

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Carrera de Medicina**



**Frecuencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en estudiantes de medicina de la UNAN León Marzo-Junio 2016.**

**Autores:**

- ✓ **Br. Mildred Sabrina Mendoza Blandón**
- ✓ **Br. Jorge Isaac Ubeda Moreno**

**Tutor: Dra. Mercedes Cáceres. (MD, MSc, PhD)**

**¡A la libertad por la Universidad!**



## **DEDICATORIA:**

Dedicamos este trabajo investigativo, obra de esfuerzo, paciencia e inspiración a:

**A DIOS Todopoderoso**, por no desampararnos nunca, guiarnos y proporcionarnos la sabiduría, la fuerza y paciencia necesarias para no decaer en los momentos difíciles.

**A nuestros maestros**, especialmente a nuestra tutora Dra. Mercedes Cáceres, por brindarnos su apoyo incondicional, ser luz y guía en nuestra preparación. Su tenacidad y lucha insaciable han hecho de ellos el gran ejemplo a seguir.

**A nuestros Padres**, por comprendernos durante todas las etapas de nuestra vida y por demostrarnos que con esfuerzo, dedicación y disciplina se pueden alcanzar todas las metas propuestas. Gracias padres por su sacrificio hemos llegado hasta donde estamos

---



## **AGRADECIMIENTO:**

Agradecemos principalmente a Dios por darnos la vida y la sabiduría para llevar a cabo esta investigación, por ser nuestro apoyo, nuestra luz y nuestra fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarnos una vida llena de experiencia y aprendizaje.

A nuestra tutora Dra. Mercedes Cáceres por guiarnos, apoyarnos incondicionalmente y darnos las pautas a seguir a lo largo de este trabajo y orientarnos con bases científicas durante todo este periodo.

Agradecemos a nuestros padres y familiares por brindarnos el apoyo incondicional, moral, espiritual y económico para poder cumplir con nuestras metas.

---



## OPINIÓN DEL TUTOR

Después del descubrimiento de la Penicilina por Alexander Fleming, el mundo vió con asombro como las bacterias se volvían resistentes a la maravillosa Penicilina que vino a salvar tantas vidas. *S. aureus*, bacteria que forma parte de la flora normal fue uno de los primeros en mostrar resistencia a la penicilina. En los últimos 60 años, *S. aureus* ha evolucionado de forma ininterrumpida a la resistencia, coincidiendo con la introducción de los distintos antibióticos. La introducción de la meticilina en 1960 supuso un gran avance en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. Sin embargo, tan sólo un año después se describieron cepas de *S. aureus* resistentes la meticilina (SARM), que tenían una proteína fijadora de penicilina (penicillin-binding protein, PBP) supernumeraria (PBP2a) con menor afinidad por los betalactámicos. Esta resistencia, está codificada por el gen *mecA* cromosómico. Las primeras cepas de SARM que se describieron eran sólo resistentes a los antibióticos betalactámicos y se presentaron de forma esporádica en los hospitales. Sin embargo, a finales de los años sesenta aparecieron cepas multirresistentes, que se diseminaron ampliamente y causaron brotes nosocomiales en numerosos países. Este patrón de resistencia a múltiples antibióticos es lo que caracteriza a los SARM (*S. aureus* resistente a la meticilina) o MARSA (*S. aureus* resistente a meticilina-aminoglucósidos) que conocemos en la actualidad.

SARM se presenta habitualmente en el ámbito hospitalario causando brotes nosocomiales o, con menos frecuencia, de forma esporádica. Una vez que SARM es introducido en un hospital, se establece un reservorio del mismo, formado por los pacientes colonizados e infectados, el personal sanitario y los objetos del entorno. Los pacientes constituyen el principal reservorio del SARM, aunque sólo un tercio de los casos se detecta por los cultivos sistemáticos.

El personal del hospital suele colonizarse de forma transitoria en las manos fosas nasales. Las infecciones por SARM en este colectivo son poco frecuentes, aunque se han descrito formas cutáneas con factores locales predisponentes, lo más importante de esta condición es la posibilidad de transmisión a los pacientes.

Los estudiantes de la carrera de medicina de la UNAN-León, no son considerados trabadores de la salud, sin embargo son recursos humanos que tienen contacto directo con los pacientes y representan un riesgo para ellos y para los pacientes.

El presente estudio es de gran importancia por cuanto ofrece información de gran relevancia para ejecutar medidas de control en el HEODRA.

***Dra. Mercedes Cáceres MSc. PhD***

---



### Abreviaturas

- ADN**- Ácido desoxirribonucleico  
**BMR**- Bacterias multirresistentes  
**Ca<sup>2+</sup>**- Calcio  
**CDC**- Centro para el control y prevención de enfermedades  
**CPH II** - Complejo principal de histocompatibilidad de clase II  
**E. coli**- Escherichia coli  
**ECDC**- Centro para el control y prevención de enfermedades de Europa  
**HEODRA**- Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello  
**HlgA**- Hemolisina g A  
**IgG**- Inmunoglobulina  
**K<sup>+</sup>** - Potasio  
**LukF-PV** - Toxina leucocidina P-V  
**MIC**- minimum inhibitory concentration.  
**MSCRAMM**- Componentes microbianos de superficie que reconocen moléculas adhesivas  
**Na<sup>+</sup>** - Sodio  
**NaCl**- Cloruro de sodio  
**NHSN**- Red Nacional de Seguridad Sanitaria  
**Nm**- Nanómetros  
**NNIS**- Sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales  
**OMS**- Organización mundial de la salud  
**PBP**- Proteína fijadora a penicilina  
**PMN**- Polimorfonucleares de la matriz  
**P-V**- Leucocidina de Pantón-Valentine  
**S. aureus**- *Staphylococcus aureus*  
**SARM**- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
**SCCmec** - Staphylococcal cassette chromosome mec  
**SST**- Shock tóxico  
**SPEE** - Síndrome de la piel escaldada estafilocócica  
**TSST-1**- Toxina-1 del síndrome del shock tóxico  
**VISA**- vancomycin intermediate *S. aureus*.  
**VRSA**- vancomycin-resistant *S. aureus*.
-



## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la frecuencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) y el patrón de resistencia antimicrobiano de las cepas aisladas en estudiantes de medicina de la UNAN- León. Marzo-Junio 2016.

**Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, transversal, durante el período de Marzo a Junio de 2016. Se tomaron muestras de ambas fosas nasales de los participantes, usando el mismo hisopo de algodón. A las muestras se les realizó cultivo y antibiograma mediante el método Kirby Bauer, utilizando los antimicrobianos: Oxacilina, Cefoxitin, Vancomicina, Trimetoprim Sulfa, Ciprofloxacina, Clindamicina y Eritromicina. Cada participante firmó un consentimiento informado con anterioridad a la toma de la muestra.

**Resultados.** En el estudio participaron 139 estudiantes de medicina, de los cuales 48 eran de sexto año, 45 de quinto año y 46 de cuarto año. La frecuencia de portadores nasales de SARM fue de 25.9. Con respecto al perfil de resistencia de las cepas SARM todas las cepas fueron sensibles a vancomicina. El porcentaje de resistencia a eritromicina fue el más alto, seguido del de clindamicina.

**Conclusiones.** Los hallazgos del presente estudio advierten sobre la circulación de una cifra considerable de cepas de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) portadoras del gen *mecA* que codifica la resistencia a metilina, entre estudiantes de medicina de la UNAN – León, principalmente de sexto año; asimismo, aporta información de relevante en relación al perfil de resistencia a los antimicrobianos de las cepas SARM.

## PALABRAS CLAVES

Farmacorresistencia bacteriana; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* resistente a metilina; Estudiantes de medicina; Nicaragua.

---



## INDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u> .....	1
ANTECEDENTES .....	3
JUSTIFICACIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	7
Objetivo general .....	7
Objetivos específicos.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> .....	25
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	36
RECOMENDACIONES.....	37
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u> .....	38
<u>ANEXOS</u> .....	44

---



## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública de gran magnitud, ya que en la actualidad se enfrenta un creciente aumento de la resistencia a múltiples antibióticos en bacterias potencialmente patógenas, lo que supone una importante amenaza para la salud pública. Las infecciones producidas por bacterias multirresistentes a antibióticos (BMR) son más difíciles de tratar, generan una demora en el inicio de un tratamiento antibiótico eficaz y, como consecuencia presentan una peor evolución; lo que origina un gran impacto en la salud y economía de las personas, o instituciones de salud, determinando el incremento de indicadores como mortalidad, morbilidad y costo hospitalario. <sup>(1-2)</sup>

Las infecciones de origen bacteriano son comunes en procesos infecciosos y una limitante en ello es el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Entre las bacterias que más pronto lo desarrollan están: *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Staphylococcus aureus*. Este último constituye parte de la flora transitoria de la piel y las mucosas de personas sanas, aunque a su vez se considera el agente patógeno causante del aumento de la morbimortalidad producto de infecciones nosocomiales a nivel mundial. <sup>(3-4)</sup>

El *S. aureus* mostró resistencia a la penicilina muy rápidamente, luego de que esta fuera introducida. <sup>(5)</sup> Posteriormente a la meticilina, antibiótico semisintético resistente a penicilinasas, por lo cual se le nombró *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) <sup>(6)</sup> La difusión de estas bacterias de forma hospitalaria ocurrió rápidamente y para el año noventa se había extendido a todos los hospitales del mundo. <sup>(7)</sup>

Los mecanismos de resistencia bacteriana de *S. aureus* a los betalactámicos, en particular para meticilina, consisten en una variación en el gen *mecA*. Lo que altera la estructura de su proteína fijadora a penicilina (PBP2a). Esto trae como resultado que a la meticilina se le imposibilite adherirse al sitio donde ejerce la acción de bloquear la enzima transpeptidasa (importante para síntesis de la pared bacteriana). <sup>(8)</sup>

El *S. aureus* es parte de la flora transitoria de la piel y fosas nasales. A su vez es considerado un importante patógeno implicado en diferentes procesos infecciosos con una alta morbimortalidad <sup>(9)</sup>. Según un informe reciente del centro para el control y prevención de enfermedades de Europa (ECDC, por sus siglas en inglés) <sup>(10)</sup>, es el segundo patógeno bacteriano en infección nosocomial tras *E. coli*, con un 15,9% de los casos; afecta especialmente pacientes hospitalizados, y alcanza mayor significancia cuando es resistente a meticilina, así como la presencia de portadores de este agente patógeno. <sup>(11)</sup>



Ha sido ampliamente estudiada la importancia para el portador nasal de SARM y esto adquiere mayor significancia cuando el portador tiene relación o contacto con personas susceptibles, así como también, puede considerarse una fuente importante para la autoinfección.<sup>(12)</sup>

Debido a la relación entre colonización de personal sanitario e infección nosocomial por *S. aureus*, se han realizado estudios de portación nasal entre el personal sanitario.<sup>(13,14)</sup> Sin embargo, en Nicaragua no se han realizado estudios en los estudiantes de medicina, los cuales son parte del colectivo sanitario y pueden jugar un papel importante en la transmisión intrahospitalaria de *S. aureus*.<sup>(15,16)</sup>

Por lo tanto en este trabajo se abordará el problema que ocasiona la presencia de portadores nasales de SARM en estudiantes de Medicina que acuden al Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA). Ya que es necesario contar con el monitoreo de SARM y el patrón de resistencia; Con base a los resultados obtenidos, se desarrollaran estrategias que permitan controlar la diseminación de este microorganismo.



