

Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad

Narda María Olarte¹, Ismael Alberto Valderrama¹, Karlo Roberto Reyes¹, Martha Isabel Garzón², Javier Antonio Escobar³, Betsy Esperanza Castro³, Natasha Vanegas³

¹ Vigilancia Epidemiológica, Hospital El Tunal, Bogotá, D.C., Colombia

² Laboratorio Clínico, Hospital El Tunal, Bogotá, D.C., Colombia

³ Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) causa infecciones adquiridas en la comunidad y en el ámbito hospitalario. El ser portador de SARM se ha descrito como factor de riesgo para desarrollar infección clínica.

Objetivo. Caracterizar la colonización por SARM en pacientes adultos de una unidad de cuidados intensivos colombiana, utilizando herramientas de biología molecular.

Materiales y métodos. Entre febrero de 2007 y febrero de 2008 se tamizaron mediante hisopado nasofaríngeo, 705 pacientes al ingresar a la unidad de cuidados intensivos, de los cuales, 683 (96,9%) fueron seguidos semanalmente y al egreso de la unidad.

Se determinó el perfil de sensibilidad de los aislamientos a 11 antibióticos por el método de dilución en agar; el 62,0% de los aislamientos de SARM fueron caracterizados genética y molecularmente.

Resultados. Se tamizaron 705 pacientes al ingreso; 182 (25,8%) estaban colonizados por *S. aureus*, de los cuales, 51 (7,2%) eran resistentes a la meticilina. Se hizo el seguimiento durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos a 683 pacientes, de los cuales, 62 (9,1%) fueron colonizados por SARM en dicha unidad. La prevalencia del clon chileno fue de 76,5% al ingreso y de 88,9% durante la estancia. El 16,0% de los pacientes colonizados desarrollaron algún tipo de infección por SARM. Se encontraron tres pacientes colonizados con SARM adquirido en la comunidad, los cuales fueron positivos para la leucocidina Pantón-Valentine (*Panton-Valentine leukocidin*, PVL).

Conclusiones. El 7,2% de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos estaban colonizados con SARM. Éste es el primer reporte de colonización por aislamientos de SARM-ST8-SCC*mec* IVc adquirido en la comunidad y relacionado genéticamente con el clon pandémico USA300-0114 en Colombia.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, cuidados intensivos, portador sano, tamización masiva, Colombia.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a Colombian hospital intensive care unit: phenotypic and molecular characterization

Introduction. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) cause nosocomial and community infections. MRSA colonization in hospitals has been described as an important risk factor during hospitalization.

Objective. The colonization characteristics of MRSA was described using the tools of molecular biology.

Materials and methods. Between February 2007 and February 2008, 705 patients entering a Colombian intensive care unit (ICU) were screened for MRSA by taking nasopharyngeal samples. For 683 of these patients, a weekly follow-up was provided after they left the ICU. The susceptibility of each *S. aureus* isolate was tested against 11 antibiotics using agar dilution methods. Sixty two percent (62.0%) of the MRSA isolates were characterized at genetic and molecular level with the detection of resistant genes, SCC*mec* typing using PCR and the genetic profile with pulsed field gel electrophoresis (PFGE).

Results. Of the 705 patients screened at entry to the ICU, 182 (25.8%) were colonized by *S. aureus*, and of these, 51 (7.2%) were MRSA. Of the 683 patients with follow-up, 62 (9.1%) were infected by MRSA contracted in the hospital ICU. The prevalence of the Chilean clone was 76.5% at entry and 88.9% for follow-up patients. Of the 113 patients colonized with MRSA, nosocomial infection was present in 18 patients (16.0%). Three community-acquired MRSA isolates related to the USA300-0114

pandemic clone were identified. These were also positive for Panton-Valentine leucidin cytotoxin genes of *S.aureus*.

Conclusions. This is the first report in Colombia of patients colonized with CA-MRSA-ST8-SCC*mec* IVc isolates, and it is a probable source of dissemination of this bacteria in Colombian hospitals.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, intensive care, carrier state, mass screening, Colombia.

Staphylococcus aureus es un microorganismo causal de infecciones adquiridas en los hospitales y en la comunidad. Entre 20% y 35% de la población adulta lo porta en el vestíbulo nasal y la orofaringe de manera permanente y 50%, de manera transitoria (1). Desde su aparición en la década de los 70, *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se ha diseminado de tal forma que hoy es el patógeno resistente más diseminado del mundo y se considera un problema de salud pública (2,3). En un estudio que recopiló información de 14 instituciones de tercer nivel en Bogotá, *S. aureus* fue el microorganismo que se recuperó con mayor frecuencia en las infecciones de las unidades de cuidados intensivos, con un porcentaje de resistencia a la oxacilina de 60% (4).

