muy elevadas, similares a las que recoge la bibliografía científica nacional e internacional.

**CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1. El perfil de las personas en las que aparecieron los casos incidentes de MRSA en este estudio fueron mayoritariamente hombres, de 65 o más años y detectados en Medicina Interna o Urgencias.
2. El comportamiento temporal, de los casos incidentes de MRSA durante los 10 años analizados, fue completamente aleatorio. No se encontró estacionalidad ni componente cíclico y las tendencias que se observaron no fueron estadísticamente significativas.
3. Los Canales Endémicos aportaron una información más “fina” y específica que los Índices Epidémicos para conocer la situación epidémica en que se encontraba el Hospital Son Llàtzer los años 2013 y 2014. Dichos canales nos ayudaron a conocer que en 2 meses del año 2013 se estuvo en situación epidémica. Así como que durante 2014 se permaneció mayoritariamente en situación epidemiológica de seguridad.
4. MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal, seguida de la cutánea.
5. A nivel bivariante, las muestras de heridas y las muestras respiratorias se asociaron a colonización nasal. En cambio, las muestras de orina se asociaron a colonización cutánea.
6. A nivel multivariante, las variables que mejor explicaban la relación de MRSA en muestras de herida fueron ser hombre, mayor de 65 años y presentar colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

7. La mayoría de antibióticos testados presentaban unos porcentaje de resistencia que estaba por debajo de lo publicado en nuestro entorno y fuera de él. Si exceptuamos las Quinolonas donde se encontraron cifras de resistencia muy elevadas, similares a las publicadas en la literatura nacional e internacional.
  
8. Se pudo hacer una aproximación para distinguir los MRSA-AC utilizando sólo el antibiograma. Cuando no se dispone de información microbiológica más compleja este puede ser útil. Si además se añade información epidemiológica “fenotípica” la rentabilidad de la aproximación podría ser más elevada. Se propone una futura investigación donde se busque la concordancia entre antibiograma más información epidemiológica “fenotípica” versus datos microbiológicos (producción de LPV, tipo de SSCmec, etc.).

**BIBLIOGRAFÍA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ogston A. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol*. 1882;17(Pt 1):24-58.
2. Predari SC. Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39:1-3.
3. Trülsch K, Grabein B, Schumann P, et al. Staphylococcus pettenkoferi sp. nov., a novel coagulase-negative staphylococcal species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57(Pt 7):1543-1548.
4. Becker K, von Eiff C. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Versalovic J CK, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011:308-330.
5. Que YA, Moreillon P. Staphylococcus aureus (incluido el síndrome del shock tóxico). In: Mandell GL BJ, Dolin R, ed. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. 7ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2012:2543-2582.
6. John JF, Barg NL. Staphylococcus aureus. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:443-470.
7. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of infectious diseases*. 2008;198(7):962-970.
8. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 1998;339(8):520-532.
9. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *The Lancet. Infectious diseases*. 2005;5(12):751-762.
10. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *American journal of infection control*. 1999;27(6):520-532.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(3):309-317.

12. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Archives of internal medicine*. 1995;155(11):1177-1184.
13. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *Bmj*. 2006;333(7562):281.
14. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(1):53-59.
15. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46 Suppl 5:S378-385.
16. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854-3862.
17. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, et al. Panton-Valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in school children. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:121-124.
18. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *The Journal of hospital infection*. 1993;25:97-108.
19. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(11):3117-3127.
20. Ward PD, Turner WH. Identification of staphylococcal Panton- Valentine leukocidin as a potent dermonecrotic toxin. *Infect Immun*. 1980;28:393-397.
21. Geddes A. 80th Anniversary of the discovery of penicillin An appreciation of Sir Alexander Fleming. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(5):373.
22. Domínguez Luzón MARBJ. Infecciones por Estafilococos. In: Ausina Ruiz VMG, S., ed. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1ª ed. Madrid,; Editorial Médica Panamericana; 2006:253-262.

23. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Experimental biology and medicine*. 1942;51(3):386-389.
24. Jevons MP. "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. *British medical journal*. 1961;1:124-125.
25. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature reviews. Microbiology*. 2009;7(9):629-641.
26. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*. 1984;158(2):513-516.
27. Ito T, Katayama Y, Asada K, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(5):1323-1336.
28. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(6):1549-1555.
29. Enright MC. The evolution of a resistant pathogen--the case of MRSA. *Current opinion in pharmacology*. 2003;3(5):474-479.
30. Wu SW, de Lencastre H, Tomasz A. Recruitment of the mecA gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*. 2001;183(8):2417-2424.
31. Berger-Bachi B, Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Archives of microbiology*. 2002;178(3):165-171.
32. Boyce JM, White RL, Causey WA, Lockwood WR. Burn units as a source of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *JAMA*. 1983;249(20):2803-2807.
33. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce JM, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*. 2006;368(9538):874-885.
34. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;5(10):653-663.
35. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49(6):999-1005.



36. Kotilainen P, Routamaa M, Peltonen R, et al. Elimination of Epidemic Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus from a University Hospital and District Institutions, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:169-175.
37. Mostofsky E, Lipsitch M, Regev-Yochay G. Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus replacing methicillin-susceptible S. aureus? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(10):2199-2214.
38. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus more virulent than methicillin-susceptible S. aureus? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(11):1453-1460.
39. Hershow RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):587-593.
40. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:166-174.
41. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with Staphylococcus aureus surgical site infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(5):592-598.
42. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):175-183.
43. Bjorholt I, Haglind E. Cost-savings achieved by eradication of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus (EMRSA)-16 from a large teaching hospital. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004;23(9):688-695.
44. 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(5):362-386.
45. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007;13 Suppl 2:7-16.

46. Control ECfDPa. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012*. Stockholm: ECDC;2013.
47. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(10):3727-3732.
48. Aires de Sousa M, Lencastre Hn. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2004;40(2):101-111.
49. Centers for Disease C, Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 1999;48(32):707-710.
50. Aires de Sousa M, Conceicao T, Simas C, de Lencastre H. Comparison of genetic backgrounds of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from Portuguese hospitals and the community. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(10):5150-5157.
51. Borer A, Gilad J, Yagupsky P, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in institutionalized adults with developmental disabilities. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):966-970.
52. Bratu S, Eramo A, Kopec R, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital nursery and maternity units. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):808-813.
53. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(10):1730-1738.
54. Harbarth S, François P, Shrenzel J, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):962-965.
55. Hsu LY, Koh YL, Chlebicka NL, et al. Establishment of ST30 as the predominant clonal type among community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Singapore. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(3):1090-1093.
56. Ma XX, Galiana A, Pedreira W, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):973-976.
57. Mishaan AM, Mason EO, Martinez-Aguilar G, et al. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among

- children in Houston, Texas. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(3):201-206.
58. Mulvey MR, MacDougall L, Cholin B, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):844-850.
  59. O'Brien FG, Lim TT, Chong FN, et al. Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(7):3185-3190.
  60. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(6):602-607.
  61. Söderquist B, Berglund C, Strålin K. Community-acquired pneumonia and bacteremia caused by an unusual methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain with sequence type 36, staphylococcal cassette chromosome mec type IV and Panton-Valentine leukocidin genes. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2006;25(9):604-606.
  62. Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, et al. A Panton-Valentine leucocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3356-3363.
  63. Urth T, Juul G, Skov R, Schønheyder HC. Spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST80-IV clone in a Danish community. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):144-149.
  64. Lindenmayer JM, Schoenfeld S, O'Grady R, Carney JK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. *Archives of internal medicine*. 1998;158(8):895-899.
  65. Shahin R, Johnson IL, Jamieson F, McGeer A, Tolkin J, Ford-Jones EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. Toronto Child Care Center Study Group. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1999;153(8):864-868.
  66. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):941-944.
  67. Centers for Disease C, Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities---Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(41):992-996.