## ANTECEDENTES

Según el centro para el control y prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) El *S. aureus* es la segunda causa a nivel mundial más común de infecciones reportados a la Red Nacional de Seguridad Sanitaria. (NHSN). La resistencia a meticilina en este microorganismo se identificó por primera vez en el año 1960 en pacientes hospitalizados. Se considera que el 49-65% de las infecciones intrahospitalarias por *S. aureus* son causadas por bacterias resistentes a meticilina. <sup>(10,17)</sup>

Se han realizado estudios de colonización nasal entre el personal sanitario, sin embargo, la mayoría de estudios no tienen en cuenta a los estudiantes de medicina, los cuales son parte del personal de salud y pueden estar implicados en la transmisión intrahospitalaria de *S. aureus*. <sup>(18)</sup>

En Colombia se investigó la prevalencia de SARM en estudiantes de medicina y se registró una prevalencia de 27.8% de un total de 72 estudiantes que resultaron portadores nasales de *S. aureus*, esta tasa se encuentra por debajo de la tasa descrita para la población general en Estados Unidos (33%). No obstante se determinó que los estudiantes de medicina deben ser incluidos en programas hospitalarios sobre control de infecciones. <sup>(19,20)</sup>

Estudios como el realizado en estudiantes de medicina en un hospital de Madrid, España. Mostró que el estado de portador nasal por *S. aureus* es frecuente en la comunidad estudiantil, (39%) encontrando SARM (2.1%) se observó que uno de los factores de riesgo más importantes para la transmisión de este microorganismo es la deficiencia sobre la práctica de los 5 momentos del lavado de manos que la OMS recomienda. <sup>(21)</sup>

Zakai S. Estudió la prevalencia de SARM en estudiantes de medicina en Jeddah, Arabia Saudí. De un total de 150 estudiantes de sexto año e internado, encontró que 38 eran portadores nasales de *S. aureus* y 10 de estos resultaron portadores de SARM resultando una prevalencia de 6.7%. Se agregaron 32 muestras de estudiantes de tercer año, considerándose éste como grupo control, donde no se encontró SARM. La ausencia de este microorganismo en dicho grupo indicó que este agente es adquirido durante las prácticas clínicas. <sup>(22)</sup>



En Nicaragua se realizó el primer estudio sobre portadores nasales de SARM en trabajadores de la salud en el año 2010 en hospitales de diferentes departamentos. Encontrando una frecuencia de portadores nasales de este agente patógeno de: 9,6% en León, 11,6% en Chinandega y 6,7% en Managua. Se destacó que a pesar de las condiciones higiénicas y sanitarias deficientes de los servicios de salud del país, la frecuencia es similar a la de países que cuentan con un sistema de salud capaz aplicar medidas de control más eficaces, también se destacaron dos factores que pueden alterar los resultados, fue el no haber incluido el antecedente de uso previo de antibióticos y hospitalizaciones previas de los participantes. <sup>(23)</sup>



## JUSTIFICACIÓN

Mediante estudios se ha logrado demostrar que el estado de portador de SARM, tanto en personal de salud como en pacientes, constituye un importante factor de riesgo, para el desarrollo de infecciones por este agente; Siendo el portador nasal con una tasa que varía de 0 -59 %, uno de los principales reservorios para la diseminación de este microorganismo. <sup>(24)</sup>

En este trabajo se determinará la frecuencia de portadores nasales de SARM y patrón de resistencia antimicrobiana, en estudiantes de Medicina de la UNAN-León que asisten al HEODRA, en donde existe una gran rotación de estudiantes por ser un hospital escuela, donde se llevan a cabo diversos cursos de pre y posgrado para personal médico.

Aunque existen algunos estudios realizados en otros países en estudiantes de medicina, esta información se desconoce en nuestro medio; y su estudio es importante, ya que los estudiantes interactúan con pacientes, lo que constituye un factor de riesgo potencial para ambos, por esto es necesario conocer la frecuencia de estudiantes portadores nasales de este agente, que aunque no son parte del personal de salud tienen la misma oportunidad de adquirirlo.

El control de la diseminación de SARM, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad, es en la actualidad una prioridad mundial de salud pública. La detección rápida de la colonización o infección por SARM es un elemento clave en los programas de control de la infección nosocomial. <sup>(25)</sup>

De esta manera, conociendo la situación se puede contribuir al conocimiento de la bacteria y motivar a las personas a tomar medidas de prevención, lo que beneficiará tanto a población en general como a personal médico. A su vez se beneficiará a los estudiantes ya que comprenderán mejor la importancia de las medidas de asepsia y antisepsia antes y después de interactuar con cada paciente, y a sensibilizarse sobre el riesgo de la transmisión del SARM.

Así mismo se lograría una mejora en las condiciones de salud de la población, ya que es indispensable que se cuente con recursos humanos y servicios de salud pública de calidad, que sean efectivos y seguros, y respondan a las expectativas de la población. Será de utilidad para que diferentes organizaciones nacionales e internacionales y autores claves establezcan prioridades y compromisos, y apliquen medidas para disminuir riesgos y abordar esta emergencia teniendo un enfoque multifactorial, sentando las bases para la realización de estudios posteriores que beneficien a nuestra población



### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La frecuencia de portación nasal de SARM varía de un país a otro, se ha informado cifras desde 0% hasta 59%, así mismo son considerados como la principal fuente para la diseminación de este microorganismo, especialmente en los Centros Hospitalarios en donde la transmisión de la bacteria del personal de salud a los pacientes y viceversa tiene un papel significativo en la génesis de infecciones por este agente. La frecuencia de portadores nasales entre el personal de salud en hospitales de diferentes partes del mundo van desde 4,6 a 5,1%. Estudios realizados en estudiantes de medicina en distintos países refieren una colonización del 36,7% (1,7% SARM) en Estados Unidos, 39,3% (2,1 %SARM) en España, 40,8% (2,4% SARM) en Brasil, 23,1% (9,4% SARM) en China. <sup>(18, 26, 27, 28)</sup>

La tasa de infección por SARM ha aumentado durante las dos últimas décadas, El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos (NNIS), reportó un incremento del 40%; adicionalmente se reporta que la mortalidad en personas que presentan bacteriemia por este agente se encuentran entre 15–60%. <sup>(29, 30)</sup>

Por lo tanto el estado de portador de SARM representan un problema creciente en el ámbito mundial, ya que las cifras progresivas que se reportan son preocupante, debido a que este agente patógeno es uno de los más importantes como causa de infecciones nosocomiales y del consecuente aumento de la morbimortalidad producto de las mismas. Así que es fundamental la realización de investigaciones para contar con el monitoreo de SARM circulantes entre los estudiantes por ser de los más vulnerables, debido a que acuden diariamente a prácticas clínicas al HEODRA y sumado a esto que no existe un estudio en Nicaragua, y de esta manera poder indagar a profundidad sobre esta epidemia, Por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de portadores nasales de SARM en estudiantes de medicina de la UNAN León?



### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la frecuencia de portadores nasales de SARM y el patrón de resistencia antimicrobiano de las cepas aisladas en estudiantes de medicina de la UNAN- León, Marzo-Junio 2016.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1- Determinar el porcentaje de estudiantes de medicina de cuarto, quinto y sexto año colonizados por *S. aureus*.
- 2- Identificar los portadores nasales de SARM entre los estudiantes participantes en el estudio.
- 3- Estudiar el patrón de resistencia de SARM aislados de estudiantes de medicina portadores nasales frente a otros antibióticos.



## MARCO TEÓRICO

### 1. Historia

El *S. aureus* o estafilococo dorado identificado por primera vez en 1880 por el cirujano Alexander Ogston,<sup>(31)</sup> es considerado uno de los patógenos de mayor importancia, ya que dependiendo de la toxigenicidad de la cepa, la puerta de entrada del microorganismo y el estado inmune del huésped, obtiene la capacidad de producir desde infecciones superficiales de la piel hasta infecciones severas e invasivas asociadas a su vez con una alta mortalidad.<sup>(32)</sup>

Pocos años después de la introducción de la penicilina en 1942, aparecieron cepas de *S. aureus* resistentes a la misma, con una frecuencia de más del 90%. Posteriormente en 1960 se introduce la meticilina, antibiótico semisintético resistente a penicilinasas, y luego de dos años fue descrito el primer aislamiento de SARM. Alrededor de los años noventa las infecciones por este microorganismo se extienden a todos los hospitales del mundo.<sup>(33, 34)</sup>

El mecanismo que le concede resistencia a meticilina, consiste en una variación genética que ha generado este agente, la cual se encuentra codificada en el gen *mecA*, de esta manera se altera la estructura de su PBP2a, lo que trae como resultado que a la meticilina se le imposibilite adherirse al sitio donde ejerce la acción de bloquear la enzima transpeptidasa (importante para síntesis de la pared bacteriana).<sup>(8, 35)</sup>

Este mecanismo le proporciona al SARM, una resistencia determinante contra penicilinas semisintéticas (Meticilina y Oxacilina) y cefalosporinas de primera y segunda generación, indicadas para su respectivo manejo. Además vuelve ineficaz a todos los betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de tercera, cuarta generación y los Carbapenems (Imipenem, Meropenem). La resistencia proporcionada por el gen se extiende a otras familias de antibióticos como quinolonas y lincosamidas, lo que limita ampliamente las opciones terapéuticas.<sup>(36)</sup>

Se considera que el principal reservorio del *S. aureus* son las fosas nasales, reconocidas actualmente como una fuente potencial de infección y factor de riesgo elevado para subsecuentes infecciones invasivas. La virulencia del microorganismo sumada al incremento, desde 1960, de infecciones nosocomiales producidas por SARM limitan las opciones terapéuticas, aumentan la estancia hospitalaria y generan una alta tasa de mortalidad, con el consecuente incremento en los costos para el sistema de salud.<sup>(37)</sup>



## 2. Características microbiológicas

*S. aureus* pertenece al género *Staphylococcus*, de la familia Micrococcaceae.

### 2.1 Morfología:

**Estructura microscópica:** Son cocos grampositivos, catalasa positivos, inmóviles y no formadores de esporas que se agrupan usualmente formando racimos, pero tanto en muestras clínicas como en medios de cultivos líquidos se pueden observar como células individuales, en pares, en cadenas cortas de tres o cuatro elementos o como pequeños acúmulos; fermentan manitol lo que la diferencia del resto de especies.