En la última década se ha reportado la aparición y diseminación *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) y diferentes estudios han sugerido que son más virulentos, poseen mayor capacidad de colonización, crecimiento y diseminación, así como mayor producción de factores de virulencia que *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en el hospital (SARM-AH) (5-7).

En Colombia, en el 2006, se publicó el primer reporte de infecciones causadas por SARM-AC (8). Recientemente, Arias *et al.* reportaron la relación genética de los aislamientos de SARM-AC colombianos con el clon pandémico USA300 (9). En un estudio multicéntrico nacional llevado a cabo recientemente en hospitales de tercer nivel, se encontró una frecuencia de aislamientos de SARM-AC cercana a 27%, de los cuales, 38% fueron recuperados de infecciones asociadas a la atención en salud (10).

La condición de portador nasal de SARM es un factor de riesgo para desarrollar infecciones

adquiridas en el hospital (11,12). La colonización por SARM se relaciona con la infección y se ha demostrado que 29% de nuevos portadores desarrollaron infección invasiva en 18 meses (13).

Poco se conoce sobre los patrones de colonización de SARM-AC, su forma de diseminación entre individuos o su relación con la infección; en el caso de las infecciones adquiridas en la comunidad, la colonización previa parece no ser tan relevante (14,15).

La tamización para identificar los portadores asintomáticos de SARM y la aplicación de precauciones de aislamiento, se han recomendado como prácticas de prevención de la diseminación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos (16). Por este motivo, y a pesar de que hoy existe controversia sobre el tema, en las instituciones hospitalarias de diferentes países ésta es una práctica para el control de la diseminación de SARM.

En nuestro medio es poco lo que se conoce sobre la colonización por SARM en pacientes de las unidades de cuidados intensivos y su relación con la infección clínica. Este trabajo tuvo por objetivo caracterizar la colonización por SARM en adultos de una unidad de cuidados intensivos de un hospital colombiano de tercer nivel y determinar sus características fenotípicas y genotípicas, con el fin de generar información útil para el diseño y la ejecución de estrategias de prevención y control.

Materiales y métodos

Hospital

El trabajo se llevó a cabo en un hospital público de tercer nivel en Bogotá, que cuenta con una unidad mixta de cuidados intensivos de 19 camas para adultos. Para el año 2007, el promedio de egresos mensuales fue de 45 pacientes, con una estancia promedio de 8 días. La tamización en esta unidad se realizó para la identificación de portadores SARM, como parte de las medidas importantes para el control de infecciones.

Diseño metodológico

Entre febrero de 2007 y febrero de 2008 se tomaron muestras nasofaríngeas con hisopo estéril, a los

Correspondencia:

Narda María Olarte, Calle 66 A N° 77A-74, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) 742 7001, extensión 1471; telefax: (571) 742 8585, extensión 1471.

vigepi@hospitaleltunal.gov.co, htunalcove@yahoo.com

Recibido: 25/11/09; aceptado:07/04/10

pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, y se evaluó su colonización durante su permanencia (hisopado cada 7 días) y al egreso. Las muestras se llevaron al laboratorio clínico de la institución en medio de transporte Cary-Blair para su análisis.

El criterio utilizado para determinar si el paciente había ingresado ya colonizado por SARM o si lo adquirió durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, fue un cultivo positivo para las muestras tomadas antes de las 48 horas de estancia en la unidad.

Se revisó la historia clínica de los casos positivos al ingreso para determinar si existían antecedentes de hospitalización reciente en la institución o fuera de ella. La información de las infecciones adquiridas en el hospital fue obtenida del sistema de vigilancia epidemiológica de la entidad, en el que profesionales entrenados realizan el seguimiento activo, no selectivo, de los pacientes de la institución, usando las definiciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (17), y se registró la información en una base de datos utilizando el programa Acces®, versión 2007.

Procedimientos microbiológicos

Las muestras se sembraron en agar-sangre y se incubaron en atmósfera de CO₂ al 5% durante 24 horas. La identificación y las pruebas de sensibilidad a varios antibióticos se realizaron por un método automatizado (MicroScan WalkAway® plus System, Dade Behring, California), y se aisló *S. aureus* resistente a la meticilina.

La confirmación genotípica se hizo en el laboratorio de referencia (Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana de la Universidad El Bosque), en medios de transporte (AMIES con carbón activado BBL®) para su confirmación y caracterización molecular. La confirmación de cada aislamiento de *S. aureus* se llevó a cabo por siembra en medio cromogénico selectivo (BBL™ CHROMagar™ Staph aureus y CHROMagar™ MRSA, BD Diagnostics, Sparks, MD), pruebas fenotípicas (actividad coagulasa y catalasa) y por la amplificación de los genes *nuc* (específico para especie) y *mecA* (resistencia a meticilina) por PCR, según el protocolo descrito por Martineau *et al.* (18).