68. Centers for Disease C, Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections--Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(5):88.
69. Ballhausen B, Jung P, Kriegeskorte A, et al. LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: functional analysis of infection and colonization processes. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2014;304(7):777-786.
70. Neela V, Mohd Zafrul A, Mariana NS, van Belkum A, Liew YK, Rad EG. Prevalence of ST9 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pigs and pig handlers in Malaysia. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(12):4138-4140.
71. Paterson GK, Larsen J, Harrison EM, et al. First detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in bulk tank milk in the United Kingdom, January to July 2012. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2012;17(50).
72. Smith TC, Pearson N. The emergence of *Staphylococcus aureus* ST398. *Vector borne and zoonotic diseases*. 2011;11(4):327-339.
73. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(4):273-282.
74. Verkade E, Kluytmans J. Livestock-associated *Staphylococcus aureus* CC398: animal reservoirs and human infections. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2014;21:523-530.
75. Williamson DA, Bakker S, Coombs GW, Tan H, Monecke S, Heffernan H. Emergence and molecular characterization of clonal complex 398 (CC398) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in New Zealand. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(5):1428-1430.
76. File TM, Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): focus on community-associated MRSA. *South Afr J Epidemiol Infect*. 2008;23(2):13-15.
77. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1436-1444.

78. Brasel KJ, Weigelt JA. Community-Acquired MRSA as a Pathogen. In: JAW, ed. *MRSA*. 2nd edition ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007:43-54.
79. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):178-182.
80. Wannet WJ, Heck ME, Pluister GN, et al. Panton-Valentine leukocidin positive MRSA in 2003: the Dutch situation. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2004;9(11):28-29.
81. Roberts JC, Gulino SP, Peak KK, Luna VA, Sanderson R. Fatal necrotizing pneumonia due to a Panton-Valentine leukocidin positive community-associated methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and Influenza co-infection: a case report. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2008;7:5.
82. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003;290(22):2976-2984.
83. Lo WT, Lin WJ, Tseng MH, Wang SR, Chu ML, Wang CC. Risk factors and molecular analysis of panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(8):713-718.
84. Munckhof WJ, Nimmo GR, Schooneveldt JM, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*, including community-associated methicillin-resistant strains, in Queensland adults. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009;15:149-155.
85. Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing Rates of Nasal Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Healthy Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(7):617-621.
86. Chini V, Petinaki E, Foka A, Paratiras S, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12:29-34.
87. Ellington MJ, Perry C, Ganner M, et al. Clinical and molecular epidemiology of ciprofloxacin-susceptible MRSA encoding PVL in England and Wales. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2009;28(9):1113-1121.

88. Munckhof WJ, Schooneveldt JM, Coombs GW, Hoare J, Nimmo GR. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Queensland, Australia. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2003;7:259-267.
89. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(4):1716-1721.
90. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):1705-1711.
91. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(7):819-824.
92. Gerogianni I, Mpatavanis G, Gourgoulialis K, Maniatis A, Spiliopoulou I, Petinaki E. Combination of staphylococcal chromosome cassette SCCmec type V and Panton-Valentine leukocidin genes in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* that caused necrotizing pneumonia in Greece. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2006;56(2):213-216.
93. Monecke S, Berger-Bachi B, Coombs G, et al. Comparative genomics and DNA array-based genotyping of pandemic *Staphylococcus aureus* strains encoding Panton-Valentine leukocidin. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007;13(3):236-249.
94. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(7):687-699.
95. Shinefield HR, Ruff NL. Staphylococcal infections: a historical perspective. *Infectious disease clinics of North America*. 2009;23(1):1-15.
96. Wolinsky E, Lipsitz PJ, Mortimer EA, Jr., Rammelkamp CH, Jr. Acquisition of staphylococci by newborns. Direct versus indirect transmission. *Lancet*. 1960;2(7151):620-622.
97. Bloemendaal AL, Fluit AC, Jansen WM, et al. Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(2):117-124.

98. Grundmann H, Barwolff S, Tami A, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Critical care medicine*. 2005;33(5):946-951.
99. Weist K, Pollege K, Schulz I, Ruden H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(3):127-132.
100. Parvez N, Jinadatha C, Fader R, et al. Universal MRSA nasal surveillance: characterization of outcomes at a tertiary care center and implications for infection control. *Southern medical journal*. 2010;103(11):1084-1091.
101. Butterly A, Schmidt U, Wiener-Kronish J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1453-1459.
102. Sherertz RJ, Bassetti S, Bassetti-Wyss B. "Cloud" health-care workers. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):241-244.
103. Rohr U, Kaminski A, Wilhelm M, Jurzik L, Gatermann S, Muhr G. Colonization of patients and contamination of the patients' environment by MRSA under conditions of single-room isolation. *International journal of hygiene and environmental health*. 2009;212(2):209-215.
104. Dancer SJ. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *The Lancet. Infectious diseases*. 2008;8(2):101-113.
105. Shiomori T, Miyamoto H, Makishima K, et al. Evaluation of bedmaking-related airborne and surface methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination. *The Journal of hospital infection*. 2002;50(1):30-35.
106. Eames I, Tang JW, Li Y, Wilson P. Airborne transmission of disease in hospitals. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*. 2009;6 Suppl 6:S697-702.
107. French GL, Otter JA, Shannon KP, Adams NM, Watling D, Parks MJ. Tackling contamination of the hospital environment by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a comparison between conventional terminal cleaning and hydrogen peroxide vapour decontamination. *The Journal of hospital infection*. 2004;57(1):31-37.
108. Bures S, Fishbain JT, Uyehara CF, Parker JM, Berg BW. Computer keyboards and faucet handles as reservoirs of nosocomial pathogens in the intensive care unit. *American journal of infection control*. 2000;28(6):465-471.