Son bacterias redondeadas con diámetros de 0.5 a 1.7  $\mu\text{m}$  que tienden a dividirse en diferentes planos y a no separarse por completo después de la división celular. Los constituyentes de la pared celular hacen que estas bacterias sean grampositivas. Su pared es importante ya que le da rigidez y es el sitio de acción de algunos antibióticos, y muchos de sus componentes sirven como mecanismo de adherencia o tienen actividad patogénica. <sup>(38)</sup>

**Estructura macroscópica:** Son gérmenes aerobios y anaerobios facultativos de crecimiento rápido y forman colonias cuyo color varía desde el dorado hasta el blanco, pasando por el crema y otros colores intermedios, debido a la producción de carotenoides durante su crecimiento, esto ayuda a la diferenciación de las especies. Los estafilococos son gérmenes poco exigentes en relación a los nutrientes que requieren en los medios de cultivo; crecen bien a altas concentraciones de cloruro de sodio (NaCl). <sup>(38, 39)</sup>

### 2.1 Hábitat natural:

Se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza ya que son capaces de resistir ambientes muy secos y otros factores ambientales adversos. Suelen convivir con algunos seres vivos y sus sitios predilectos son la piel y las mucosas; pueden permanecer por largo tiempo como flora comensal en la piel, glándulas mamarias y en la mayoría de las superficies mucosas de la nariz, boca y todo el tracto digestivo, la vagina y la uretra.

Por lo general tienen una relación simbiótica benigna con su huésped, pero si se altera la piel o mucosa se presenta un desequilibrio en esta relación pudiendo penetrar, proliferar o producir toxinas; los implantes de material extraño dentro del organismo humano son particularmente susceptibles a colonizarse o infectarse por *S. aureus*. <sup>(38, 39)</sup>



### 3. Fisiología y estructura

#### 3.1 Componentes de la estructura

##### 3.1.1 Cápsula y capa de polisacárido extracelular

La capa más externa de la pared celular se recubre de una cápsula de polisacárido. Se han identificado once serotipos capsulares de *S. aureus*, y la mayoría de las infecciones se asocian a los serotipos 5 y 7. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas de gran grosor y colonias de aspecto mucoso. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN).<sup>(40)</sup>

La mayor parte de los estafilococos producen una biopelícula hidrosoluble laxa (capa de polisacárido extracelular) formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que depende de factores genéticos y de las condiciones de crecimiento. Esta sustancia extracelular une las bacterias a tejidos y cuerpos extraños como: catéteres, injertos, prótesis valvulares/articulares y derivaciones; esta propiedad es particularmente importante para su supervivencia.<sup>(40, 41)</sup>

##### 3.1.2 Peptidoglucano

Representa la mitad de la pared celular en peso, está formado por capas de cadenas de glucanos construidas con 10 o 12 subunidades alternantes de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de oligopéptidos están unidas a las subunidades de ácido N-acetilmurámico y se entrecruzan por medio de puentes peptídicos. Por ejemplo, las cadenas de glucanos de *S. aureus* se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina unidos a L-lisina en una cadena oligopeptídica y a la D-alanina en la cadena adyacente.

Las numerosas capas entrecruzadas, le confiere una mayor rigidez a la pared celular. Posee una actividad de tipo endotoxina, ya que estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la formación de interleucina-1 por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos PMN (proceso que origina la formación de abscesos).<sup>(42)</sup>



### 3.1.3 Ácidos teicoicos

Son destacados componentes de la pared celular, representan entre un 30% y un 50% de su peso seco. Son polímeros fosfatados específicos de especie que se unen de manera covalente a residuos de ácido N-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o a través de una unión lipofílica a la membrana citoplásmica (ácidos lipoteicoicos). El ácido teicoico de ribitol con residuos de N-acetilglucosamina («polisacárido A») está presente en *S. aureus*.

Media la unión de los estafilococos a las superficies mucosas a través de su unión específica a la fibronectina. Aunque son poco inmunogénicos, estimulan una respuesta humoral específica cuando se encuentran unidos al peptidoglucano. Se ha vigilado esta respuesta humoral con el fin de detectar la enfermedad estafilocócica sistémica. <sup>(43)</sup>

### 3.1.4 Proteína A

La superficie de la mayoría de las cepas de *S. aureus* está recubierta de proteína A, la cual se une a la capa de peptidoglucano o a la membrana citoplásmica y tiene afinidad de unión especial el receptor Fc de las inmunoglobulinas IgG1; IgG2 e IgG4, lo que previene de forma eficaz la eliminación inmunitaria del microorganismo mediado por anticuerpos.

La proteína A extracelular se puede unir a los anticuerpos, formando inmunocomplejos con el consiguiente consumo de complemento. Además, la detección de la proteína A puede utilizarse en pruebas específicas de identificación de *S. aureus*. <sup>(40, 43)</sup>

### 3.1.5 Coagulasas y otras proteínas adhesinas de superficie

La mayoría de las superficies externas de *S. aureus* contienen un factor de agregación (coagulasa ligada), proteína que constituye un destacado factor de virulencia, ya que se une al fibrinógeno y lo convierte en fibrina insoluble, lo que hace que los estafilococos se agreguen o formen grupos. La detección de esta proteína constituye la prueba principal de identificación de *S. aureus*. <sup>(40, 44)</sup>

Existen otras proteínas de superficie denominadas proteínas MSCRAMM (componentes microbianos de superficie que reconocen moléculas adhesivas de la matriz), las cuales son importantes para la adherencia a las proteínas de la matriz del anfitrión, que a su vez se unen a los tejidos del mismo (ej. fibronectina, fibrinógeno, elastina, colágeno). <sup>(44)</sup>



### 3.1.6 Membrana citoplásmica

Está compuesta por un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de hidratos de carbono. Actúa como barrera osmótica para la célula y proporciona una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias. <sup>(45)</sup>

### 3.2 Toxinas estafilocócicas

*S. aureus* produce una gran cantidad de factores de virulencia, entre los que figuran cinco toxinas citolíticas (que dañan la membrana), (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina de Panton-Valentine [LukF-PV]), dos toxinas exfoliativas (A y B), ocho enterotoxinas (A - E, G - I) y la toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1). <sup>(40,45)</sup>

Las toxinas citolíticas se han descrito también como hemolisinas, aunque no constituye un nombre adecuado debido a que las actividades de las cuatro primeras toxinas no se restringen únicamente a los hematíes y la LukF-PV es incapaz de lisar estas células.

Las citotoxinas pueden provocar la lisis de los neutrófilos, lo que da lugar a la liberación de las enzimas lisosomales que posteriormente dañan los tejidos circundantes.

La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y TSST-1 pertenecen polipéptidos conocidos como superantígenos. Estas toxinas se unen en los macrófagos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (CPH II), interaccionan con la subunidad b de los receptores específicos de los linfocitos T y originan una proliferación inespecífica de estos y la liberación de citocinas, las cuales provocan daño tisular ulterior. <sup>(46)</sup>

#### 3.2.1 Toxina alfa ( $\alpha$ )

Puede estar codificada tanto en el cromosoma bacteriano como en un plásmido, es un polipéptido de 33.000 D producido por la mayoría de las cepas de *S. aureus*. Altera el músculo liso de los vasos sanguíneos y es tóxica para muchas células, como hematíes, leucocitos, hepatocitos y plaquetas.

Se integra en regiones hidrofóbicas de la membrana de la célula del huésped y forma poros de 1 a 2 nm. El rápido flujo de salida de  $K^+$  y de entrada de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  y otras moléculas pequeñas conduce a aumento de volumen por osmosis y a lisis. Se cree que la toxina  $\alpha$  es un mediador importante del daño tisular en la enfermedad estafilocócica. <sup>(40,46)</sup>



### 3.2.2 Toxina beta ( $\beta$ )

También llamada esfingomielinasa C, es una proteína termolábil de 3 5.000 D producida por la mayoría de *S. aureus*. Presenta especificidad para la esfingomielina y la lisofosfatidilcolina; es tóxica para diversas células como los hematíes, fibroblastos, leucocitos y macrófagos.

Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana en las células susceptibles, y la lisis es proporcional a la concentración de esfingomielina expuesta en la superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina. No se ha demostrado aún su función, aunque se presume que junto con la toxina  $\alpha$  son responsables de la destrucción tisular y formación de los abscesos. <sup>(40,46)</sup>

### 3.2.3 Toxina delta ( $\delta$ )

Es un polipéptido de 3000 D producido por casi todas las cepas de *S. aureus*. Posee un amplio espectro de actividad citolítica, afecta a los hematíes, muchas otras células y las estructuras de las membranas intracelulares. Esta toxicidad de membrana relativamente inespecífica concuerda con la noción que afirma que la toxina actúa como un surfactante que altera las membranas celulares mediante una acción de tipo detergente. <sup>(40,46)</sup>

### 3.2.4 Toxina gamma ( $\gamma$ ) y LukF-PV

La toxina gamma ( $\gamma$ ) que es fabricada por la mayoría de las cepas de *S. aureus* y la LukF-PV elaborada por <5% de cepas, son toxinas formadas por dos componentes que constan de dos cadenas de polipéptidos: el componente S (proteínas de elución lenta) y el componente F (proteínas de elución rápida).

Se han identificado tres proteínas S (HlgA [hemolisina g A], HlgC, LukS-PV) y dos proteínas F (HlgB, LukF-PV). Las bacterias que producen ambas toxinas codifican todas estas proteínas y podrían producir seis toxinas distintas. Estas seis toxinas pueden lisar los neutrófilos y los macrófagos, y la actividad hemolítica más intensa se asocia a HlgA/HlgB, HlgC/HlgB y HlgA/LukF-PV.

