

Evaluación del tratamiento de erradicación de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes de portadores asintomáticos.

Alan Ytzeen Martínez Castellanos¹, Mayra Nelly Quezada Cuellar¹,
Quetzali Deyanira Álvarez Guzmán², Mariel Idalid Domínguez Zepahua¹,
Maria Leticia Acosta Monreal¹, Lilia Esperanza Fragoso Morales¹

¹Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas,

² Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona No. 1,
San Luis Potosí SLP, México

RESUMEN

Los *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) son microorganismos resistentes a una amplia gama de antibióticos beta lactámicos, que producen infecciones, en pacientes ambulatorios y hospitalizados, asociadas con el carácter de portador nasofaríngeo e incrementando la morbi-mortalidad en áreas críticas de atención a la salud, como cuidados intensivos y hemodiálisis.

El objetivo es evaluar a un año la aplicación de un tratamiento a base de rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol para erradicar el carácter de portador nasofaríngeo de SAMR en pacientes de la unidad de hemodiálisis del HGZ-N°1 del IMSS. 2006-2008.

Es un estudio descriptivo, en cuanto a edad, sexo y enfermedad concomitante de pacientes portadores de estafilococos resistentes a la meticilina. Analítico en cuanto a la erradicación a corto y largo plazo del carácter de portador de esos microorganismos.

En la evaluación a largo plazo, de la totalidad de pacientes que ingresaron con SAMR, la portación se erradicó en un 100% ⁽¹⁶⁾, $p < 0.05$. De aquellos en los que se aisló inicialmente estafilococos coagulasa negativos meticilino resistentes (ECNMR) ⁽⁵⁷⁾, se observó la erradicación a largo plazo en un 85.96% ⁽⁴⁹⁾ ($p < 0.001$). En este estudio se logró erradicar a largo plazo el carácter de portador de SAMR mediante la aplicación de un tratamiento profiláctico a base de rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol, en cuanto a los ECN, se abatió el número de portadores de cepas meticilino resistentes en un alto porcentaje, con resultados estadísticamente significativos para ambos.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, diálisis, evaluación.

ABSTRACT

Is it possible to eradicate long-term MRSA of a hemodialysis service?

The MRSA are resistant microorganisms to a wide range of beta-lactam antibiotics, which produce infections in outpatients and hospitalized, associated with the character of nasopharyngeal carrier and increasing morbidity and mortality in critical areas of health-care, such as intensive care and hemodialysis. The objective is to assess long-term implementation of a treatment to eradicate the character of nasopharyngeal carrier of MRSA in hemodialysis unit patients of HGZ-No 1 of IMSS. 2006-2008.

It is a descriptive study on age, sex and concomitant disease of patients with methicillin-resistant staphylococcus. Analytical on the eradication short and long-term nature of these microorganisms.

In the long-term assessment of all patients admitted with MRSA, the bearing was eradicated in 100% ⁽¹⁶⁾, $p < 0.05$. Of those that MRCNS were originally isolated ⁽⁵⁷⁾, the long-term eradication was 85.96% ⁽⁴⁹⁾ ($p < 0.001$).

In this study long-term bearing of MRSA was eradicated by applying a prophylactic rifampin and trimethoprim / sulfamethoxazole based treatment, on the CNS carriers of methicillin-resistant, the number of strains decreased on a high percentage, with statistically significant results for both.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, diálisis, evaluation.

INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) es un microorganismo portador del gen *mecA*, el cual codifica para proteínas fijadoras de penicilina de baja afinidad o PBP2a. Las primeras cepas de SAMR se describieron a principios de los años 60 pero no fue hasta fines de la década de los 70 cuando comenzó a incrementar su importancia como agente causal de infecciones nosocomiales.

La Organización Mundial de la Salud estimó, que la tasa de prevalencia mundial de resistencia nosocomial de *Staphylococcus aureus* a todas las penicilinas y cefalosporinas, en el periodo 2000-2003 fue de 0-70%, por lo que, dada la distribución de este microorganismo en el mundo, se ha considerado esta resistencia como un problema de salud prioritario⁽¹⁾. Estudios realizados alrededor del mundo en épocas recientes denotan la amplia distribución del SAMR y su importancia como agente causal de infecciones diversas. Así, alrededor del 3.5% de algunas poblaciones de Asia presentan colonización nasal con SAMR y en EUA la proporción incrementó del dos al 35% en el periodo de 1975 a 1996, además se estimó, para 2002, que 2.2 millones de personas estaban colonizados. Por otra parte, en Europa se reporta una mortalidad de hasta 21.8% en los pacientes diagnosticados con HA-SAMR.^(2,3,4)