109. Bhalla A, Pultz NJ, Gries DM, et al. Acquisition of nosocomial pathogens on hands after contact with environmental surfaces near hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(2):164-167.
110. Sexton T, Clarke P, O'Neill E, Dillane T, Humphreys H. Environmental reservoirs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in isolation rooms: correlation with patient isolates and implications for hospital hygiene. *The Journal of hospital infection.* 2006;62(2):187-194.
111. Lu PL, Siu LK, Chen TC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* on computer interface surfaces of hospital wards and association with clinical isolates. *BMC infectious diseases.* 2009;9:164.
112. Dietze B, Rath A, Wendt C, Martiny H. Survival of MRSA on sterile goods packaging. *The Journal of hospital infection.* 2001;49(4):255-261.
113. Hardy KJ, Oppenheim BA, Gossain S, Gao F, Hawkey PM. A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(2):127-132.
114. Huang R, Mehta S, Weed D, Price CS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival on hospital fomites. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(11):1267-1269.
115. Wagenvoort JH, Sluijsmans W, Penders RJ. Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. *The Journal of hospital infection.* 2000;45(3):231-234.
116. Jeanes A, Rao G, Osman M, Merrick P. Eradication of persistent environmental MRSA. *The Journal of hospital infection.* 2005;61(1):85-86.
117. Blok HE, Troelstra A, Kamp-Hopmans TE, et al. Role of healthcare workers in outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 10-year evaluation from a Dutch university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(9):679-685.
118. Tansel O, Kuloglu F, Mutlu B, et al. A methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a new University hospital due to a strain transferred with an infected patient from another city six months previously. *The new microbiologica.* 2003;26(2):175-180.
119. Herwaldt LA, Boyken LD, Coffman S, Hochstetler L, Flanigan MJ. Sources of *Staphylococcus aureus* for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2003;23(3):237-241.
120. Teare L, Shelley OP, Millership S, Kearns A. Outbreak of Panton-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in



- a regional burns unit. *The Journal of hospital infection*. 2010;76(3):220-224.
121. Huslage K, Rutala WA, Sickbert-Bennett E, Weber DJ. A quantitative approach to defining "high-touch" surfaces in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(8):850-853.
  122. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*. 2004;364(9435):703-705.
  123. McBryde ES, Bradley LC, Whitby M, McElwain DL. An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of hospital infection*. 2004;58(2):104-108.
  124. Stiefel U, Cadnum JL, Eckstein BC, Guerrero DM, Tima MA, Donskey CJ. Contamination of hands with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after contact with environmental surfaces and after contact with the skin of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(2):185-187.
  125. Wiener-Well Y, Galuty M, Rudensky B, Schlesinger Y, Attias D, Yinnon AM. Nursing and physician attire as possible source of nosocomial infections. *American journal of infection control*. 2011;39(7):555-559.
  126. Camins BC, Fraser VJ. Reducing the risk of health care-associated infections by complying with CDC hand hygiene guidelines. *Joint Commission journal on quality and patient safety / Joint Commission Resources*. 2005;31(3):173-179.
  127. Henderson DK. Managing methicillin-resistant staphylococci: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *American journal of infection control*. 2006;34(5 Suppl 1):S46-54: discussion S64-73.
  128. Nicol PW, Watkins RE, Donovan RJ, Wynaden D, Cadwallader H. The power of vivid experience in hand hygiene compliance. *The Journal of hospital infection*. 2009;72(1):36-42.
  129. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *The Lancet. Infectious diseases*. 2006;6(10):641-652.
  130. Smith SJ, Young V, Robertson C, Dancer SJ. Where do hands go? An audit of sequential hand-touch events on a hospital ward. *The Journal of hospital infection*. 2012;80(3):206-211.
  131. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *The Lancet. Infectious diseases*. 2008;8(5):289-301.

132. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet.* 2000;356(9238):1307-1312.
133. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006;42(11):1552-1560.
134. Ray AJ, Pultz NJ, Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. Coexistence of vancomycin-resistant enterococci and *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003;37(7):875-881.
135. Boyce JM, Havill NL, Maria B. Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology.* 2005;43(12):5992-5995.
136. Armstrong-Esther CA. Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Annals of human biology.* 1976;3(3):221-227.
137. VasanthaKumari N, Alshrari AS, Rad EG, et al. Highly dynamic transient colonization by *Staphylococcus aureus* in healthy Malaysian students. *Journal of medical microbiology.* 2009;58(Pt 11):1531-1532.
138. Ridley M. Perineal carriage of *Staph. aureus*. *British medical journal.* 1959;1(5117):270-273.
139. Williams RE. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriological reviews.* 1963;27:56-71.
140. Solberg CO. A study of carriers of *Staphylococcus aureus* with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta medica Scandinavica. Supplementum.* 1965;436:1-96.
141. van Belkum A, Emonts M, Wertheim H, et al. The role of human innate immune factors in nasal colonization by *Staphylococcus aureus*. *Microbes and infection / Institut Pasteur.* 2007;9(12-13):1471-1477.
142. Bradley SF. Eradication or decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: what are we doing and why are we doing it? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44(2):186-189.
143. Tacconelli E, Johnson AP. National guidelines for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers: the implications of

- recent experience in the Netherlands. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(10):2195-2198.
144. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenberg MF, et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(6):806-811.
  145. Ben-David D, Mermel LA, Parenteau S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission: the possible importance of unrecognized health care worker carriage. *American journal of infection control*. 2008;36(2):93-97.
  146. Vonberg RP, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, et al. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(10):1123-1127.
  147. Goslings WR, Buchli K. Nasal carrier rate of antibiotic-resistant staphylococci; influence of hospitalization on carrier rate in patients, and their household contacts. *A.M.A. archives of internal medicine*. 1958;102(5):691-715.
  148. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med*. 2005;352(5):468-475.
  149. Oehler RL, Velez AP, Mizrachi M, Lamarche J, Gompf S. Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *The Lancet. Infectious diseases*. 2009;9(7):439-447.
  150. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):11-16.
  151. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Archives of internal medicine*. 1999;159(13):1437-1444.
  152. Pujol M, Pena C, Pallares R, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *The American journal of medicine*. 1996;100(5):509-516.
  153. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):584-591.
  154. Dupeyron C, Campillo SB, Mangeney N, Richardet JP, Leluan G. Carriage of *Staphylococcus aureus* and of gram-negative bacilli resistant

- to third-generation cephalosporins in cirrhotic patients: a prospective assessment of hospital-acquired infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(7):427-432.
155. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;39(6):776-782.
  156. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *The American journal of medicine.* 2008;121(4):310-315.
  157. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1994;19(6):1123-1128.
  158. Marschall J, Muhlemann K. Duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, according to risk factors for acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(11):1206-1212.
  159. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001;32(10):1393-1398.
  160. Robicsek A, Beaumont JL, Peterson LR. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2009;48(7):910-913.
  161. Lucet JC, Paoletti X, Demontpion C, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in home care settings: prevalence, duration, and transmission to household members. *Archives of internal medicine.* 2009;169(15):1372-1378.
  162. Graham PL, 3rd, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Annals of internal medicine.* 2006;144(5):318-325.
  163. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *The Journal of hospital infection.* 2004;56(4):321-325.
  164. Sa-Leao R, Sanches IS, Couto I, Alves CR, de Lencastre H. Low prevalence of methicillin-resistant strains among *Staphylococcus aureus*