La toxina leucocidina P-V (LukS-PV/LukF-PV) es leucotóxica, pero carece de actividad hemolítica. La lisis celular provocada por estas toxinas está mediada por la formación de poros con aumento de la permeabilidad a los cationes y la inestabilidad osmótica. <sup>(40,46)</sup>



### 3.2.5 Toxinas exfoliativas

La producción varía en función de la distribución geográfica, pero generalmente se encuentra en menos de un 5% y 10%. Se conocen dos formas distintas toxinas exfoliativas A y B (ETA y ETB), ambas pueden producir enfermedad. ETA es termoestable y codificada por un gen cromosómico, mientras que ETB es termolábil y mediada por un plásmido. <sup>(47)</sup>

Estudios ultraestructurales han demostrado que la exposición a toxinas (serina proteasas) produce separación de puentes intracelulares (desmosomas) en el estrato granuloso de la epidermis, pero se ignora el mecanismo preciso. No se asocian a procesos de citólisis ni inflamación, por lo que en la capa de la epidermis afectada no están presentes estafilococos ni leucocitos. Después de la exposición a la toxina, se desarrollan anticuerpos neutralizantes protectores, que llevan a la resolución del proceso tóxico. <sup>(47)</sup>

El síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SPEE), es un espectro de enfermedades mediado por estas toxinas; se caracteriza por dermatitis exfoliativa y se observa fundamentalmente en niños pequeños. Ello podría deberse al hecho que ETA y ETB se unen a los glucolípidos del tipo GM4, los cuales se encuentran en la epidermis de los neonatos susceptibles, pero no en la de los niños mayores o los adultos. <sup>(40,47)</sup>

### 3.2.6 Enterotoxinas

Existen ocho tipos (A-E; G-I) y tres subtipos de enterotoxinas C. Son estables a 100 °C durante 30 minutos y resistentes a hidrólisis de enzimas gástricas y yeyunales. Por ello, cuando un alimento se ha contaminado por estafilococo productor de enterotoxina y producen las toxinas, el hecho de volver a calentar la comida o la exposición a los ácidos gástricos carecen de capacidad protectora frente a la acción de estos compuestos.

Son producidas por una proporción del 30 al 50% de cepas de *S. aureus*. La enterotoxina A es la toxina que se asocia con mayor frecuencia a enfermedad. Las C y D se encuentran en los productos lácteos contaminados, y B produce colitis pseudomembranosa estafilocócica.

Son superantígenos capaces de inducir activación inespecífica de los linfocitos T y la liberación de citocinas. Los cambios histológicos característicos observados en el estómago y el yeyuno consisten en la infiltración de neutrófilos en el epitelio y la lámina propia subyacente, con pérdida de las células en borde de cepillo del yeyuno. <sup>(40, 41, 47)</sup>



### 3.2.7 Toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1)

Antes conocida como exotoxina pirogénica C y enterotoxina F, es termoestable y resistente a la proteólisis de 22.000 D y codificada por un gen cromosómico. El 90% de las cepas de *S. aureus* causantes del síndrome del shock tóxico (SST) asociado a la menstruación y la mitad de las cepas causantes de otras formas de SST producen TSST-1. Sólo el 15% de las cepas restantes fabrica esta toxina.

La expresión in vitro de TSST-1 exige una alta concentración de oxígeno y pH neutro, esto podría deberse a la prevalencia baja del SST comparada con las infecciones de herida (situación en la que el ambiente del absceso es relativamente anaerobio y ácido). La enterotoxina B y rara vez la C, originan la mitad de casos de SST no asociados a la menstruación.

TSST-1 es un superantígeno que estimula la liberación de citocinas y provoca extravasación de células endoteliales, mientras que a altas concentraciones tiene efecto citotóxico en las células. La capacidad de TSST-1 para atravesar las barreras mucosas, incluso cuando la infección está localizada en la vagina o la herida, provoca los efectos sistémicos del SST. La muerte de las pacientes aquejadas de SST se produce como consecuencia de un shock hipovolémico que origina insuficiencia multiorgánica. <sup>(40,41,47)</sup>

### 3.3 Enzimas estafilocócicas

Las cepas de *S. aureus* poseen dos formas de coagulasa: ligada y libre, la que se une a la pared del estafilococo puede convertir directamente el fibrinógeno en fibrina insoluble para forzar la agregación. La libre logra el mismo resultado al reaccionar con un factor del plasma (una globulina) para originar una estafilotrombina, factor semejante a la trombina. Este cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina insoluble. <sup>(40,41)</sup>

El papel de la coagulasa en la patogenia es especulativo, pero puede provocar la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso, de forma que la infección quede localizada y los microorganismos estén protegidos de la fagocitosis. <sup>(44)</sup>

#### 3.3.1 Catalasa

Todos los estafilococos la producen, catalizan la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. El peróxido de hidrógeno se puede acumular durante el metabolismo bacteriano o con posterioridad a la fagocitosis. <sup>(40,41)</sup>



### **3.3.2 Hialuronidasa**

Más del 90% de las cepas *S. aureus* es capaz de producir esta enzima. Hidroliza los ácidos hialurónicos, los mucopolisacáridos, ácidos que se encuentran en la matriz acelular del tejido conectivo. Favorece la diseminación de *S. aureus* en los tejidos. <sup>(40,41)</sup>

### **3.3.3 Fibrinolisisina**

Conocida también como estafilocinasa; es fabricada por la mayoría de cepas de *S. aureus*, puede disolver los coágulos de fibrina. La estafilocinasa es diferente de las enzimas fibrinolíticas producidas por los estreptococos. <sup>(40,41)</sup>

### **3.3.4 Lipasas**

Todas las cepas de *S. aureus* producen diferentes lipasas, estas enzimas hidrolizan los lípidos, función esencial para garantizar la supervivencia de los estafilococos en zonas sebáceas del organismo. Se cree que la presencia de estas es necesaria para que los estafilococos puedan invadir los tejidos cutáneos y subcutáneos, y para el desarrollo de infecciones cutáneas superficiales (ej. forúnculos, carbunco). <sup>(40,41)</sup>

### **3.3.5 Nucleasa**

La nucleasa termoestable es un marcador de *S. aureus*. Pero se desconoce la función de esta enzima en la patogenia de la infección. <sup>(40)</sup>

### **3.3.6 Penicilinasas**

Más del 90% de los estafilococos aislados eran sensibles a la penicilina en 1941, el año en que el antibiótico se usó por primera vez. Los microorganismos desarrollaron con rapidez resistencia a la penicilina por su producción de penicilinasas (3-lactamasas). La amplia distribución de esta enzima se aseguró por la presencia en plásmidos transmisibles. <sup>(40,47)</sup>



### 3.4 Resumen de los principales factores de virulencia del *S. aureus*

*S. aureus* posee la dotación más completa y potente para producir la enfermedad. Sus principales mecanismos se muestran en las siguientes tablas:

COMPONENTES DE LA ESTRUCTURA	
Factores de virulencia	Efectos biológicos
<b>Cápsula</b>	Inhíbe la quimiotaxis y la fagocitosis; inhíbe la proliferación de las células mononucleares; facilita la adherencia a los cuerpos extraños
<b>Peptidoglucano</b>	Proporciona estabilidad osmótica; estimula la producción de pirógenos endógenos (actividad de tipo endotoxina) ; quimioatrayente leucocitario (formación de abscesos); inhíbe la fagocitosis
<b>Ácido teicoico</b>	Regula la concentración catiónica de la membrana celular; se une a la fibronectina
<b>Proteína A</b>	Inhíbe la eliminación mediada por anticuerpos al unirse a los receptores Fe de IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> e IgG <sub>4</sub> ; quimioatrayente leucocitario; anticomplemento
<b>Membrana citoplasmática</b>	Barrera osmótica; regula el transporte hacia el interior y el exterior de la célula; localización de enzimas biosintéticas y respiratorias
<b>Adhesinas</b>	Proteínas de superficie que favorece el anclaje a la célula huésped.

**Tabla 1:** Factores de virulencia de *S. aureus* (Componentes de la estructura)

TOXINAS	
Factores de virulencia	Efectos biológicos
<b>Citotoxinas (<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>, <math>\delta</math>) y leucocidina</b>	Tóxicas para muchas células, incluyendo leucocitos, eritrocitos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos
<b>Toxinas exfoliativas (ETA, ETB)</b>	Proteasas séricas que rompen los puentes intercelulares del estrato granuloso de la epidermis. Toxina del síndrome de “piel escaldada”
<b>Enterotoxinas (A-E, G.I)</b>	Superantígenos (estimulan la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citocinas); estimulan la liberación de mediadores inflamatorios en los mastocitos, aumentando el peristaltismo intestinal y la pérdida de líquidos, así como la aparición de náuseas y vómitos.
<b>Síndrome del shock tóxico toxina-1</b>	Superantígeno (estimula la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citocinas); produce la extravasación o la destrucción celular de células endoteliales

**Tabla 2:** Factores de virulencia de *S. aureus* (Toxinas)

<b>ENZIMAS</b>	
<b>Factores de virulencia</b>	<b>Efectos biológicos</b>
<b>Coagulasa</b>	Convierte el fibrinógeno en fibrina formando una capa protectora
<b>Catalasa</b>	Cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno
<b>Hialuronidasa</b>	Hidroliza los ácidos hialurónicos en el tejido conectivo, facilitando la diseminación de los estafilococos en los tejidos
<b>Fibrinolisisina</b>	Disuelve los coágulos de fibrina
<b>Lipasas</b>	Hidroliza los lípidos, permite colonizar nuevas áreas de la piel
<b>Nucleasas</b>	Hidroliza el ADN, es un factor de difusión
<b>Penicilasa</b>	Hidroliza las penicilinas

**Tabla 3:** Factores de virulencia de *S. aureus* (Enzimas)

#### **4. Clasificación de las clases de resistencia**

##### **4.1 Producción de $\beta$ -lactamasa:**

Es frecuente, está sujeta a control por plásmido y hace que los microorganismos sean resistentes a muchas penicilinas (penicilina G, ampicilina, ticarcilina, piperacilina y fármacos afines). Los plásmidos son transmitidos mediante transducción y tal vez mediante conjugación. <sup>(41,48)</sup>

##### **4.2 Resistencia a la nafcilina (y a metilicina y oxacilina):**

Es independiente de la producción de  $\beta$  lactamasa. Está codificada y regulada por una serie de genes que se encuentran en una región del cromosoma denominada el casete cromosómico estafilocócico mec (SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec). Específicamente, el gen mecA en este locus codifica a la PBP2a de baja afinidad, es la que interviene en la resistencia.



Existen diferentes tipos de SCCmec. Los tipo I, II y III se relacionan con infecciones intrahospitalarias y pueden contener genes que codifican la resistencia también a otros Antimicrobianos, el tipo IV se ha observado principalmente en las cepas de SARM. <sup>(41,49)</sup>

#### **4.3 *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina** O “VISA” (vancomycin intermediate *S. aureus*).

En Estados Unidos, *S. aureus* se considera:

- ✓ Susceptibles a la vancomicina: Si la concentración inhibidora mínima (MIC, minimum inhibitory concentration) es  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$
- ✓ Susceptibilidad intermedia: Si la MIC es de 4 a 8  $\mu\text{g/ml}$ .
- ✓ Resistentes: Si la MIC es  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$ .