Para cada aislamiento se confirmó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de 11 antibióticos por el método de dilución en agar, siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (19). Los antimicrobianos

evaluados fueron: ciprofloxacina, clindamicina, cloranfenicol, eritromicina, linezolid, gentamicina, oxacilina, rifampicina, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol y vancomicina. Como control de sensibilidad se utilizó la cepa de *S. aureus* ATCC 29213.

Tipificación del casete estafilocócico cromosómico *mec* (SCC*mec*) y detección de los genes *LukF-PV* y *LukS-PV* (*leucocidina Panton-Valentine*, PVL)

Se extrajo el ADN de cada aislamiento por el método de miniextracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol, según el protocolo ya estandarizado en el laboratorio. Luego se determinó la presencia de los genes *LukF-PV* y *LukS-PV*, los cuales codifican para la leucocidina Panton Valentine (*Panton-Valentine leucocidin*, PVL), por medio de una modificación del protocolo descrito por Ribeiro *et al.* (20). El tipo de SCC*mec* se determinó por PCR múltiple, según las condiciones reportadas por Oliveira y De Lencastre (21) y Milheirico *et al.* (22).

Relación genética de los aislamientos mediante electroforesis en campo pulsado (PFGE)

Para la tipificación molecular de los aislamientos se utilizó un método descrito anteriormente (23). Se hizo la digestión del ADN genómico de cada aislamiento con la enzima *SmaI* (Promega) y los fragmentos de restricción generados se separaron en un CHEFF-DR II (BioRad), utilizando dos bloques de programación. Las cepas CHL93, HDE3, USA300-0114 y NCTC8325 se utilizaron como referencia de los patrones electroforéticos de los clones chileno, pediátrico, comunitario y marcador de peso molecular, respectivamente.

Los patrones electroforéticos obtenidos se analizaron por medio del programa Fingerprinting II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) y se interpretaron según los criterios descritos por Tenover *et al.* (24). Las agrupaciones de los perfiles de PFGE se definieron usando el coeficiente de similitud Dice (S_D) de 75%.

Análisis estadístico

Los datos se digitaron y procesaron en Access® y Excel®. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y se calcularon los porcentajes de colonización al ingreso y de adquisición en la unidad (incidencia) y, para este último, la tasa por mil días de estancia. Se excluyeron del denominador los días que aportaron

los colonizados por SARM desde el ingreso (12,25).

Se utilizó el índice kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre las pruebas colorimétricas para *S. aureus* (BBL™ CHROMagar™ Staph aureus, BD Diagnostics, Sparks, Md) y SARM (BBL™ CHROMagar™ MRSA, BD Diagnostics, Sparks, MD), y los resultados moleculares de especie (detección del gen *nuc*) y resistencia a la meticilina (detección del gen *mecA*), respectivamente.

Resultados

Comparación entre métodos moleculares y métodos microbiológicos

Se encontró una concordancia casi perfecta entre los métodos microbiológicos basados en cromógenos para la identificación de *S. aureus* (BBL™ CHROMagar™ Staph aureus, BD Diagnostics, Sparks, MD) y SARM (BBL™ CHROMagar™ MRSA, BD Diagnostics, Sparks, MD), y los métodos moleculares utilizados como referencia (detección de los gen *nuc* y *mecA* por PCR). Los índices kappa de Cohen (κ) encontrados fueron de 0,94 y 0,90, respectivamente.

Pacientes colonizados por SARM al ingreso a la unidad de cuidados intensivos

Durante el periodo de estudio, 729 pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, de los cuales, se tamizaron 705 (seguimiento de 96,7%). Los microorganismos colonizadores encontrados fueron: *Staphylococcus coagulans* negativa en 193 pacientes (27,4%), *S. aureus* en 182 pacientes (25,8%), de los cuales, 51 (7,2%) fueron resistentes a la meticilina, bacterias Gram negativas en 141 pacientes (20,0%), flora mixta (*Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. y *Moraxella* spp.) en 106 pacientes (15,1%) y levaduras en 18 pacientes (2,5%). En 65 de los pacientes tamizados el reporte de crecimiento de microorganismos fue negativo (9,2%).

Entre los 51 pacientes colonizados por SARM, 26 (51,0%) eran de sexo femenino. Las edades mínima y máxima fueron 15 y 83 años, respectivamente, con una mediana de edad de 55 años.