- colonizing young and healthy members of the community in Portugal. *Microbial drug resistance*. 2001;7(3):237-245.
165. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46 Suppl 5:S350-359.
  166. Fleming A. Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae* by Alexander Fleming, Reprinted from the British Journal of Experimental Pathology 10:226-236, 1929. *Reviews of infectious diseases*. 1980;2(1):129-139.
  167. Demain AL, Elander RP. The beta-lactam antibiotics: past, present, and future. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1999;75(1-2):5-19.
  168. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24 Suppl 1:S74-79.
  169. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12 Suppl 1:3-8.
  170. Udo EE, Al-Sweih N, Mokaddas E, et al. Antibacterial resistance and their genetic location in MRSA isolated in Kuwait hospitals, 1994-2004. *BMC infectious diseases*. 2006;6:168.
  171. Fong IW, Engelking ER, Kirby WM. Relative inactivation by *Staphylococcus aureus* of eight cephalosporin antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1976;9(6):939-944.
  172. Regamey C, Libke RD, Engelking ER, Clarke JT, Kirby MM. Inactivation of cefazolin, cephaloridine, and cephalothin by methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of infectious diseases*. 1975;131(3):291-294.
  173. Quinn EL, Pohlod D, Madhavan T, Burch K, Fisher E, Cox F. Clinical experiences with cefazolin and other cephalosporins in bacterial endocarditis. *The Journal of infectious diseases*. 1973;128:Suppl:S386-389.
  174. Carrizosa J, Kobasa WD, Kaye D. Effectiveness of nafcillin, methicillin, and cephalothin in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1979;15(5):735-737.
  175. Steckelberg JM, Rouse MS, Tallan BM, Osmon DR, Henry NK, Wilson WR. Relative efficacies of broad-spectrum cephalosporins for treatment of

- methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* experimental infective endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(3):554-558.
176. Fong IW, Ralph ED, Engelking ER, Kirby WM. Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1976;9(1):65-69.
  177. Vouillamoz J, Entenza JM, Hohl P, Moreillon P. LB11058, a new cephalosporin with high penicillin-binding protein 2a affinity and activity in experimental endocarditis due to homogeneously methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(11):4322-4327.
  178. Glinka T, Huie K, Cho A, et al. Relationships between structure, antibacterial activity, serum stability, pharmacokinetics and efficacy in 3-(heteroarylthio)cephems. Discovery of RWJ-333441 (MC-04,546). *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2003;11(4):591-600.
  179. Chambers HF. Evaluation of ceftobiprole in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(3):884-888.
  180. Cercenado E, Morosini MI. [Antimicrobial spectrum of ceftaroline. *In vitro* activity against methicillin-resistant staphylococci]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2014;32 Suppl 2:8-14.
  181. Berry AJ, Johnston JL, Archer GL. Imipenem therapy of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1986;29(5):748-752.
  182. Chambers HF. *In vitro* and *in vivo* antistaphylococcal activities of L-695,256, a carbapenem with high affinity for the penicillin-binding protein PBP 2a. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(2):462-466.
  183. Barry AL, Fuchs PC. *In vitro* activities of a streptogramin (RP59500), three macrolides, and an azalide against four respiratory tract pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(1):238-240.
  184. Bauernfeind A. *In-vitro* activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1993;31 Suppl C:39-49.
  185. Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1991;10(10):813-820.
  186. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(6):1412-1416.
187. Hamilton-Miller JM, Shah S. Comparative in-vitro activity of ketolide HMR 3647 and four macrolides against gram-positive cocci of known erythromycin susceptibility status. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(6):649-653.
  188. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(7):1267-1272.
  189. Panagea S, Perry JD, Gould FK. Should clindamycin be used as treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;44(4):581-582.
  190. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;48(2):315-316.
  191. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002;21(6):530-534.
  192. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant Staphylococcus aureus: report of a clinical failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(3):1222-1224.
  193. Barrett FF, McGehee RF, Jr., Finland M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. *N Engl J Med*. 1968;279(9):441-448.
  194. Rao GG. Should clindamycin be used in treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(5):715.
  195. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance *in vitro*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(9):1257-1260.
  196. Lewis JS, 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(2):280-285.

197. Carpenter TC, Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Efficacy of ciprofloxacin for experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1986;30(3):382-384.
198. Giamarellou H, Voutsinas D, Xirouchaki E. Comparative *in vitro* activity of sparfloxacin (AT 4140, RP 64206--SPFX) against 275 multiresistant clinical isolates. *Journal of chemotherapy*. 1992;4(1):12-15.
199. Sullenberger AL, Avedissian LS, Kent SM. Importance of transesophageal echocardiography in the evaluation of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *The Journal of heart valve disease*. 2005;14(1):23-28.
200. Kaatz GW, Seo SM, Ruble CA. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of infectious diseases*. 1991;163(5):1080-1086.
201. Murakami K, Tomasz A. Involvement of multiple genetic determinants in high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*. 1989;171(2):874-879.
202. Cruciani M, Bassetti D. The fluoroquinolones as treatment for infections caused by gram-positive bacteria. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1994;33(3):403-417.
203. Shalit I, Berger SA, Gorea A, Frimerman H. Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1989;33(4):593-594.
204. Bayer AS, Li C, Ing M. Efficacy of trovafloxacin, a new quinolone antibiotic, in experimental staphylococcal endocarditis due to oxacillin-resistant strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(7):1837-1841.
205. Chambers HF, Xiang Q, Liu, Chow LL, Hackbarth C. Efficacy of levofloxacin for experimental aortic-valve endocarditis in rabbits infected with viridans group streptococcus or *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(11):2742-2746.
206. Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P. Efficacy of trovafloxacin in treatment of experimental staphylococcal or streptococcal endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(1):77-84.
207. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Efficacy of trovafloxacin against experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(2):254-256.
208. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, Norman DC, Chiu CY, Ward JI. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clinical, serologic, and



- echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Archives of internal medicine*. 1987;147(3):457-462.
209. Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Serum bactericidal activity of rifampin in combination with other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1986;29(4):611-613.
  210. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *The American journal of medicine*. 1985;78(6B):116-127.
  211. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(3):374-380.
  212. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs*. 2004;64(9):913-936.
  213. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(11):1601-1607.
  214. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(11):1683-1693.
  215. Hershberger E, Aeschlimann JR, Moldovan T, Rybak MJ. Evaluation of bactericidal activities of LY333328, vancomycin, teicoplanin, ampicillin-sulbactam, trovafloxacin, and RP59500 alone or in combination with rifampin or gentamicin against different strains of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(3):717-721.
  216. Chambers HF, Sande MA. Teicoplanin versus nafcillin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1984;26(1):61-64.
  217. Arioli V, Berti M, Candiani G. Activity of teicoplanin in localized experimental infections in rats. *The Journal of hospital infection*. 1986;7 Suppl A:91-99.
  218. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and*

*infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2006;12 Suppl 1:16-23.

219. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology.* 2001;9(10):486-493.
220. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med.* 1987;316(15):927-931.
221. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet.* 1998;351(9110):1212.
222. Chesneau O, Morvan A, Solh NE. Retrospective screening for heterogeneous vancomycin resistance in diverse *Staphylococcus aureus* clones disseminated in French hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2000;45(6):887-890.
223. Ferraz V, Duse AG, Kassel M, Black AD, Ito T, Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* occurs in South Africa. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 2000;90(11):1113.
224. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med.* 1999;340(7):493-501.
225. Centers for Disease C, Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--Pennsylvania, 2002. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* 2002;51(40):902.
226. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(1):275-280.
227. Centers for Disease C, Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* 2002;51(26):565-567.
228. Walsh TR, Howe RA. The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual review of microbiology.* 2002;56:657-675.
229. Showsh SA, De Boever EH, Clewell DB. Vancomycin resistance plasmid in *Enterococcus faecalis* that encodes sensitivity to a sex pheromone also produced by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2001;45(7):2177-2178.