El mecanismo de la resistencia se relaciona con un incremento en la síntesis de pared celular y alteraciones de la misma y no se debe a los genes van que se encuentran en los enterococos. Las cepas de *S. aureus* de susceptibilidad intermedia a la vancomicina por lo general son resistentes a la nafcilina pero susceptibles a las oxazolidinonas y a quinupristina/dalfopristina. <sup>(41, 50)</sup>

#### **4.4 *S. aureus* resistente a la vancomicina** (VRSA, vancomycin-resistant *S. aureus*):

Desde 2002, se aislaron varias cepas en pacientes estadounidenses. Las cuales contenían el gen de la resistencia a la vancomicina *vanA* de los enterococos y el gen de resistencia a la nafcilina *mecA*. La resistencia de *S. aureus* a la vancomicina constituye un problema importante en todo el mundo. <sup>(41,50)</sup>

#### **4.5 La resistencia mediada por plásmido**

A tetraciclinas, eritromicina, aminoglucósidos y otros fármacos. <sup>(41)</sup>

#### **4.6 La “tolerancia”**

Implica que los estafilococos son inhibidos por un fármaco pero no destruidos por el mismo; es decir, hay una gran diferencia entre las concentraciones mínimas inhibitoras y las concentraciones mínimas letales de un antimicrobiano. La tolerancia puede atribuirse a la falta de activación de enzimas autolíticas en la pared celular. Los pacientes con endocarditis causada por un *S. aureus* tolerante pueden tener una evolución clínica prolongada en comparación con los pacientes que tienen endocarditis causada por un *S. aureus* completamente susceptible. <sup>(41,50)</sup>



## **5. Implicaciones clínicas**

Producen dos tipos de enfermedades en los seres humanos:

- I. Las lesiones supurativas o piógenas que usualmente comienzan localizadas pero tienden a producir lesiones a distancia y que pueden extenderse hasta llegar a generalizarse
- II. Las enfermedades no supurativas causadas por toxinas como: intoxicación alimentaria o el síndrome de choque tóxico, que se atribuye únicamente a la ingestión de la enterotoxina preelaborada. <sup>(51)</sup>

*S. aureus* requiere un daño a la piel o mucosas para poder ganar acceso a los tejidos, donde se instalan con más facilidad cuando hay un cuerpo extraño. Para que se instale es necesaria la acción del ácido teicoico, se adhiere a la fibronectina de la membrana de células epiteliales. La penetración a tejidos debe ser precedida por ruptura de las barreras protectoras naturales (piel y mucosas) por trauma, excoiación, maceración o enfermedades previas y es necesario que exista otra adherencia entre proteínas específicas del *S. aureus* y estructuras o proteínas correspondientes en las membranas celulares del tejido. <sup>(51)</sup>

## **6. Anatomía patológica**

Los estafilococos son miembros de la microflora normal de la piel humana y del sistema respiratorio y digestivo. De 20 a 59% de los seres humanos son portadores nasales de *S. aureus*. También se detectan con regularidad en ropa y otros fómites en ambientes humanos.

La capacidad patógena de una cepa de *S. aureus* es el efecto combinado de factores extracelulares y toxinas junto con las propiedades invasivas de la cepa. En un extremo de la gama de la enfermedad está la intoxicación alimentaria estafilocócica; en el otro extremo están la bacteriemia estafilocócica y los abscesos diseminados en todos los órganos. <sup>(41, 51)</sup>

El prototipo de una lesión estafilocócica es el furúnculo u otro absceso circunscrito. Grupos de *S. aureus* establecidos en un folículo piloso producen necrosis del tejido (factor dermonecrótico). Se produce coagulasa y coagula la fibrina alrededor de la lesión y dentro de los linfáticos, lo que da por resultado la formación de una pared que limita el proceso y es reforzada por acumulación de células inflamatorias y, más tarde, de tejido fibroso.



En el centro de la lesión, ocurre la licuefacción del tejido necrótico (intensificada por la hipersensibilidad tardía) y el absceso “apunta” hacia la dirección de menos resistencia. Después del drenaje del centro líquido de tejido necrótico la cavidad se llena lentamente con tejido de granulación y después hay cicatrización.

La supuración focal (absceso) es característica de la infección estafilocócica. Desde cualquier punto, los microorganismos pueden diseminarse a través de los linfáticos y la circulación sanguínea a otras partes del organismo. La supuración dentro de las venas, asociada a la trombosis, es una característica frecuente de tal diseminación.

En la osteomielitis, el centro primario del crecimiento de *S. aureus* suele ser un vaso sanguíneo terminal de la metafisis de un hueso largo, lo que desencadena necrosis del hueso y supuración crónica. *S. aureus* puede ser causa de neumonía, meningitis, empiema, endocarditis o septicemia con formación de pus en cualquier órgano.

Los estafilococos también causan enfermedad mediante la elaboración de toxinas, sin una infección invasiva manifiesta. La exfoliación ampollosa, el síndrome de epidermólisis estafilocócica aguda, es causada por la producción de toxinas exfoliativas. El síndrome de choque tóxico se relaciona con TSST-1. <sup>(41, 51)</sup>

## **7. Manifestaciones clínicas**

Una infección estafilocócica circunscrita aparece como una lesión, producto de la infección del folículo piloso o absceso, hay una reacción inflamatoria intensa, circunscrita y dolorosa que supura del centro y que cicatriza con rapidez cuando se drena el pus. La pared de fibrina y las células alrededor del centro del absceso tienden a evitar la diseminación de los microorganismos.

La infección por *S. aureus* también se debe a la contaminación directa de una herida, por ejemplo, infección de una herida posoperatoria después de un traumatismo (osteomielitis crónica subsiguiente a una fractura abierta, meningitis consecutiva a una fractura del cráneo).

Si *S. aureus* se disemina y sobreviene bacteriemia, es posible que se presente endocarditis, osteomielitis hematógena aguda, meningitis o infección pulmonar. Los cuadros clínicos se parecen a los observados en otras infecciones del torrente sanguíneo. La localización secundaria en un órgano o sistema se acompaña de signos y síntomas de disfunción orgánica y supuración focal intensa. <sup>(41)</sup>



La intoxicación alimentaria debida a enterotoxina estafilocócica se caracteriza por un periodo de incubación breve (1 a 8 h), náusea y vómito intenso, así como diarrea y una rápida convalecencia. No hay fiebre.

El SST se manifiesta por la instauración brusca de fiebre alta, vómito, diarrea, mialgias, un exantema escarlatiniforme e hipotensión con insuficiencia cardiaca y renal en los casos más graves. A menudo ocurre en los primeros cinco días después del inicio de la menstruación en mujeres jóvenes que utilizan tampones, pero también ocurre en niños o en varones con heridas infectadas por estafilococos.

El síndrome puede experimentar recidiva. *S. aureus* relacionado con el SST puede encontrarse en la vagina, en tampones, en heridas o en otras infecciones circunscritas, o en la faringe, pero prácticamente nunca en la circulación sanguínea. <sup>(41, 51)</sup>

## **8. Pruebas diagnósticas de laboratorio**

### **8.1 Muestras**

El pus de la superficie, sangre, aspirado traqueal o líquido cefalorraquídeo para cultivo, dependiendo de la ubicación del proceso infeccioso, son muestras apropiadas para análisis.

### **8.2 Frotis**

Los estafilococos característicos aparecen como cocos grampositivos en racimos en frotis de pus o de esputo teñidos con la técnica de Gram. No es posible distinguir microorganismos saprófitos como el *Streptococcus epidermidis* de los patógenos (*S. aureus*) en los frotis.

### **8.3 Cultivo**

Las muestras sembradas en placas de agar sangre originan colonias características en un término de 18 h a una temperatura de 37°C, pero es posible que no haya hemólisis ni producción de pigmentos hasta varios días después y son óptimos a temperatura ambiente.

*S. aureus* fermenta manitol. Las muestras contaminadas con una microflora mixta pueden cultivarse en medios que contienen NaCl al 7.5%; la sal inhibe la mayor parte de la demás microflora normal pero no *S. aureus*. El agar de sal y manitol o los medios cromógenos disponibles se utilizan para detectar portadores nasales de *S. aureus* y pacientes con fibrosis quística. <sup>(41,51)</sup>



#### 8.4 Prueba de la catalasa

Se utiliza para detectar la presencia de enzimas citocromo oxidasa. Se coloca una gota de una solución de peróxido de hidrógeno al 3% en un portaobjetos y se aplica una pequeña cantidad del crecimiento bacteriano en la solución. La formación de burbujas (liberación de oxígeno) indica una prueba positiva. <sup>(41)</sup>

#### 8.5 Prueba de la coagulasa

El plasma de conejo (o humano) citratado diluido 1:5 se mezcla con un volumen igual de caldo de cultivo o del cultivo proveniente de colonias crecidas en agar y se incuba a una temperatura de 37°C. Se incluye como control un tubo de ensayo con plasma mezclado con caldo estéril. Si se forman coágulos en un lapso de 1 a 4 h, la prueba es positiva. Los estafilococos productores de coagulasa se consideran patógenos para el ser humano. <sup>(41)</sup>

#### 8.6 Pruebas de susceptibilidad

Las pruebas de susceptibilidad mediante microdilución en caldo o de difusión en disco deben realizarse en forma sistemática en cepas de estafilococos de infecciones clínicamente relevantes. La resistencia a la penicilina G puede pronosticarse por una prueba positiva para lactamasa  $\beta$ ; aproximadamente 90% de las cepas de *S. aureus* produce lactamasa  $\beta$ .

La resistencia a la nafcilina (y oxacilina y meticilina) ocurre en casi 65% de las cepas de *S. aureus* y en aproximadamente 75% de las cepas de *S. epidermidis*. La resistencia a la nafcilina se correlaciona con la presencia de *mecA*, el gen que codifica una PBP2a que no es afectado por estos fármacos.

El gen puede detectarse utilizando la reacción en cadena de la polimerasa. A través un método fenotípico como la detección en placa de agar con oxacilina. Los estafilococos que crecen en agar de Mueller-Hinton que contiene NaCl al 4% y 6  $\mu\text{g/ml}$  de oxacilina suelen ser positivos para *mecA* y resistentes a nafcilina. <sup>(41, 51)</sup>



### **8.7 Pruebas serológicas y de tipificación**

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones por *S. aureus* tienen escasa utilidad práctica. Los patrones de susceptibilidad a antibióticos son útiles para el rastreo de las infecciones por *S. aureus* y para determinar si múltiples cepas de *S. epidermidis* de hemocultivos representan bacteriemia debida a la misma cepa, sembrada por un nido de infección. Se han utilizado técnicas de tipificación molecular para documentar la diseminación de clones de *S. aureus* que producen enfermedad epidémica. La electroforesis en gel de campo pulsado y la tipificación de secuencia multilocus son muy discriminatorias. (41, 51)



## MATERIAL Y METODOS

### ▪ **Tipo de estudio:**

El diseño epidemiológico corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal sobre la frecuencia de portadores nasales SARM y el patrón de resistencia antimicrobiano de los SARM aislados en estudiantes de medicina de la UNAN León, durante el período de Marzo a Junio de 2016.