La distribución según el servicio fue: 16 (31,4%) provenían de cirugía general, 12 (23,5%) ingresaron por remisión desde otras instituciones, 8 (15,7%) no registraban antecedentes de hospitalización, 3 (6,3%) de la sala de observación de urgencias (con estancia mayor de 48 horas), 3 (5,9%) de la unidad de cuidados intermedios, igual número de ortopedia,

2 (4,0%) de medicina interna, 1 de neurocirugía, 1 de cirugía vascular, 1 de cirugía plástica y 1 de urología aportando el 2,0% cada uno.

El promedio de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos de estos pacientes fue de 10 días. Entre ellos se identificaron antecedentes de diabetes mellitus en 4 (7,8%) y 4 (7,8%) sufrían insuficiencia renal crónica.

Se presentaron infecciones adquiridas en el hospital por SARM en 9 de los 51 pacientes colonizados por SARM al ingreso (17,6%); 5 (55,5%) presentaron infección del sitio operatorio, 3 (33,3%) neumonía y 1 (11,1%) bacteriemia relacionada con catéter.

De los 51 casos con SARM identificados como colonizadores al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, 34 (66,7%) fueron caracterizados microbiológica y molecularmente, de los cuales, 26 (76,5%) mostraron un pulsotipo de PFGE idéntico al clon chileno (clon de mayor circulación hospitalaria en nuestro país), perfiles de sensibilidad característicos de este clon (resistencia a oxacilina, gentamicina, ciprofloxacina, eritromicina y clindamicina), SCC*mec* de tipo I y en ninguno se encontraron los genes que codifican para PVL.

Dos aislamientos (5,9%) mostraron una posible relación genética con el clon pandémico de circulación en la comunidad USA300-0114 (T121 y T74), según los criterios sugeridos por Tenover (24) (figura 1); poseían un SCC*mec* de tipo IVc y los genes para PVL, así como resistencia a oxacilina, eritromicina y tetraciclina.

Los 6 (17,6%) aislamientos restantes presentaron pulsotipos no relacionados con los clones prevalentes en Colombia (clon chileno y pediátrico), un SCC*mec* de tipo I y multiresistencia (resistencia a los cinco antibióticos antes mencionados). Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina, trimetoprim/sulfametoxazol, cloranfenicol, linezolid y rifampicina.

Pacientes colonizados por SARM al ingreso a la unidad de cuidados intensivos

De los 131 aislamientos de *S. aureus* sensibles a la meticilina (SARM) encontrados al ingreso, 26 se caracterizaron microbiológica y molecularmente (19,8%), de los cuales, 16 fueron sensibles a los 11 antibióticos evaluados (véase materiales y métodos), 8 fueron resistentes solamente a un antibiótico (4 a eritromicina, 2 a tetraciclina, 1 a gentamicina y 1 a ciprofloxacina), 1 presentó resistencia a gentamicina y ciprofloxacina, y 1

a gentamicina, ciprofloxacina, eritromicina y clindamicina.

El análisis por PFGE de estos 26 aislamientos mostró 8 pulsotipos diferentes, con un comportamiento policlonal. De los 26 aislamientos, 3 (T79, T132 y T138) presentaron dos pulsotipos relacionados con el clon USA300-SASM, con coeficientes de similitud entre 75% y 79% (figura 1). Este clon USA300-SASM tiene el mismo componente genético que el clon USA300-0114; únicamente se diferencian en la inserción del casete

estafilocócico cromosómico *SCCmec*. Además, estos tres aislamientos presentaron resistencia a macrólidos y tetraciclina.

Pacientes tamizados y seguidos durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos

En los 683 pacientes que debían ser tamizados de forma seriada durante su estancia (cada 7 días y al egreso), se encontró 80,0% de cumplimiento. En 62 pacientes se identificó colonización por SARM adquirida en la unidad de cuidados intensivos. La tasa de colonización de 14,2 por mil días de