230. Minuth JN, Holmes TM, Musher DM. Activity of tetracycline, doxycycline, and minocycline against methicillin-susceptible and -resistant staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1974;6(4):411-414.
231. Nicolau DP, Freeman CD, Nightingale CH, Coe CJ, Quintiliani R. Minocycline versus vancomycin for treatment of experimental endocarditis caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(7):1515-1518.
232. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, et al. The glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64(1):63-88.
233. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E, Tigecycline 200 Study G. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clinical therapeutics*. 2004;26(5):704-714.
234. Elwell LP, Wilson HR, Knick VB, Keith BR. *In vitro* and *in vivo* efficacy of the combination trimethoprim-sulfamethoxazole against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1986;29(6):1092-1094.
235. Grim SA, Rapp RP, Martin CA, Evans ME. Trimethoprim-sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy*. 2005;25(2):253-264.
236. de Gorgolas M, Aviles P, Verdejo C, Fernandez Guerrero ML. Treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with trimethoprim-sulfamethoxazole and antibiotics that inhibit cell wall synthesis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(4):953-957.
237. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Annals of internal medicine*. 1992;117(5):390-398.
238. Utrup LJ, Finlay JE, Rittenhouse SF, Poupard JA. Comparison of mupirocin susceptibility of nasal and nonnasal *Staphylococcus aureus* isolates. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1994;20(3):171-174.
239. Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(1):11-18.
240. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1990;25 Suppl B:1-5.

241. Collignon P, Turnidge J. Fusidic acid *in vitro* activity. *International journal of antimicrobial agents*. 1999;12 Suppl 2:S45-58.
242. Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 1989;1(8637):537-540.
243. Turnidge J, Collignon P. Resistance to fusidic acid. *International journal of antimicrobial agents*. 1999;12 Suppl 2:S35-44.
244. Alvarez S, Jones M, Berk SL. *In vitro* activity of fosfomicin, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(5):689-690.
245. Kerry DW, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Trimethoprim and rifampicin: *in vitro* activities separately and in combination. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1975;1(4):417-427.
246. Kunin CM, Brandt D, Wood H. Bacteriologic studies of rifampin, a new semisynthetic antibiotic. *The Journal of infectious diseases*. 1969;119(2):132-137.
247. Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, Vannuffel P. Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1997;39 Suppl A:7-13.
248. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo synergic activity and fractional inhibitory concentration (FIC) of the components of a semisynthetic streptogramin, RP 59500. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1992;30 Suppl A:95-99.
249. Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1998;31(3):437-451.
250. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs*. 2000;59(1):7-16.
251. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*. 2001;358(9297):1975-1982.
252. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs*. 2000;59(4):815-827; discussion 828.
253. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Hacek D, Peterson LR. *In vitro* activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(8):2059-2062.

254. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(2):240-245.
255. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(3):283-288.
256. John AK, Baldoni D, Haschke M, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(7):2719-2724.
257. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *The American journal of medicine*. 2007;120(10 Suppl 1):S13-20.
258. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *The American journal of medicine*. 2007;120(10 Suppl 1):S28-33.
259. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *The American journal of medicine*. 2007;120(10 Suppl 1):S21-27.
260. Samra Z, Gadba R. Antibiotic susceptibility and phage typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from blood cultures of 692 patients in 15 Israeli hospitals. *European journal of epidemiology*. 1993;9(5):559-562.
261. Merlino J, Watson J, Rose B, et al. Detection and expression of methicillin/oxacillin resistance in multidrug-resistant and non-multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Central Sydney, Australia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;49(5):793-801.
262. Projan SJ, Youngman PJ. Antimicrobials: new solutions badly needed. *Current opinion in microbiology*. 2002;5(5):463-465.
263. Tenover FC, McGowan JE, Jr. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *The American journal of the medical sciences*. 1996;311(1):9-16.
264. Marshall C, Wesselingh S, McDonald M, Spelman D. Control of endemic MRSA-what is the evidence? A personal view. *The Journal of hospital infection*. 2004;56(4):253-268.
265. Lee AS, Huttner B, Harbarth S. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infectious disease clinics of North America*. 2011;25(1):155-179.

266. Monnet DL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its relationship to antimicrobial use: possible implications for control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(8):552-559.
267. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Jr., Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(2):211-215.
268. McGowan JE, Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1987;63(3):253-268.
269. Vandembroucke-Grauls CM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: the Dutch experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(8):512-513.
270. Vos MC, Behrendt MD, Melles DC, et al. 5 years of experience implementing a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* search and destroy policy at the largest university medical center in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):977-984.
271. Jain R, Kralovic SM, Evans ME, et al. Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1419-1430.
272. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1407-1418.
273. Platt R. Time for a culture change? *N Engl J Med*. 2011;364(15):1464-1465.
274. Peterson LR, Karchmer T, Tenover FC. Transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;365(8):761-762; author reply 764-765.
275. Peterson LR, Diekema DJ. To screen or not to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(3):683-689.
276. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Annals of internal medicine*. 2008;148(6):409-418.
277. Simor AE. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *The Lancet. Infectious diseases*. 2011;11(12):952-962.

278. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(7):922-930.
279. Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(1):9-15.
280. Heinrich N, Mueller A, Bartmann P, Simon A, Bierbaum G, Engelhart S. Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2011;30(7):909-913.
281. Frank U. Prevention and Control of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In: Fluit C SF, ed. *MRSA Current Perspectives* Norfolk, England: Caister Academic Press; 2003:317-336.
282. Hardy KJ, Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *British journal of anaesthesia*. 2004;92(1):121-130.
283. Wang LB, J.F. The Control and Prevention of MRSA Infections. In: Y. J, ed. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Protocols* New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2007:209-225.
284. Salmenlinna S, Lyytikainen O, Kotilainen P, Scottford R, Siren E, Vuopio-Varkila J. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2000;19(2):101-107.
285. Verhoef J, Beaujean D, Blok H, et al. A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1999;18(7):461-466.
286. van Rijen MM, Kluytmans JA. Adjustment of the MRSA Search and Destroy policy for outpatients in the Netherlands: a prospective cohort study with repeated prevalence measurements. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2014;3(1):3.
287. Luijendijk A, van Belkum A, Verbrugh H, Kluytmans J. Comparison of five tests for identification of *Staphylococcus aureus* from clinical samples. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(9):2267-2269.
288. Spanu T, Sanguinetti M, Ciccaglione D, et al. Use of the VITEK 2 system for rapid identification of clinical isolates of *Staphylococci* from bloodstream infections. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(9):4259-4263.