### ▪ **Área de estudio:**

El área donde se realizó el estudio fue el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA), el cual es un hospital de atención secundaria que atiende a una población objetivo de 310,030 habitantes aproximadamente del departamento de León, y a su vez asisten estudiantes del área de la salud de las carreras de Medicina, Bioanálisis, Enfermería, Psicología de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-León.

### ▪ **Población de estudio:**

La población de estudio estuvo constituida por los estudiantes de cuarto, quinto y sexto año de la carrera de medicina de la UNAN-León siendo; que realizan sus prácticas clínicas en el HEODRA, siendo en total 507 estudiantes.

### ▪ **Muestra y Muestreo:**

Se calculó el tamaño muestra utilizando el programa estadístico EPI INFO versión 7, donde se asumió una prevalencia del 27% con nivel de confianza del 95%, con margen de error del 5%, dando como resultado que la muestra debería ser de 139 estudiantes, esta fue aleatoria y estratificada según la proporción que corresponde a cada uno de los años; de los cuales el 33.1% correspondieron a estudiantes de 4to año, 32.4% a estudiantes de 5to año y 34.5% estudiantes de 6to año.

Se procedió a seleccionar a los participantes a través de números aleatorios a partir de las listas de cada año; en el caso de estudiantes que no deseaban participar, se consideraron como rechazo, mismos que se anotaron en una hoja de control donde quedo explícito la explicación que dio el invitado por su rechazo, y se recurrió nuevamente a realizar la selección aleatoria para elegir otro participante



▪ **Criterios de exclusión:**

- Estudiante de medicina que durante el periodo de estudio cursaba con un proceso infeccioso
- Estudiante de medicina que había utilizado antibióticos 15 días previo al estudio
- Estudiante de medicina que se encontraba hospitalizado.

▪ **Ficha de recolección de datos:**

Se utilizó una ficha estandarizada, en la cual se recolectaron datos personales de los participantes como el sexo, edad, año que cursa.

▪ **Procedimientos para recolección de datos:**

Primeramente se realizó una carta dirigida a las autoridades de la Facultad de Ciencia Medicas de la UNAN-León, con el objetivo de informarles la finalidad del estudio y solicitar la aprobación para la realización del mismo, a su vez se realizaron coordinaciones sobre la metodología a emplear para el llenado de la ficha y la toma de muestras biológicas.

Posterior a que el participante realizó la lectura y firma del consentimiento informado, se llenó la ficha donde se recolectaron los datos personales del participante.

▪ **Recolección de Muestras Biológicas:**

Sé tomaron muestras de las fosas nasales con un hisopo de algodón. La muestra se tomó de ambas fosas nasales, utilizando el mismo hisopo.

▪ **Transporte de las muestras:**

Las muestras fueron transportadas en medio de transporte Stuart agar gel al laboratorio del departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León.



- **Procesamiento de las muestras:**

A las muestras se les realizó cultivo y antibiograma mediante el método Kirby Bauer siguiendo las normas de control de calidad del departamento de microbiología, utilizando los siguientes antimicrobianos: Oxacilina, Cefoxitin, Vancomicina, Trimetoprim Sulfa, Ciprofloxacina, Clindamicina y Eritromicina. Estos resultados se estratificaron según su perfil antimicrobiano en tres grupos: Sensibles, intermedios, resistentes.

- **Consideraciones éticas:**

El protocolo fue sometido al comité de Bioética para investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-León para su aprobación.

- **Consentimiento informado**

Previo al llenado de la ficha y toma de muestras biológicas, se explicó a los estudiantes seleccionados el propósito del estudio, a su vez se les entregó un formulario de consentimiento informado para ser leído y aprobado por el mismo, en el cual se indicaron los objetivos y finalidad de la investigación, el procedimiento de recolección de la muestra y el manejo confidencial de la misma.

El formulario también indicó cómo contactar a los responsable del estudio, en caso de que tuviese incógnitas posteriormente.

- **Confiabilidad de los datos**

Se hizo uso de códigos creados previamente para cada uno de los participantes, para el manejo diligente de las muestras y las fichas. A su vez, se conservó un contacto personal del participante para localizarlo en caso de ser necesario. El manejo de la documentación fue confidencial y se mantuvo con acceso restringido.

- **Conducta con los resultados**

A cada participante se le entregó personalmente en un sobre sellado los resultados de su hisopado en relación con su estado de portador nasal de SARM, sea positivo o negativo.



- **Análisis de datos**

Para el análisis de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Se calculó la frecuencia y porcentaje de las variables a estudio. Para calcular la prevalencia de portadores nasales de *S. aureus* y SARM, se hizo uso de la fórmula de prevalencia utilizando el número de estudiantes que resultaron ser portadores nasales de *S. aureus* entre la población a estudio multiplicado por 100; y el número de estudiantes que resultaron ser portadores nasales de SARM entre la población a estudio multiplicado por 100 respectivamente. Posteriormente se estratificaron por, sexo y año de estudio. Según el perfil antimicrobiano, se calculó la frecuencia y porcentaje de los antibióticos ya sean sensibles, intermedio o resistente.

**OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>ESCALA</b>
<b>Edad</b>	Edad cumplida en años hasta el momento del estudio.	1- De 19 a 21 2- De 22 a 28
<b>Sexo</b>	Diferencia física o Anatómica entre Hombre y mujer.	1- Hombre 2- Mujer
<b>Año de estudio</b>	Año de la carrera que cursa actualmente	1- Cuarto año 2- Quinto año 3- Sexto año
<b>Portador nasal</b>	Persona que alberga un agente infeccioso y que puede servir de fuente de contagio.	1- Si 2- No
<b>Perfil antimicrobiano</b>	Prueba microbiológica que se realiza para determinar la susceptibilidad de una bacteria a un grupo de antibióticos	1- Sensible 2- Intermedio 3- Resistente



## RESULTADOS:

Se estudiaron 139 muestras de hisopados nasales tomados del mismo número de estudiantes de la carrera de medicina de cuarto, quinto y sexto año, con edades entre 19 a 28 años, los cuales fueron seleccionados aleatoriamente a partir de las listas oficiales de cada año lectivo, siendo la edad promedio para los hombres y para las mujeres de 21 años. Al analizar las características demográficas de la población según sexo se observó que el 54% pertenecían al sexo femenino y el 46% al sexo masculino. De los cuales el 33.1% pertenecen a cuarto año, 32.4% a quinto año y 34.5% a sexto año. (Ver tabla 1).

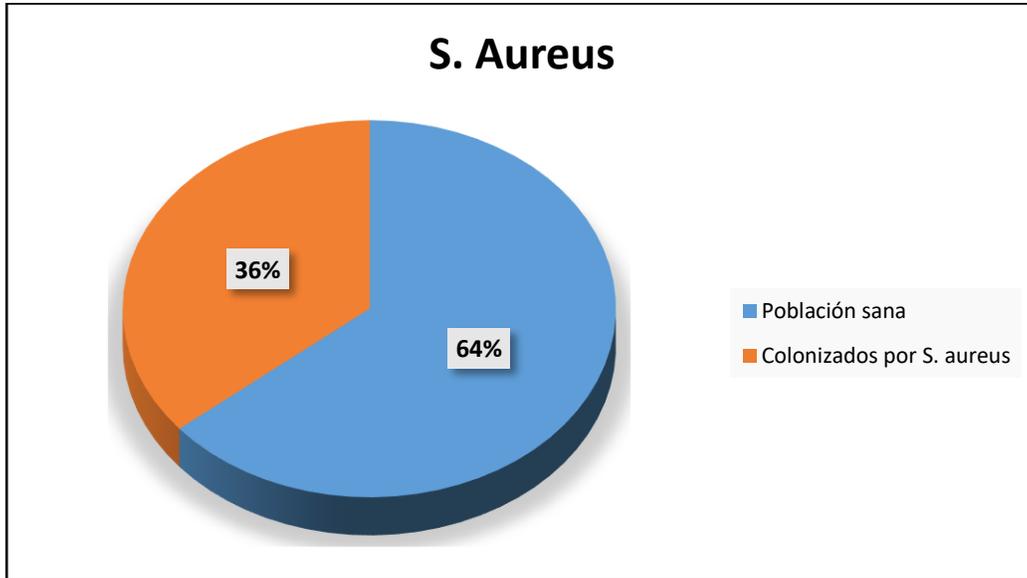
**Tabla 1. Características sociodemográficas de la población a estudio, (n: 139).**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
19-21	73	52.5
>22	66	47.5
<b>Sexo</b>		
Masculino	64	46.0
Femenino	75	54.0
<b>Año de estudio</b>		
6to año	48	34.5
5to año	45	32.4
4to año	46	33.1

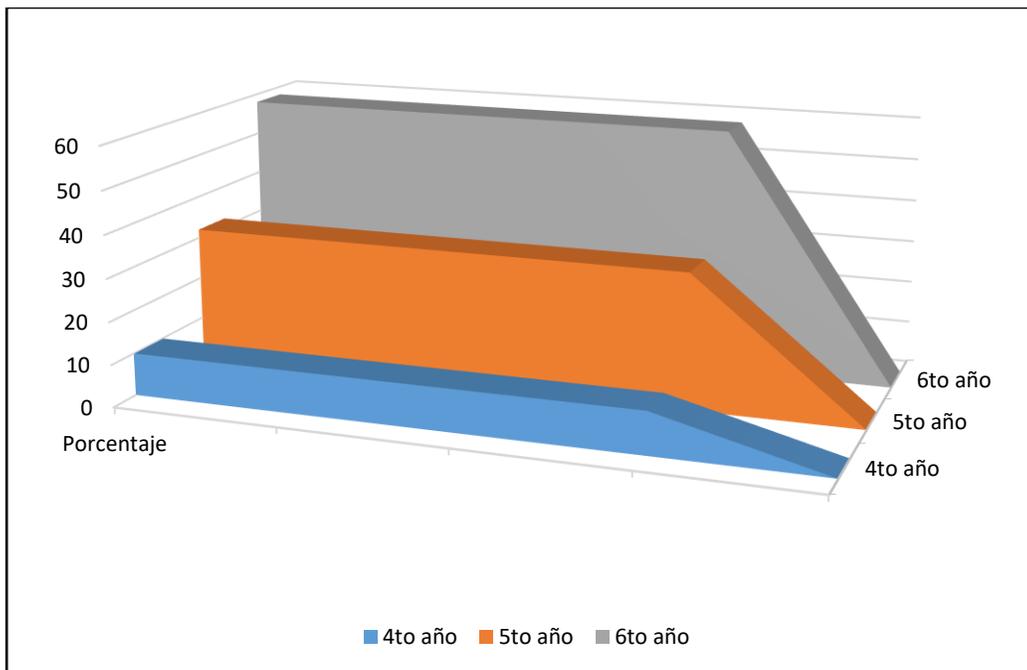
La prevalencia general de *S. aureus* fue de 36% y al analizarla por año de estudio se encontró que en sexto año se presentó en el 58 % de los cuales eran 55.2% de hombres y 44.8% mujeres respectivamente. Seguido de quinto año con 32 % predominando en el sexo femenino y finalmente cuarto año con una menor frecuencia de 10%. (Gráfico 1 y 2).