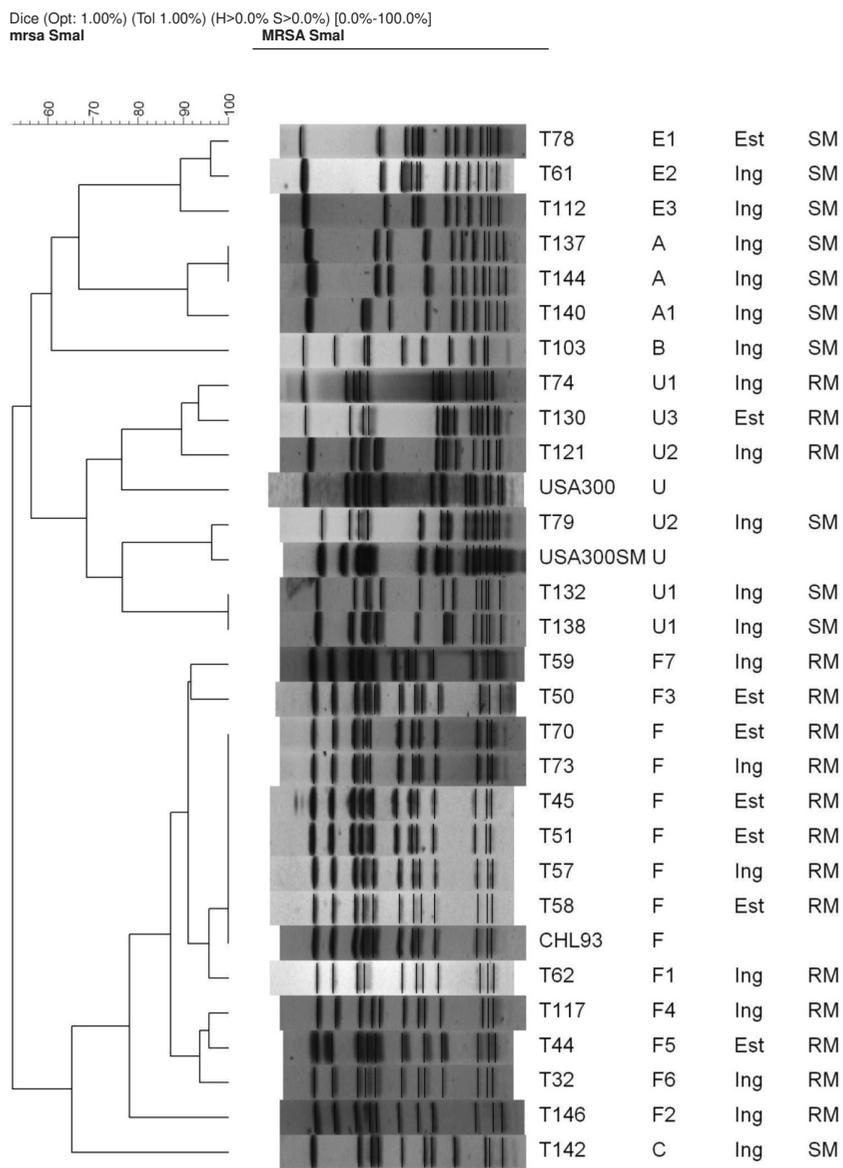


Figura 1. Dendrograma generado a partir de los fragmentos de ADN genómico obtenidos con la enzima *SmaI* y separados por PFGE de aislamientos de *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a metilicina representativos de los diferentes pulsotipos encontrados. Primera columna: código del aislamiento; segunda columna: pulsotipo; tercera columna: identificación del aislamiento, Ing: ingreso, Est: estancia; cuarta columna: resistencia a metilicina, SM: sensible y RM: resistente.

estancia (62 colonizaciones incidentes/4.368 días de estancia). En este grupo, el sexo predominante fue el masculino (60,0%) y la edad osciló entre 17 y 85 años, con una mediana de 49 años. El tiempo promedio de estancia total en la unidad de cuidado intensivo de estos pacientes fue de 19 días (rango, 3 a 59 días), la estancia promedio previa a la identificación de SARM fue de 11 días (rango, 3 a 43 días) y el promedio de días de estancia después de la identificación de la colonización fue de 9 (rango, 0 a 49).

De los 62 aislamientos, 36 fueron caracterizados molecularmente (58,1%). Según el análisis por PFGE, 32 aislamientos (88,9%) presentaron relación genética con el clon chileno, 2 aislamientos (5,5%) con el clon pediátrico, 1 aislamiento (2,8%) con el clon USA300-0114 (T130) y 1 aislamiento (2,8%) sin relación genética aparente con ninguno de los clones reportados en Colombia. Todos los aislamientos fueron resistentes a oxacilina, gentamicina, ciprofloxacina, eritromicina y clindamicina, a excepción del T130, el cual fue resistente a oxacilina, eritromicina y tetraciclina. Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina, trimetoprim/sulfametoxazol, cloranfenicol, linezolid y rifampicina, y en ninguno se encontraron los genes que codifican para PVL, lo cual reduce, posiblemente, su capacidad patógena.

De los 62 pacientes colonizados por SARM en la unidad de cuidados intensivos, 9 presentaron infección por este microorganismo (15,0%), 5 bacteriemias relacionadas con catéter (55,6%), 2 infecciones del sitio operatorio (22,2%), 1 neumonía (11,1%), y 1 infección de piel y tejidos blandos (11,1%).