289. Bobenchik AM, Hindler JA, Giltner CL, Saeki S, Humphries RM. Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(2):392-397.
290. Torres C, Cercenado E. [Interpretive reading of the antibiogram in gram positive cocci]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2010;28(8):541-553.
291. Lee Y, Kim JS, Kim HS, Kim HS, Song W, Lee KM. Analysis of reporting time for identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers using ChromID MRSA. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(3):240-242.
292. Nakatomi Y, Sugiyama J. A rapid latex agglutination assay for the detection of penicillin-binding protein 2'. *Microbiology and immunology*. 1998;42(11):739-743.
293. Frome EL. The analysis of rates using Poisson regression models. *Biometrics*. 1983;39(3):665-674.
294. Frome EL, Checkoway H. Epidemiologic programs for computers and calculators. Use of Poisson regression models in estimating incidence rates and ratios. *American journal of epidemiology*. 1985;121(2):309-323.
295. Ely JW, Dawson JD, Lemke JH, Rosenberg J. An introduction to time-trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(4):267-274.
296. Bortman M. [Establishing endemic levels of ranges with computer spreadsheets]. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;5(1):1-8.
297. Elixhauser A, Steiner C. Infections with Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in U.S. Hospitals, 1993-2005: Statistical Brief #35. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville (MD)2006.
298. Diller R, Sonntag AK, Mellmann A, et al. Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. *International journal of hygiene and environmental health*. 2008;211(1-2):205-212.
299. Hoefnagels-Schuermans A, Borremans A, Peetermans W, Van Lierde S, Reybrouck G, Van Eldere J. Origin and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an endemic situation: differences between geriatric and intensive-care patients. *The Journal of hospital infection*. 1997;36(3):209-222.
300. Kupfer M, Jatzwauk L, Monecke S, Mobius J, Weusten A. MRSA in a large German University Hospital: Male gender is a significant risk factor for MRSA acquisition. *GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär*. 2010;5(2).



301. Shukla S, Nixon M, Acharya M, Korim MT, Pandey R. Incidence of MRSA surgical-site infection in MRSA carriers in an orthopaedic trauma unit. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. 2009;91(2):225-228.
302. Asghar AH, Momenah AM. Methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from Saudi hospitals. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2006;15(1):52-55.
303. Baddour MM, Abuelkheir MM, Fatani AJ. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2006;5:30.
304. Montesinos I, Salido E, Delgado T, Lecuona M, Sierra A. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital in the Canary Islands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):667-672.
305. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;9(12):1179-1186.
306. Suh K, Toye B, Jessamine P, Chan F, Ramotar K. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three Canadian tertiary-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(6):395-400.
307. Lawes T, Edwards B, Lopez-Lozano JM, Gould I. Trends in *Staphylococcus aureus* bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006-2010: retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ open*. 2012;2(3).
308. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot C, et al. Turning the tide or riding the waves? Impacts of antibiotic stewardship and infection control on MRSA strain dynamics in a Scottish region over 16 years: non-linear time series analysis. *BMJ open*. 2015;5(3):e006596.
309. Aldeyab MA, Monnet DL, Lopez-Lozano JM, et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(3):593-600.
310. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1432-1441.
311. Perez-Roth E, Lorenzo-Diaz F, Batista N, Moreno A, Mendez-Alvarez S. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones during a 5-year period (1998 to 2002) in a Spanish hospital. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(10):4649-4656.

312. Sarma JB, Marshall B, Cleeve V, Tate D, Oswald T. Impact of universal screening on MRSA bacteremias in a single acute NHS organisation (2006-12): interrupted time-series analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2013;2(1):2.
313. Stemper ME, Shukla SK, Reed KD. Emergence and spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rural Wisconsin, 1989 to 1999. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(12):5673-5680.
314. Wisplinghoff H, Ewertz B, Wisplinghoff S, et al. Molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the metropolitan area of Cologne, Germany, from 1984 to 1998. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(11):5445-5451.
315. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *Bmj*. 2004;329(7465):533.
316. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32 Suppl 2:S114-132.
317. Simor AE, Ofner-Agostini M, Bryce E, et al. The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. *CMAJ*. 2001;165(1):21-26.
318. Asensio A, Canton R, Vaque J, Rossello J, Arribas JL. [Etiology of hospital-acquired infections in Spanish hospitals (EPINE, 1990-1999)]. *Medicina clinica*. 2002;118(19):725-730.
319. Asensio A, Canton R, Vaque J, et al. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *The Journal of hospital infection*. 2006;63(4):465-471.
320. Brites C, Silva N, Sampaio-Sa M. Temporal evolution of the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary hospital in Bahia, Brazil: a nine-year evaluation study. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2006;10(4):235-238.
321. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(9):1627-1634.

322. Turnidge JD, Bell JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evolution in Australia over 35 years. *Microbial drug resistance*. 2000;6(3):223-229.
323. Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonnabry P, Schrenzel J, Harbarth S. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(3):601-607.
324. Mermel LA, Machan JT, Parenteau S. Seasonality of MRSA infections. *PloS one*. 2011;6(3):e17925.
325. Van De Griend P, Herwaldt LA, Alvis B, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Iowa, USA. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1582-1589.
326. Loffeld A, Davies P, Lewis A, Moss C. Seasonal occurrence of impetigo: a retrospective 8-year review (1996-2003). *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(5):512-514.
327. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, et al. Summer Peaks in the Incidences of Gram-Negative Bacterial Infection Among Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1124-1131.
328. Wiersma P, Tobin D'Angelo M, Daley WR, et al. Surveillance for severe community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Epidemiology and infection*. 2009;137(12):1674-1678.
329. Morrison-Rodriguez SM, Pacha LA, Patrick JE, Jordan NN. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at an Army training installation. *Epidemiology and infection*. 2010;138(5):721-729.
330. Sdougkos G, Chini V, Papanastasiou DA, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage among children: molecular microbial data and clinical characteristics. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14(11):995-1001.
331. Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(8):1029-1034.
332. Chi CY, Wong WW, Fung CP, Yu KW, Liu CY. Epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2004;37(1):16-23.