**Gráfico 1. Frecuencia de estudiantes colonizados por *S. aureus***



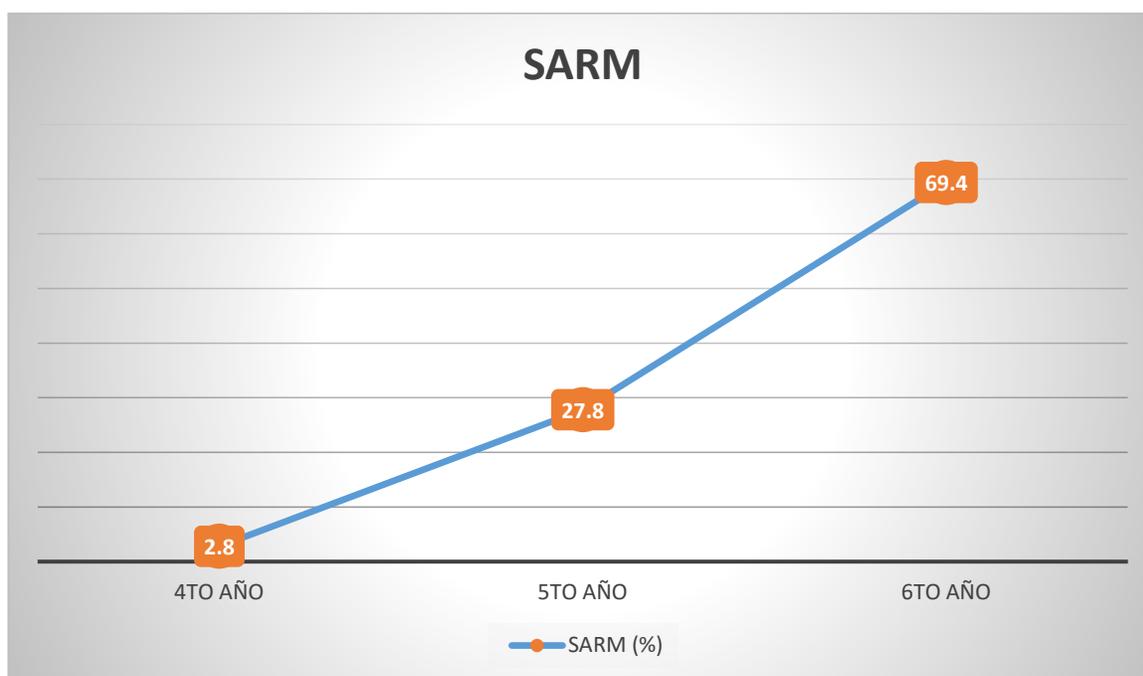
**Gráfico 2. Frecuencia de colonización por *S. aureus* según año de estudio (n: 139)**





El 25.9% de estudiantes del total, resultaron ser portadores nasales de SARM. Al analizar la prevalencia de SARM por año de estudio se encontró que en sexto año se presentó en el 69.4%. Seguido de quinto año con 27.8% y finalmente cuarto año con una frecuencia de 2.8% (Ver gráfico 3.)

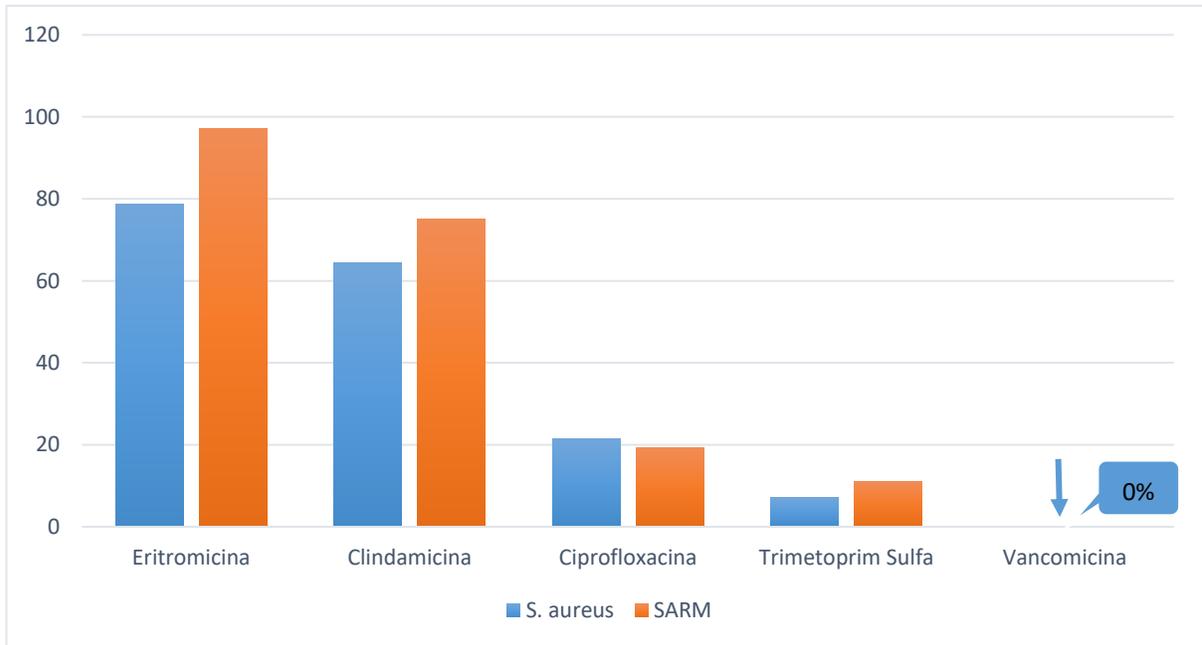
**Gráfico 3. Porcentaje de portadores nasales de SARM, según año de estudio. (n: 139)**



Al estudiar el patrón de resistencia de SARM aislados en los 36 estudiantes portadores nasales frente a otros antibióticos se encontró que: El mayor porcentaje de resistencia fue frente a eritromicina con un 97%, y clindamicina con 75%. El antimicrobiano con mejor efectividad fue vancomicina, seguido por trimetoprim sulfa y ciprofloxacina. (Ver gráfico 4)



**Gráfico 4. Patrón de resistencia de *S. aureus* (n=14) y SARM aislados. (n=36)**





### Discusión

La resistencia bacteriana es un problema de salud mundial que ha tenido un aumento significativo en los últimos años, ocasionando múltiples infecciones por bacterias multirresistentes; como en el caso de las infecciones causadas por SARM que representan una causa significativa de morbimortalidad en todo el mundo, por ello el tratamiento adecuado y oportuno de dichas infecciones tiene un importante impacto en los índices de salud. <sup>(23,52)</sup>

Actualmente se ha establecido que la condición de portador nasal, junto con medidas de higiene deficientes son factores de riesgo muy importantes para el desarrollo de infecciones y para la diseminación de estos agentes, siendo este a la vez el mejor indicador de diseminación de estos. <sup>(18)</sup>

Según un estudio realizado por Albrich y Harbarth, el cual incluye los resultados de 127 investigaciones sobre portadores nasales de SARM en trabajadores de la salud, se informó que la tasa de portación nasal varía de un país a otro desde 0% hasta 59% con un prevalencia promedio de 4.6%. <sup>(24)</sup> En un estudio realizado por Cáceres M. en Nicaragua en trabajadores de la salud, la frecuencia de portadores nasales de SARM en los hospitales incluidos fue de 9,6% en León; 11,6% en Chinandega y 6,7% en Managua, frecuencias más altas que el promedio informado. Son resultados que permiten analizar que existe un alto factor de riesgo de transmisión desde los trabajadores de salud hacia los pacientes, o de los mismos pacientes con procesos infecciosos por esta bacteria hacia el personal de salud. <sup>(23)</sup>

Este es el primer estudio realizado sobre portadores nasales de SARM en estudiantes de medicina que realizan sus prácticas clínicas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León. En este estudio se encontró que el mayor porcentaje de colonización por dicho agente, fue en estudiantes de 6to año de la carrera, resultados que podrían explicarse debido al largo período de permanencia en el hospital que estos tienen la que es aproximadamente 8 horas al día. También esto explica que estos jóvenes portadores de SARM pueden representar un factor de riesgo de expansión del problema como fuente de la transmisión no solo a nivel hospitalario sino también en la comunidad puesto que además permanecen largos períodos de tiempo en diferentes puntos del país.

A esta alta prevalencia de portadores nasales no cabe duda que contribuye el hacinamiento en el hospital, tanto de pacientes como de estudiantes al momento de realizar las prácticas clínicas, de igual forma debido a escasas de materiales de reposición periódica como guantes y mascarillas favorece la transmisión de estos microorganismos por parte del paciente hacia el estudiante o viceversa.



En relación a la prevalencia de portadores nasales de SARM, se encontró que en países como Colombia, China y Brasil, reportan cifras de 27,8%; 9,4% y 2,4% respectivamente. La prevalencia en este estudio, es mayor que la reportada en la mayoría de países y en el estudio en personal de salud de Nicaragua, pero es similar a la de Colombia. Probablemente, estas diferencias tengan que ver con factores como distinta susceptibilidad del epitelio nasal a la colonización por microorganismos, etnia y diferencias en la metodología del estudio microbiológico. <sup>(18, 19, 23)</sup>

Es importante señalar que de la mayoría de los SARM aislados, un porcentaje importante de estos son multirresistentes porque además de presentar resistencia a todos los betalactámicos son resistentes a cuatro familias de antibióticos, dentro de las cuales se encuentra eritromicina, clindamicina y en menor porcentaje a ciprofloxacina y trimetoprim sulfa, cabe señalar una situación similar con el estudio realizado por Cáceres M. y otros en Ecuador y Colombia siendo eritromicina y clindamicina los menos efectivos contra esta bacteria pero con porcentajes menores en estos últimos dos. <sup>(19, 23, 52,)</sup>

Al realizar la determinación del perfil de susceptibilidad a otros antimicrobianos por parte de SARM, se tienen resultados que permiten conocer la resistencia inducible con los fármacos utilizados, y esto se hace con una prueba de rutina llama D-Test. Para el caso de este estudio los resultados indican que el 72% de los SARM fueron positivos lo cual se traduce en la capacidad de generar resistencia inducible y en caso de *S. aureus* sensible a meticilina el 64.3% fueron positivos. <sup>(53)</sup>

El aumento de la prevalencia de SARM en todo el mundo, junto con la aparición de bacterias que presentan sensibilidad reducida a glucopéptidos como la vancomicina, determinan una disminución en las posibles opciones terapéuticas para infecciones por este agente y un incremento de costos de la atención. Es importante señalar que en nuestro medio solo circulan bacterias resistentes a meticilina y aún no se han reportado con sensibilidad reducida, lo que nos permite elaborar planes de control de expansión de esta bacteria <sup>(54)</sup>

No hubo ninguna limitación durante la realización del estudio



### Conclusiones

- ✓ Los hallazgos del presente estudio advierten sobre la circulación de una cifra considerable de *S. aureus* portadores del gen *mecA* que codifica la resistencia a meticilina, entre estudiantes de medicina de UNAN – León, principalmente de sexto año; asimismo, aporta información de relevancia en relación al perfil de resistencia a los antimicrobianos de los SARM.
  