Discusión

En la actualidad, SARM es reconocido como un problema de salud pública a nivel mundial, por ser uno de los principales agentes causales de infecciones hospitalarias y por el número cada vez mayor de pacientes con infección por SARM-AC. Colombia no es ajena a esta situación y se ha encontrado que la prevalencia de SARM en el ámbito hospitalario está por encima de 40%; además, ya se han publicado varios reportes de casos de SARM-AC en el país (4,5,8-10,26).

En diferentes trabajos de investigación se ha determinado la prevalencia y la incidencia de colonización por SARM, principalmente en hospitales, en algunos de ellos se evalúa la efectividad de la tamización para prevenir la infección por este microorganismo (27-29); sin embargo, son pocas las publicaciones latino-

americanas al respecto y, en particular, en las unidades colombianas de cuidados intensivos de adultos (30).

Con el propósito de aportar al conocimiento de la dinámica de la colonización e infección por SARM en nuestro medio, en los resultados de este trabajo y apoyados en herramientas de la biología molecular, se describe la prevalencia de SARM al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, y la incidencia de colonización durante la estancia en este servicio y su relación con el desarrollo de infección adquirida en el hospital.

Los porcentajes de colonización por *S. aureus* al ingreso a dicha unidad (25,8%) y por SARM (7,2%) encontrados en nuestro estudio son similares a los publicados en diferentes trabajos de investigación realizados en otras unidades, en los cuales se ha demostrado que la prevalencia de colonización por SARM al ingreso oscila entre 1% y 12%, rango que incluye valores superiores al 1,5% encontrado en la población general en los Estados Unidos y publicado recientemente (31-34).

De los pacientes que ingresaron colonizados por SARM a la unidad de cuidados intensivos, el 61,0% se encontraba hospitalizado en otro servicio de la misma institución, principalmente de servicios quirúrgicos. Sin embargo, el alcance de este trabajo no permite determinar si habían ingresado colonizados al hospital o si adquirieron SARM durante la estancia previa al ingreso a la unidad. Es importante realizar más estudios orientados a determinar el porcentaje de pacientes remitidos de otras instituciones que vienen colonizados por este tipo de aislamientos. La posibilidad de circulación cruzada de SARM entre servicios de la misma institución plantea la necesidad de realizar intervenciones en todo el hospital para disminuir el riesgo de diseminación de este microorganismo.

Un hallazgo interesante es la identificación de ocho pacientes colonizados con SARM sin antecedentes de tratamiento hospitalario en los 30 días previos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (15,7%), hecho que plantea la posibilidad de adquisición de SARM como agente colonizador en la comunidad. Sin embargo, no existen puntos de corte o criterios universales para determinar adecuadamente el origen de estos aislamientos (como SARM-AH o SARM-AC), lo cual genera dificultades para su correcta clasificación. Existe diversidad de criterios al respecto, como lo confirma un metanálisis en el que se encontró gran variedad de criterios temporales para hacer la clasificación (35).

Por otra parte, y para hacer más difícil la diferenciación entre la adquisición en la comunidad o relacionada con la atención en salud, en una publicación reciente después de hacer seguimiento a 1.564 pacientes con admisión hospitalaria, se informó que, después del primer año de haber obtenido un cultivo positivo para SARM, el 48,8% de los pacientes permanecía colonizado y, después de cuatro años, el 21,2% (36). Dadas las características genotípicas de SARM-AC, es posible considerar que la tipificación molecular de los aislamientos mediante la aplicación de técnicas de biología molecular es una alternativa que aporta de forma significativa a una correcta clasificación del origen de la colonización por SARM.

En Colombia, un estudio en el que se analizaron 76 aislamientos de SARM provenientes de muestras clínicas y que fueron recolectados entre 1996 y 1998, mostró que 98% era clon pediátrico (37). Sin embargo, posteriormente entre los años 2001 y 2003, 173 aislamientos de SARM se recuperaron de diferentes hospitales del país y se identificó un cambio en el clon circulante, identificándose 72,8% de aislamientos con características de clon chileno (23). En un trabajo de caracterización molecular de 30 aislamientos clínicos de SARM obtenidos de pacientes con infección adquirida en el hospital, recuperados entre 2002 y 2003, realizado en la institución donde se desarrolló este trabajo, se identificó que el 90,0% era clon chileno y todos fueron resistentes a eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina y gentamicina. El 40,0% y el 6,6% tenían resistencia adicional a cloranfenicol y tetraciclina, respectivamente (datos sin publicar).

Cuatro años después, en este trabajo se identificó nuevamente un predominio de los aislamientos relacionados con el clon chileno, tanto en quienes ingresaron colonizados por SARM a la unidad de cuidados intensivos como en quienes fueron colonizados durante la estancia. También, se determinó un comportamiento policlonal en los aislamientos sensibles a metilina analizados (figura 1).