Estos microorganismos pueden originar epidemias hospitalarias, causantes de hasta el 50% de las infecciones nosocomiales. Los pacientes más susceptibles a ser colonizados y desarrollar una infección por SAMR son aquellos que reciben terapias parenterales intravenosas, lo cual incluye diabéticos insulino-dependientes, aquellos en hemodiálisis, etc.^(5,6)

En el caso de los pacientes en hemodiálisis la infección por estos microorganismos se asocia fuertemente a la portación de cepas de reconocida resistencia a la meticilina. En estos casos el tratamiento de erradicación con rifampicina ha sido considerado el más eficaz, pese a la resistencia potencial que puede desarrollarse, además otros tratamientos como, quinolonas y clindamicina son buenas opciones profilácticas así como el uso de mupirocina tópica que puede presentar un 20 al 77% de recaídas.^(7,8,9)

En el área de hemodiálisis del Hospital General de Zona No 1 con Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social, se atienden aproximadamente a 100 pacientes distribuidos en 10 dializadores. Este

hacinamiento, las enfermedades concomitantes, los accesos vasculares, así como el carácter de portador de cepas de alta virulencia y patrones extensos de resistencia, son factores que contribuyen a incrementar el riesgo de infección en estos pacientes, en los que se ha demostrado la participación de *Staphylococcus* en el 70.89% de las muestras de secreción de herida, hemocultivos y puntas de catéter, con un 71.42% de meticilino resistencia^(10,11,12)

Por lo que llevar a cabo acciones de erradicación por medio de un tratamiento antimicrobiano, es una acción que permitirá prevenir la distribución del patógeno dentro de esta área crítica de atención y disminuirá el riesgo de complicaciones que pongan en peligro la vida de estos pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar a un año la aplicación de un tratamiento a base de rifampicina y trimetoprim sulfametoxazol para erradicar el carácter de portador nasofaríngeo de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente en pacientes de la unidad de hemodiálisis del HGZ-N°1 del IMSS. 2006-2008

Metodología

Estudio descriptivo, en cuanto a las características demográficas edad y sexo, así como enfermedad concomitante de pacientes portadores de estafilococos resistentes a la meticilina. Analítico en cuanto a la erradicación a corto y largo plazo del carácter de portador de esos microorganismos.

Se incluyeron a los pacientes que asistieron para su atención a la unidad de hemodiálisis del HGZ 1, IMSS durante los meses de estudio, que aceptaron participar en el, y que fueron portadores estafilococos meticilino resistentes. Se excluyeron a los pacientes cuya atención fue transitoria en la unidad, los pacientes de los que no se encontraron sus expedientes y aquellos en que no fue posible el seguimiento a la evaluación final.

La muestra, fueron los pacientes que asistieron para su atención al Hospital General de Zona No 1 del IMSS en San Luis Potosí, en la unidad de hemodiálisis.

Se incluyeron a los pacientes que recibían tratamiento en la unidad de hemodiálisis y que aceptaron participar en este estudio.

Las muestras provenientes de los hisopados nasofaríngeos de los pacientes se les aislaron las colonias de *staphylococcus aureus* y *staphylococcus* sp. (coagulasa negativos) a los cuales se les practicó la prueba de resistencia a la oxacilina por el método de Kirby-Bauer en caja.

A los pacientes portadores de estafilococos resistentes a oxacilina se prescribió un tratamiento con Rifampicina y Trimetropin-Sulfametoxazol.

Un mes después de haber terminado el tratamiento (corto plazo), se recolectaron nuevamente los especímenes nasofaríngeos para determinar la erradicación del carácter de portador de los SAMR, lo cual se repitió un año después (a largo plazo).

El estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la institución y se contó con el consentimiento informado de las pacientes. Se analizaron con estadística descriptiva los resultados de las pruebas de susceptibilidad a oxacilina, las características demográficas, edad y sexo, así como enfermedades concomitantes y la característica del paciente de haber completado su tratamiento o no. El análisis del impacto del tratamiento se llevó a cabo con χ^2 o Prueba exacta de Fisher, en los programas MICROSOFT®EXCEL® 2003 y EPI INFO® 2007.