- ✓ Hemos concluido que los estudiantes colonizados por SARM representa un riesgo potencial para el propio portador, pero también representa un riesgo de transmisión a la comunidad, lo que conllevaría a aumento de los costos hospitalarios en pacientes con infecciones nosocomiales por esta cepa, principalmente por el aumento de la estancia intrahospitalaria; y a su vez aumenta notablemente indicadores como morbilidad y mortalidad.
  
- ✓ Los SARM encontrados son sumamente peligrosos ya que además de ser resistentes a todos los betalactámicos se comportan como bacterias multirresistentes ya que los porcentajes de resistencia para eritromicina y clindamicina fueron más allá del 50% limitándonos al uso de vancomicina como opción terapéutica, ya que actualmente en nuestro medio no circulan *S. aureus* con sensibilidad reducida a los glucopéptidos.



### **Recomendaciones**

- ✓ Los estudiantes de medicina, como posibles transmisores de SARM, deben mejorar medidas de higiene, tomando acciones preventivas como higiene de manos, uso de mascarillas, guantes y demás medios de protección, durante la realización de sus prácticas clínicas.
  
- ✓ Informar al servicio de epidemiología del HEODRA sobre la circulación de portadores nasales de estos SARM, de tal forma que puedan enfatizar en la vigilancia epidemiológica sobre el aumento de estos portadores.



## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. ECDC/EMEA Joint Working Group. ECDC/ EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.
2. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:1987-94.
3. Mandell. Enfermedades infecciosas principios y práctica. Séptima edición 2012. 195; 2543
4. 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(2): 166-74.
5. Lyon BR & Skurray R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: Genetic basis. *Microbiological reviews* 1987; 51: 88-134.
6. Velásquez J, Lizaraso F, Wong W, et al. Vigilancia de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la oxacilina-vancomicina y patrones de correspondencia. *Rev Per Soc Med Intern.* 2002; 15(4):184-9. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/spmi/v15n4/vigilancia\\_resistencia\\_staphylococcus.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/spmi/v15n4/vigilancia_resistencia_staphylococcus.htm).
7. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Mortality risk factors with nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). *Infection.* 2005; 33(2):50-5.
8. Boyce JM. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3:901-13.
9. Gould IM, David MZ, Espósito S, Garau J, Lina G, Mazzei T, et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39:96-104.



10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
11. Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, Reilly J. Should healthcare workers be screened routinely for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. J Hosp Infect. 2011;77(4):285–9
12. Camarena J, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Revisiones Temáticas. Disponible en: [http://www.seimc.org/control/revi\\_Bacte/sarm.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/sarm.htm)
13. Daeschlein G, Assadian O, Rangous I, Kramer A. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in residents of three nursing homes in Germany. J Hosp Infect. 2006; 63:216–20.
14. Rijnders MI, Nys S, Driessen C, Hoebe CJ, Hopstaken RM, Oudhuis GJ, et al. *Staphylococcus aureus* carriage among GPs in The Netherlands. Br J Gen Pract. 2010; 60:902–6.
15. Akhtar N. Staphylococcal nasal carriage of health care workers. J Coll Physicians Surg Pak. 2010; 20:439–43.
16. Elie-Turenne MC, Fernandes H, Mediavilla JR, Rosenthal M, Mathema B, Singh A, et al. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare professionals in an urban teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31:574–80.
17. John Jerningan, Alex Kallen. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010
18. López S, Goñi M, Barrado L, González M, Otero J, Chaves F. Colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en estudiantes de medicina: Importancia en la transmisión hospitalaria. Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España Elsevier, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2013; 31(8):500–505.



19. Méndez I, Holguín-Riaño D, Pachón-Barinas D, Africano F, González I, Rojas N. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* methicillin resistant isolated from medical students. CES Med. [Serial on the Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Sep 11]; 27(1): 21-30. Available from:[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87052013000100003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052013000100003&lng=en).
20. Mainous AG, Hueston WJ, Everett CJ, Diaz VA. MS nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. Ann Fam Med. 2006; 4:132-7.
21. Rodríguez-Avial C, Álvarez-Novoa A, Losa A, Picazo J. Aumento significativo de la colonización por *Staphylococcus aureus* entre los estudiantes de medicina durante la realización de las prácticas en el hospital. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España 2012. Elsevier, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2013; 31(8):516-519
22. Zakai S. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among medical students in Jeddah, Saudi Arabia. Saudi Medical Journal 36.7 (2015): 807-812.
23. Cáceres M. Frecuencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de salud de hospitales de Nicaragua. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(6):610-4
24. Albrich W, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? Lancet Infect Dis. 2008; 8:289-301.
25. Oteo J, Aracil M. Caracterización de mecanismos de resistencia por biología molecular: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina,  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33 (Supl 2): 27-33
26. Prates KA, Torres AM, García LB, Ogatta SF, Cardoso CL, Tognim MC. Nasal carriage of methicillin-resistant *S. aureus* in university students. Braz J Infect Dis. 2010; 14:316-8.



27. Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, Reboussin BA, Sherertz RJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: prevalence, clonal relationships, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:485–91.
28. Ma XX, Sun DD, Wang S, Wang ML, Li M, Shang H, et al. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among preclinical medical students: epidemiologic and molecular characteristics of methicillin-resistant *S. aureus* clones. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 70:22–30.
29. 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* 2003;36:53- 59
30. 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. *CID* 2003; 37: 1453-60.
31. Daeschlein G, Assadian O, Rangous I, Kramer A. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in residents of three nursing homes in Germany. *J Hosp Infect*. 2006; 63:216–20.
32. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus spp.* en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:269–77.
33. Chaves F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 Supl 2:4–12.
34. Datta F, Erb T, Heininger U, Gervaix A, Schaad UB, Berger C, et al. A multicenter, cross-sectional study on the prevalence and risk factors for nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in patients admitted to children's hospitals in Switzerland. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:923–6.
35. Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, Reboussin BA, Sherertz RJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: prevalence, clonal relationships, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:485–91.



36. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:922–30.
37. Díaz C.F et al. Fundamentos básicos de Medicina. Microbiología de las Infecciones humanas. Ed. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. 2007, pp.79-83.
38. Boubaker K et al: Panton-Valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in school children, *Emerg Infect Dis* 10:121- 124, 2004.
39. Patrick R. Murray. Microbiología Médica, 5a edición. España: Elsevier-Mosby. 22; 221-236.
40. Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica. 25a edición. Estados Unidos: McGraw-Hill-Lange. 13; 185-193
41. Novick RP. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence, *Mol Microbiol* 48:1429- 1449, 2003.
42. Patti JM et al: MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues, *Annu Rev Microbiol* 48:585-617, 1994.
43. Rivera J, Vannakambadi G, Hook M, Speziale P: Fibrinogen binding proteins of Gram-positive bacteria. *Thromb Haemost* 2007; 98:503.
44. Winn WC et al (editors): Gram-positive cocci, Part I: Staphylococci and related gram-positive cocci. In *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Winn WC Jr et al (editors). Lippincott Williams and Wilkins, 2006, p. 623.
45. Gravet A et al: Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the biocomponent toxin LukE-LukD, / *Clin Microbiol* 37:4012-4019, 1999.
46. Ladhani S et al: Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded skin syndrome, *Clin Microbiol Rev* 12:224-242, 1999.



47. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 Suppl 1:90-103.
48. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1170-5
49. Kohner P, Uhl J, Kolbert C, Persing D, Cockerill F 3rd. Comparison of susceptibility testing methods with *mecA* gene analysis for determining oxacillin (methicillin) resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:2952-61.
50. Bronner S et al: Regulation of virulence determinants in *Staphylococcus aureus*: Complexity and applications. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28:183.
51. Swayne R, Ellington MJ, Curran MD, Woodford N, Aliyu SH. Utility of a novel multiplex TaqMan PCR assay for metallo- $\beta$ -lactamase genes plus other TaqMan assays in detecting genes encoding serine carbapenemases and clinically significant extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42:352-6.
52. Cabrera T. DI, Sánchez C. PM. Tesis [Internet]. 2016 [citado el 2 de Agosto de 2016]. Recuperado a partir de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/23654>
53. Prabhu, K., Rao S., & Rao, V. (2011). Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples. *Journal of Laboratory Physicians*, 3(1), 25–27. <http://doi.org/10.4103/0974-2727.78558>.
54. Thati, V., Shivannavar, C. T., & Gaddad, S. M. (2011). Vancomycin resistance among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from intensive care units of tertiary care hospitals in Hyderabad. *The Indian Journal of Medical Research*, 134(5), 704–708. <http://doi.org/10.4103/0971-5916.91001>.



# ANEXOS



## Consentimiento informado

**Título del estudio:** Frecuencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en estudiantes de medicina de la UNAN León

**Objetivo de la investigación:** Contribuir al conocimiento de la bacteria y motivar a las personas a tomar medidas de prevención, lo que beneficiará tanto a población en general como a personal médico.

**Riesgos y beneficios:** Se llenará una ficha y se obtendrá una muestra de las fosas nasales. A cada uno de los participantes se le entregará personalmente los resultados del examen determinando si es portador nasal y el perfil de resistencia a antimicrobianos.

La información recogida fue confidencial, y sólo estará disponible para los investigadores que participen en el estudio. Cuando se publiquen los resultados no se revelará su identidad.

Si en cualquier momento desea retirar su autorización para participar en el estudio podrá hacerlo sin tener que dar explicaciones. Así mismo se le pide comprender las molestias o inconvenientes que pueden surgir y que en caso de necesitar ayuda, puede contactarse con los investigadores Jorge Isaac Ubeda al número 89054182 o Mildred Sabrina Mendoza al número 85123171, Si tras leer este texto y/o comentarlo con el investigador desea participar en el estudio, le rogamos que firme el consentimiento que se le presenta.

\_\_\_\_\_  
Firma de la participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

Fecha: \_\_\_\_\_



**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León**  
**Facultad de ciencias Médicas**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Título del estudio:** Frecuencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina en estudiantes de medicina de la UNAN León

**Número de ficha:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_\_

**Año de estudio:** \_\_\_\_\_

**Número de teléfono:** \_\_\_\_\_

**Resultados de laboratorio:**

Presencia de SARM: Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_

Perfil de resistencia: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_