Sin embargo, un resultado muy importante ha sido la identificación de los aislamientos colonizadores de *S. aureus* sensibles y resistentes a la metilina, con un componente genético similar al encontrado en los aislamientos USA300. Este clon ha demostrado en ensayos, *in vitro* e *in vivo*, ser más virulento y tener la capacidad de reemplazar los clones que por años han estado asociados al ambiente hospitalario.

Este hecho alerta sobre el riesgo de la posible diseminación de este tipo de aislamientos y el impacto que pueda tener en el aumento de las infecciones adquiridas en el hospital y de los índices de morbimortalidad en el hospital, y plantea interrogantes sobre la necesidad de ampliar la tamización al ingreso a otros servicios, a profesionales del área de la salud e, incluso, a familiares del paciente que refieran un contacto permanente.

Otro hallazgo importante es la identificación de pacientes tanto que ingresan colonizados de otras instituciones (23,0%) como los que salen (16,0%) remitidos para otras; esto evidencia el riesgo existente de transmisión cruzada de SARM entre instituciones, debido a las características de movilidad de pacientes en el marco de nuestro sistema de seguridad social, lo que hace necesario generar intervenciones multicéntricas y comunicación activa interinstitucional.

La asociación entre colonización por SARM e infección clínica ha sido objeto de investigación y se ha documentado en diferentes grupos de pacientes, principalmente en aquellos en hemodiálisis, diálisis peritoneal, unidad de cuidados intensivos y los sometidos a cirugía gastrointestinal, ortopédica o cardiovascular (29,34). Una revisión sistemática del tema resalta que la colonización por SARM se ha asociado con un incremento de cuatro veces el riesgo de infección por este microorganismo (*odds ratio* de 4,08) (38).

En este trabajo, 15,0% de los pacientes colonizados por SARM al ingreso y 18,0% de los que adquirieron la infección durante la estancia, presentaron infección intrahospitalaria. Aún no es claro si la colonización previa por SARM-AC es un factor que predispone a la infección (29). Sin embargo, se ha demostrado que los aislamientos de la comunidad, con su armamento genético característico (PVL, SCC*mec* IV y expresión aumentada de péptidos citolíticos), pueden estar relacionados con una mayor gravedad y alta mortalidad (39,40). También, es indispensable ampliar el estudio de la dinámica de la colonización e infección.

En conclusión, en la unidad de cuidados intensivos donde se realizó la investigación, ingresaron pacientes colonizados por SARM y otros que lo adquirieron durante la estancia en la unidad, con una incidencia comparable a los datos publicados de otras instituciones hospitalarias. Se identificó infección clínica posterior a la colonización en un alto porcentaje de los pacientes tamizados (16,0%);

por esta razón, se hace necesario fortalecer las medidas de prevención de colonización con el fin de limitar los reservorios y posteriores fuentes de infección.

Existe predominio de aislamientos relacionados con el clon chileno. Sin embargo, se encontró circulación de clones SARM-AC relacionados con USA 300 en el medio hospitalario y que se han identificado como circulantes en la comunidad, causando enfermedades graves tales como fasciitis y neumonía necrosante (8,10).

Se evidencia la circulación cruzada de SARM entre servicios del mismo hospital y, posiblemente, entre hospitales por la constante movilidad de los pacientes en la red de instituciones hospitalarias. Estos hallazgos plantean la necesidad de generar estrategias de prevención y control de la diseminación de SARM y SARM-AC de forma institucional y en red.

Dadas las diferencias epidemiológicas de cada institución hospitalaria y los diversos clones de SARM y SARM-AC reportados hasta el momento en nuestro país con sus características propias de virulencia, es necesario ampliar en nuestro medio los estudios epidemiológico-moleculares de los patrones de colonización e infección, para prevenir la diseminación de este microorganismo y orientar medidas costo-efectivas de control.

Agradecimientos

A Enfermería UCI Adultos del Hospital El Tunal E.S.E. y a la División de Investigaciones de la Universidad El Bosque por la financiación de este trabajo. A Bibiana Chavarro, Carolina Arenas y Cecilia Pérez por el soporte técnico.

Conflictos de intereses

Declaramos que la investigación a partir de la cual se originó este artículo no tiene ningún tipo de conflicto de interés.

Financiación

Universidad El Bosque y Hospital El Tunal E.S.E.