333. Cluff LE, Reynolds RC, Page DL, Breckenridge JL. Staphylococcal bacteremia: demographic, clinical and microbiological features of 185 cases. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1968;79:205-215.
334. Dailiana ZH, Rigopoulos N, Varitimidis SE, Poultsides L, Petinaki E, Malizos KN. Clinical and epidemiological features of upper-extremity infections caused by *Staphylococcus aureus* carrying the PVL gene: a four-year study in Greece. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2008;14(10):CR511-514.
335. Elegbe IA. Influence of seasonal and weather variation on the incidence of coagulase positive *Staphylococci* isolates among Nigerians with boil infections. *J R Soc Health.* 1983;103(3):118-119.
336. Singh G. Heat, humidity and pyoderma. *Dermatologica.* 1973;147(5):342-347.
337. Kristensen JK. Scabies and Pyoderma in Lilongwe, Malawi. Prevalence and seasonal fluctuation. *Int J Dermatol.* 1991;30(10):699-702.
338. Kaimal S, D'Souza M, Kumari R, Parija SC, Sistla S, Badhe BA. Dermatitis cruris pustulosa et atrophicans revisited: our experience with 37 patients in south India. *Int J Dermatol.* 2009;48(10):1082-1090.
339. Kakar N, Kumar V, Mehta G, Sharma RC, Koranne RV. Clinico-bacteriological study of pyoderma in children. *J Dermatol.* 1999;26(5):288-293.
340. Koning S, Mohammedamin RS, van der Wouden JC, van Suijlekom-Smit LW, Schellevis FG, Thomas S. Impetigo: incidence and treatment in Dutch general practice in 1987 and 2001--results from two national surveys. *The British journal of dermatology.* 2006;154(2):239-243.
341. Elliot AJ, Cross KW, Smith GE, Burgess IF, Fleming DM. The association between impetigo, insect bites and air temperature: a retrospective 5-year study (1999-2003) using morbidity data collected from a sentinel general practice network database. *Fam Pract.* 2006;23(5):490-496.
342. Dillon HC. Impetigo contagiosa: suppurative and non-suppurative complications. I. Clinical, bacteriologic, and epidemiologic characteristics of impetigo. *American journal of diseases of children.* 1968;115(5):530-541.
343. Rogers M, Dorman DC, Gapes M, Ly J. A three-year study of impetigo in Sydney. *The Medical journal of Australia.* 1987;147(2):63-65.
344. Luby S, Agboatwalla M, Schnell BM, Hoekstra RM, Rahbar MH, Keswick BH. The effect of antibacterial soap on impetigo incidence, Karachi, Pakistan. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2002;67(4):430-435.

345. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. A fusidic acid-resistant clone of *Staphylococcus aureus* associated with impetigo bullosa is spreading in Norway. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;50(6):873-876.
346. Lopez del Val JA, Calvete Fernandez HI, Carreter Oronez CA, et al. [Time-series analysis applied to nosocomial infection]. *Medicina clinica*. 1992;99(2):52-56.
347. Carrasco Asenjo M, Delgado Garcia A, Fernandez Perez C, Prieto Valiente L, Jimeno Maestro J, Andradas Aragonés E. [Epidemiologic surveillance of hospital infection. Preliminary analysis of a 5-year series]. *Medicina clinica*. 1990;95(6):201-206.
348. Last JM. *Diccionario de Epidemiología*. 2ª ed. Barcelona 1989.
349. Rohr U, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. Qualitative and (semi)quantitative characterization of nasal and skin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage of hospitalized patients. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004;207(1):51-55.
350. Maeder K, Ginunas VJ, Montgomerie JZ, Canawati HN. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in patients with spinal cord injury. *Paraplegia*. 1993;31(10):639-644.
351. Roberts JC. Classification of epidemic community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by anatomical site of isolation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:904283.
352. Furuno JP, Hebden JN, Standiford HC, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* in a long-term acute care facility. *American journal of infection control*. 2008;36(7):468-471.
353. Barrufet MP, Vendrell E, Force L, et al. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27(3):190-195.
354. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(3):281-285.
355. Schweizer M, Ward M, Cobb S, et al. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burn trauma unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(11):1118-1125.
356. Lauderdale TL, Wang JT, Lee WS, et al. Carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) depend on anatomic location, the number of sites cultured, culture methods, and the distribution of clonotypes. *European journal of clinical microbiology & infectious*

- diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2010;29(12):1553-1559.
357. Baker SE, Brecher SM, Robillard E, Strymish J, Lawler E, Gupta K. Extranasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission to an acute care Veterans Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):42-46.
  358. Datta P, Vasdeva HR, Chander J. Optimization of multiple mucocutaneous site sampling method for screening MRSA colonization in ICU. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(4):243-245.
  359. McKinnell JA, Huang SS, Eells SJ, Cui E, Miller LG. Quantifying the impact of extranasal testing of body sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at the time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(2):161-170.
  360. Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of internal medicine*. 1991;115(6):417-422.
  361. Boyce JM. Understanding and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(9):485-487.
  362. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of internal medicine*. 1991;114(2):107-112.
  363. Landelle C, Iten A, Uckay I, et al. Does colonization with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* protect against nosocomial acquisition of methicillin-resistant *S. aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(5):527-533.
  364. Catry B, Latour K, Jans B, et al. Risk factors for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a multi-laboratory study. *PloS one*. 2014;9(2):e89579.
  365. Ajao AO, Harris AD, Johnson JK, et al. Association between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection may not differ by age group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):93-95.
  366. Elias J, Heuschmann PU, Schmitt C, et al. Prevalence dependent calibration of a predictive model for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC infectious diseases*. 2013;13:111.
  367. Luk S, Ho AY, Ng TK, et al. Prevalence, prediction, and clonality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at admission to medical units in Hong Kong, China. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(1):42-48.

368. Pan A, Lee A, Cooper B, et al. Risk factors for previously unknown methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on admission to 13 surgical wards in Europe. *The Journal of hospital infection*. 2013;83(2):107-113.
369. Reighard A, Diekema D, Wibbenmeyer L, Ward M, Herwaldt L. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and colonization or infection at other body sites in patients on a burn trauma unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(8):721-726.
370. Tenover FC, Tickler IA, Goering RV, et al. Characterization of nasal and blood culture isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in United States Hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(3):1324-1330.
371. Pardos de la Gandara M, Raygoza Garay JA, Mwangi M, et al. Molecular Types of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Sensitive *S. aureus* Strains Causing Skin and Soft Tissue Infections and Nasal Colonization, Identified in Community Health Centers in New York City. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(8):2648-2658.
372. Almeida GC, dos Santos MM, Lima NG, Cidral TA, Melo MC, Lima KC. Prevalence and factors associated with wound colonization by *Staphylococcus* spp. and *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients in inland northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2014;14:328.
373. Azarbal AF, Harris S, Mitchell EL, et al. Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization is associated with increased wound occurrence after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2015;62(2):401-405.
374. Berthelot P, Grattard F, Cazorla C, et al. Is nasal carriage of *Staphylococcus aureus* the main acquisition pathway for surgical-site infection in orthopaedic surgery? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2010;29(4):373-382.
375. Chen AE, Cantey JB, Carroll KC, Ross T, Speser S, Siberry GK. Discordance between *Staphylococcus aureus* nasal colonization and skin infections in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(3):244-246.
376. Clarridge JE, 3rd, Harrington AT, Roberts MC, Soge OO, Maquelin K. Impact of strain typing methods on assessment of relationship between paired nares and wound isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(1):224-231.
377. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med.* 2005;45(3):311-320.
378. Kalra L, Camacho F, Whitener CJ, et al. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection in patients with nasal MRSA colonization. *American journal of infection control.* 2013;41(12):1253-1257.
379. Kao KC, Chen CB, Hu HC, Chang HC, Huang CC, Huang YC. Risk Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection and Correlation With Nasal Colonization Based on Molecular Genotyping in Medical Intensive Care Units: A Prospective Observational Study. *Medicine.* 2015;94(28):e1100.
380. Ramirez MC, Marchessault M, Govednik-Horny C, Jupiter D, Papaconstantinou HT. The impact of MRSA colonization on surgical site infection following major gastrointestinal surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2013;17(1):144-152; discussion p 152.
381. Thakkar V, Ghobrial GM, Maulucci CM, et al. Nasal MRSA colonization: impact on surgical site infection following spine surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;125:94-97.
382. Tilahun B, Faust AC, McCorstin P, Ortegon A. Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Crit Care.* 2015;24(1):8-12.
383. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals. *Journal of chemotherapy.* 2009;21(6):611-620.
384. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, et al. [*Staphylococcus* spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance (1986-2006)]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica.* 2008;26(5):269-277.
385. Rodriguez-Bano J, Angeles Dominguez M, Blas Millan A, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2009;15(12):1111-1118.
386. de Neeling AJ, van Leeuwen WJ, Schouls LM, et al. Resistance of staphylococci in The Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 1998;41(1):93-101.
387. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, James D, Kearns A, Woodford N. Pathogens of skin and skin-structure infections in the UK and their