Resultados

La población estudiada durante el periodo agosto 2006 a mayo de 2008 incluyó a 113 pacientes. Los que participaron en la etapa de detección del carácter de portador de estafilococos meticilino-resistentes y aplicación del tratamiento antimicrobiano fueron 99. Un mes después del tratamiento se realizó la evaluación, a corto plazo, de la intervención, y un año después se evaluó el impacto a largo plazo. En esta última etapa habían cambiado de modalidad o muerto 44 pacientes e ingresado 14. Los pacientes atendidos en la unidad de hemodiálisis presentaron una edad promedio de 48.06 años (DS 19.97), con predominio del sexo femenino en un 53.10 %, de las cuales, el 45.45% (25) tenía 64 años o más, y en el caso de los hombres, el 45.09% (23) tenía 54 años o más, como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes atendidos en el área de hemodiálisis del HGZ No.1 San Luís Potosí 2006-2008

Sexo	n	%
F	60	53,1
M	53	46,9
Total General	113	100
Grupo de Edad		
19 años o menos	13	11,5
20 a 24	6	5,31
25 a 29	4	3,54
30 a 34	8	7,08
35 a 39	6	5,31
40 a 44	2	1,77
45 a 49	10	8,85
50 a 54	13	11,15
55 a 59	8	7,08
60 a 64	15	13,27
65 a 69	5	4,42
70 a 74	6	5,32
75 a 79	6	5,32
80 años y mas	4	3,54
Sin dato	7	6,19
Total	113	100

La enfermedad concomitante más frecuente fue la Diabetes con un 34.51% (39); seguida de hipertensión 18.58% (21) e hipoplasia 14.16% (16). De las personas con diabetes, el 69.23% eran mujeres (27), en cuanto a hipertensión un 57.14% eran hombres (12), así como el 56.25% (9) de los pacientes con hipoplasia.⁽¹³⁾ Ver tabla 2

Tabla 2. Enfermedades concomitantes y características de tratamiento de los pacientes atendidos en el área de hemodiálisis del HGZ No.1 San Luis Potosí 2006-2008

Enfermedad Concomitante	n	%
Diabetes	39	34,51
Hipertensión	21	18,58
Hipoplasia	16	14,16
Riñones Poliquísticos	4	3,54
Glomerulonefritis	3	2,65
Hipotensión	2	1,78
Infección	2	1,78
Cardiopatía	1	0,88
Otras	25	22,12
Total General	113	100
Tratamiento		
Completo	57	50,44
Incompleto	3	2,66
No Aplica	53	46,9
Total	113	100

Los pacientes que portaron estafilococos meticilino resistentes fueron el 16.16% (16) y los portadores de ECNMR fueron el 57.57%. Se erradicó el carácter de portador en un 81.25% global (13), $p < 0.001$

En 57 pacientes se aisló ECNMR de los cuales, 48 completaron el esquema terapéutico, al término de este, la erradicación fue de un 66.67% (32), $p < 0.001$.

Dos pacientes con tratamiento completo fueron colonizados con SAMR (4.16%). El 12.5% (2) no completaron el tratamiento, por lo que continuaron como portadores, además de uno que permaneció como portador de SAMR a pesar de haber completado el tratamiento (6.25%)⁽¹⁴⁾ Ver tabla 3

Tabla 3. Reducción del carácter de portador de *S. aureus* meticilino-resistentes (SAMR) y estafilococos coagulasa-negativos meticilino-resistentes (ECNMR). Pacientes del área de hemodiálisis HGZ No.1 San Luis Potosí 2006-2008.

Estafilococos meticilino- resistentes	1ra etapa Detección	2da etapa Evaluación Corto Plazo	% Reducción	3ra etapa Evaluación Largo Plazo	% Reducción
SAMR	16	3	81.25 ($p < 0.001$)	0	100 ($p < 0.05$)
ECNMR	48	16	66.67 ($p < 0.001$)	8	16.67 ($p < 0.001$)

¹⁵Disponible en la página de los Centres for Disease Control And Prevention <http://www.cdc.gov/>

En la evaluación a largo plazo, de la totalidad de pacientes que ingresaron con SAMR, la portación se erradicó en un 100% (16), a pesar de que tres pacientes continuaron mostrando carácter de portador a corto plazo. $p < 0.05$, como se muestra en la tabla 3.

De aquellos en los que se aisló inicialmente ECNMR (57), se observó la erradicación a largo plazo en un 85.96% (49) ($p < 0.001$), y 8.77% (5) fueron colonizados con SAMR.⁽¹⁵⁾

Discusión

Se practicaron pruebas de detección de estafilococos meticilino-resistentes a los 99 pacientes iniciales, los que portaron SAMR fueron el 16.16% (16) dato inferior al 63% reportado por los CDC hasta 2004, además se identificaron a 57 (57.57%) portadores de ECNMR.

En este estudio se logró erradicar a largo plazo el carácter de portador de SAMR mediante la aplicación de un tratamiento profiláctico a base de rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol, en cuanto a los ECN, se abatió el número de portadores de cepas meticilino resistentes en un alto porcentaje, con resultados estadísticamente significativos para ambos, de la siguiente manera: De los 16 portadores de SAMR que fueron detectados en la fase inicial se logró la erradicación en un 81.25% (13), $p < 0.001$, mayor que hasta el 75% reportado por Sopena Galindo para una población española en 1994. Por lo que se considera que el tratamiento con rifampicina y asociada con otro antibiótico como el trimetoprim/sulfametoxazol es una alternativa profiláctica para la erradicación del carácter de portador de estos microorganismos, como lo refieren Chow JW y Yu VL en 1989.