Referencias

1. **Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:505-20.
2. **Grundmann H, Aires-De-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E.** Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public health threat. *Lancet.* 2006;368:874-85.
3. **Nicola Z, Francis J, Nuermberger E, Bishai W.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:275-86.
4. **Álvarez C, Cortés J, Arango A, Correa C, Leal A, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá.** Resistencia antimicrobiana en unidades de cuidado intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003. *Rev Salud Pública.* 2006;8(Supl.1):86-101.
5. **De Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A.** Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:428.
6. **Boyle-Vavra S, Daum R.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest.* 2007;87:3-9.
7. **Voyich J, Otto M, Mathema B, Braughton K, Whitney A, Welty D, et al.** Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis.* 2006;194:1761.
8. **Álvarez C, Barrientes O, Leal A, Contreras G, Barrero L, Rincón S, et al.** Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:2000-1.
9. **Arias C, Rincón S, Chowdhury S, Martínez E, Coronel W, Reyes J, et al.** MRSA USA300 clone and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*: a United States.—Colombian connection? *N Eng J Med.* 2008;359:2177-9.
10. **Álvarez C, Yomayusa N, Leal A, Moreno J, Ibáñez M, Méndez-Álvarez S, et al.** Hospital-onset infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) in Colombia. *Am J Infec Control.* 2010;38:315-8.
11. **Corbella X, Domínguez M, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, et al.** *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:351-7.
12. **Wallin T, Gene H, Frazee B.** Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26:431-55.
13. **Huang S, Platt R.** Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis.* 2003;36:281-5.
14. **Miller L, Diep B.** Colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:752-60.
15. **Fridkin S, Hageman J, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med.* 2005;352:1436-44.
16. **Ledell K, Muto C, Jarvis W, Farr B.** SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:639-41.
17. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infection. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-40.

18. **Martineau F, Francois J, Picarda I, Paul H, Roy M, Michel G, et al.** Trial. Multiplex PCR assays for the detection of clinically relevant antibiotic resistance genes in *Staphylococci* isolated from patients infected after cardiac surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:527-34.
19. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Fifteenth Informational Supplement. Vol. 25. M100-S14. Wayne, PA.: CLSI; 2008.
20. **Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho M, Berquó L, Ferreira F, Soares R, et al.** First report of infection with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1985-8.
21. **Oliveira D, De Lencastre H.** Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2155-61.
22. **Milheirico C, Oliveira D, De Lencastre H.** Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome mec type IV in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCCmec IV multiplex'. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:42-8.
23. **Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al.** Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:457-62.
24. **Tenover F, Arbeit R, Goering R, Mickelsen P, Murray B, Persing D, et al.** Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2233-9.
25. **Talbot T.** Two studies feed the debate on active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococci* carriage: to screen or not to screen? *J Infect Dis.* 2007;195:314-7.
26. **Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R, Álvarez C, Bavestrello L, Gotuzzo E, et al.** Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:304-8.
27. **Weber S, Huang S, Oriola S, Huskins W, Noskin GA, Harriman K, et al.** Legislative mandates for use of activesurveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Am J Infect Control.* 2007;35:73-85.
28. **Coello R, Jiménez J, García M, Arroyo P, Minguez D, Fernández C, et al.** Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:74-81.
29. **Gorwitz R, Kruszon-Moran D, McAllister S, McQuillan G, McDougal L, Fosheim GE, et al.** Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis.* 2008;197:1226-34.
30. **Londoño J, Ortiz G, Gaviria A.** Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, 2004. *Infectio.* 2006;10:160-6.
31. **Davis K, Stewart J, Crouch H, Flórez CE, Hospenthal DR.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39:776-82.
32. **Samad A, Banerjee D, Carbarns N, Ghosh S.** Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. *J Hosp Infect.* 2002;51:43-6.
33. **Niven D, Laupland K, Gregson D, Church D.** The *S. aureus* Screening Initiative Group. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal colonization and influence on outcome in the critically ill. *J Crit Care.* 2009;24:583-9.
34. **Garrouste-Orgeas M, Timsit J, Kallel H, Ben Ali A, Dumay M, Paoli B, et al.** Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:687-92.
35. **Salgado C, Farr B, Calfee D.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis.* 2003;36:131-9.
36. **Robicsek A, Beaumont J, Peterson L.** Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2009;48:910-3.
37. **Gomes A, Sanches I, Aires De Sousa M, Castañeda E, de Lencastre H.** Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombian hospitals: dominance of a single unique multidrug-resistant clone. *Microb Drug Resist.* 2001;7:23-32.
38. **Safdar N, Bradley E.** The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med.* 2008;121:310-5.
39. **Tseng C, Kyme P, Low J, Rocha M, Alsabeh R, Miller L, et al.** *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin contributes to inflammation and muscle tissue injury. *PLoS One.* 2009;27:e6387.
40. **Hongo I, Baba T, Oishi K, Morimoto Y, Ito T, Hiramatsu K.** Phenol-soluble modulín alpha 3 enhances the human neutrophil lysis mediated by Pantón-Valentine leukocidin. *J Infect Dis.* 2009;200:715-23.