- susceptibility to antibiotics, including ceftaroline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015.
388. Dibah S, Arzanlou M, Jannati E, Shapouri R. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens in Ardabil, Iran. *Iran J Microbiol*. 2014;6(3):163-168.
  389. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant *Staphylococci* isolates to new antibiotics. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(11):825-831.
  390. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Prophage and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Iran. *Arch Virol*. 2012;157(9):1807-1811.
  391. Shittu AO, Okon K, Adesida S, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Nigeria. *BMC Microbiol*. 2011;11:92.
  392. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2009;13(2):90-98.
  393. Wackett A, Nazdryn A, Spitzer E, Singer AJ. MRSA rates and antibiotic susceptibilities from skin and soft tissue cultures in a suburban ED. *The Journal of emergency medicine*. 2012;43(4):754-757.
  394. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(5):1061-1069.
  395. Garcia-Agudo L, Huertas M, Asencio MA, Carranza R, Garcia-Martos P. [Antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from outpatient individuals]. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):91-95.
  396. Harless K, Borlaug G, Monson TA, et al. An investigation of antibiotic susceptibility to empiric therapy for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *WMJ*. 2014;113(2):59-63.
  397. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *American journal of infection control*. 2006;34(5 Suppl 1):S11-19; discussion S64-73.
  398. Beilman GJ, Sandifer G, Skarda D, et al. Emerging infections with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients at an Army Community Hospital. *Surgical infections*. 2005;6(1):87-92.

399. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(4):589-608.
400. Pulcini C, Bush K, Craig WA, et al. Forgotten antibiotics: an inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(2):268-274.
401. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(4):539-545.
402. Centers for Disease C, Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--New York, 2004. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2004;53(15):322-323.
403. Viudes A, Perez-Belles C, Tallon P, et al. [Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from blood to 11 antimicrobial agents and a review of the literature]. *Rev Esp Quimioter*. 2002;15(2):158-168.
404. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):616-687.
405. Stanczak-Mrozek KI, Manne A, Knight GM, Gould K, Witney AA, Lindsay JA. Within-host diversity of MRSA antimicrobial resistances. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(8):2191-2198.
406. Kock R, Becker K, Cookson B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(41):19688.
407. Marea CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(2):236-242.
408. Skov R, Gudlaugsson O, Hardardottir H, et al. Proposal for common Nordic epidemiological terms and definitions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2008;40(6-7):495-502.
409. Elston JW, Barlow GD. Community-associated MRSA in the United Kingdom. *The Journal of infection*. 2009;59(3):149-155.
410. Immergluck LC. Community-associated infections in children--update on community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* for the practitioner. *Ethn Dis*. 2007;17(2 Suppl 2):S2-46-49.

411. Kanerva M, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Finland in 2004 to 2006. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(8):2655-2657.
412. Olesevich M, Kennedy A. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections. *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(5):765-768.
413. Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization burden in HIV-infected patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(8):1067-1074.
414. Vourli S, Vagiakou H, Ganteris G, et al. High rates of community-acquired, Panton-Valentine leukocidin (PVL)- positive methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections in adult outpatients in Greece. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2009;14(2).
415. Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, et al. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(3):193-200.
416. Imaz A, Camoez M, Di Yacovo S, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV-infected patients in Barcelona, Spain: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2015;15:243.
417. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(12):1785-1791.
418. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2005;159(10):980-985.

**ANEXOS**

## 8. ANEXO 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS  
ESTUDIO MRSA

**Fecha de Nacimiento:** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Sexo:** Hombre(1) [ ] Mujer(2) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Fecha de Identificación:** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Lugar del Diagnóstico:** UCI(1) [ ] Urgencias(2) [ ]

Planta de Hospitalización(3) [ ] Consultas Externas (4) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Servicio del Diagnóstico:** Nefro(1) [ ] Neumo(2) [ ] Neuro(3) [ ]

Digestivo(4) [ ] Hemato(5) [ ] UCI(6) [ ] Uro(7) [ ] Gine/Obst(8) [ ]

Oftalmo(9) [ ] Urgencias(10) [ ] Dermato(11) [ ] Pediatría(12) [ ]

Reumato(13) [ ] Endocrino(14) [ ] Cirugía(15) [ ] Medicina Interna(16) [ ]

Onco(17) [ ] Cardio(18) [ ] Trauma(19) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Muestra Clínica:** Herida\*(1) [ ] Hemos\*\*(2) [ ] Respiratoria\*\*\* (3) [ ] Orina\*\*\*\* (4) [ ]

Sin muestra clínica\*\*\*\*\* (5) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Colonización Nasal:** Si(1) [ ] No(2) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Colonización Cutánea:** Si(1) [ ] No(2) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Patrón Mupirocina muestra NO clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Patrón Ac. Fusídico muestra NO clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Patrón Cotrimoxazol muestra NO clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Patrón Ampicilina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Patrón Penicilina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Patrón Amoxi-Clavulánico muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Imipenem muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Cefuroxima muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Cefotaxima muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Cefoxitina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Clindamicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Eritromicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Rifampicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Teicoplanina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Tetraciclina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Cotrimoxazol muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Vancomicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Ciprofloxacino muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Ofloxacino muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Levofloxacino muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Norfloxacino muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Gentamicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Tobramicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Mupirocina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Ac. Fusídico muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Nitrofurantoína muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Fosfomicina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Linezolid muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Quinupristina-Dalfopristina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

**Patrón Tigeciclina muestra clínica:** S(1) [ ] I(2) [ ] R(3) [ ] /\_\_\_/

\*Herida, se han incluido: heridas quirúrgicas, no quirúrgicas, úlceras dérmicas, además de cualquier lesión cutánea, mucosa o conjuntival. Excluyendo las muestras de colonización nasal y cutánea.

\*\*Hemocultivos, se han incluido: hemocultivos y cultivos de catéteres cuando no se hizo hemocultivo del caso.

\*\*\*Respiratoria, se han incluido: esputos tanto espontáneos como inducidos, aspirados nasofaríngeos, aspirados bronquiales y lavados bronco-alveolares.

\*\*\*\*Orina, se han incluido: orina de micción espontánea, de sondaje vesical y de punción supra-púbica.

\*\*\*\*\*Sin Muestra Clínica, se han incluido: los casos en los que el aislamiento del MRSA ha sido únicamente en muestras de colonización nasal y/o cutánea.