Se observó la resistencia secundaria a rifampicina de una cepa de SAMR, posterior al tratamiento en la evaluación a corto plazo, de la misma manera que lo reportado por Yu V L, Goetz A M, en 1986. Por esto, no se recomienda el uso permanente de los mismos antibióticos profilácticos en el área de hemodiálisis, por tiempo prolongado, que pueda conducir a nuevos patrones de resistencia.

En la evaluación a largo plazo se observó la erradicación del 100% de SAMR y un 85.96% de ECNMR ($p < 0.001$), sin embargo no se cuenta con referencias para comparar los resultados de estos datos.

Estos resultados proporcionan una opción, para evitar la infección vertical, por cepas de alta virulencia y patrones de multiresistencia de *Staphylococcus au-*

reus meticilino resistentes, que se asocian a elevada morbi-mortalidad. Además, abatiendo el carácter de portador de ECNMR, disminuye el riesgo de contaminación y pérdida de la funcionalidad del acceso vascular. Además este tipo de intervención contribuye a evitar la diseminación de los estafilococos meticilino resistentes al interior de la Unidad de Hemodiálisis y por extensión al resto del hospital.

Sin embargo al término de la evaluación a largo plazo, los pacientes de nuevo ingreso presentaron un 35.71% de portación de SAMR, lo que ofrece la oportunidad de realizar la detección al ingreso y llevar a cabo medidas profilácticas alternas, como es el uso de jabones desinfectantes para estos pacientes.

Bibliografía

- 1- Organización Mundial De La Salud, Perspectivas Políticas De La OMS Sobre Medicamentos, La contención de la Resistencia a los antimicrobianos; Ginebra; WHO; 2005 (WHO/PSM/2005.1).
- 2- Po-Liang L, Lien-Chun C, Chien-Fang P, Yi-Hsiung C, Tyen-Po C, Ling M. Risk Factors and Molecular Analysis of Community Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage. *J Clin Microbiol.* 2005 Jan; 43 (1): 132-139.
- 3- Mainous III A G, Hueston W J, Everett C J, Diaz V A. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. *Ann Fam Med* 2006 MAR 2; (4) : 132 - 137
- 4- Delaney JA, Schneider-Lindner V, Brassard P, Suissa S. Mortality after infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) diagnosed in the community. *BMC Medicine* 2008; 6 (2): doi:10.1186/1741-7015-6-2.
- 5- Echevarría- Zarate J, Iglesias Quilca D, Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. *Rev. Med. Hered* 2003; 14 (4) : 203.
- 6- Jaime A. Bustos-Martínez, Aída Hamdan-Partida, Marcia Gutiérrez-Cárdenas. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Revista Biomédica* 2006; 17:287-305.
- 7- Chow J W, Yu V L. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. *Archives of Internal Medicine* 1989; 194(6): 1258-1262
- 8- Yu V L, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J. *S. aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. *N. Engl. J. Med* 1986; 315:91-96.
- 9- Boelaert J R, DeSmedt RA, De Baere Y A, Godard C A, Matthys E G, Schurgers M L, Daneels R F, Gordts B Z., Van Landuyt HW. The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *S. aureus* infections in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; 4:278-281

- 10- Ramírez-Vázquez G. Importancia del Diagnóstico Microbiológico en el tratamiento de pacientes con patología infecciosa sometidos a procedimientos de hemodiálisis. Tesis de licenciatura Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP presentada en examen profesional en junio 2007
- 11- Francis A W, Bisno L. Infections Associated with Indwelling Medical Devices. 3a ed. Washington: ASM Press; 2000. 345-365.
- 12- Selvery LA, Whitby M, Johnson B. Nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: Is it any worse than nosocomial methicillin sensitive Staphylococcus aureus bacteremia? Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 645-648.
- 13- Durán-Varela BR, Rivera-Chavira B, Franco-Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Salud Pública de México; 2001; 43 (3) 233-236
- 14- Sopena Galindo N. Evolución de un brote epidémico por Staphylococcus Aureus resistente a la meticilina (SARM). Tesis doctoral dirigida por Miquel Sabrià Leal. Universitat Autònoma de Barcelona 2002. 44-69

Recibido en forma original: 26 de Julio de 2008

En su forma corregido: 15 de Agosto de 2008

Aceptación final: 02 de septiembre

Dr. Alan Ytzeen Martínez Castellanos

Hospital General de Zona N° 1

San Luis Potosí SLP- México