

Estudio epidemiológico de la infección por grampositivos resistentes (Estudio G + R)

Carmen Betriu, Blas Ali Sánchez, Juan J. Picazo y Grupo G + R

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. El presente trabajo se realizó con el fin de conocer la incidencia de los principales microorganismos grampositivos multirresistentes (estafilococos coagulasa-negativos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y enterococos) en los hospitales españoles, los tipos de infecciones que ocasionan, las áreas de los hospitales más afectadas, y el patrón de resistencias de algunos de ellos, en concreto a meticilina en *S. aureus* y a penicilina en *S. pneumoniae*.

MÉTODOS. Participaron 104 hospitales de las diferentes comunidades autónomas y 446 médicos pertenecientes a diversas áreas. Se realizó en el período de tiempo comprendido entre diciembre de 2000 y marzo de 2001, a través de 2 cortes de una semana de duración. Se incluyeron pacientes ingresados en alguno de los siguientes servicios: cuidados intensivos, enfermedades infecciosas, medicina interna, hematología, cirugía, neumología, oncología y pediatría.

RESULTADOS. Los estafilococos fueron los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia, más del 70% de los agentes etiológicos estudiados. Los enterococos fueron responsables de entre el 17 y el 20% del total de las infecciones evaluadas. El porcentaje de *S. aureus* resistentes a meticilina fue del 35,3%. El 28,6% de los neumococos fueron resistentes a penicilina. Las infecciones más frecuentes fueron las bacteriemias, las infecciones localizadas en piel y tejidos blandos y las infecciones del tracto respiratorio inferior. **CONCLUSIONES.** En este estudio se confirman los elevados porcentajes de resistencia a meticilina en *S. aureus* y a penicilina en *S. pneumoniae* existentes en nuestro país. Por otra parte, se pone de manifiesto entre los microorganismos grampositivos estudiados el claro predominio de los estafilococos como agentes patógenos.

Palabras clave: Infecciones. Grampositivos multirresistentes. Epidemiología.

Epidemiologic study of infection by resistant gram-positive bacteria (RG + Study)

INTRODUCTION. This epidemiologic study was performed to obtain the following information: incidence of the main multiresistant gram-positive microorganisms (coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and enterococci) in Spanish hospitals, the type of infections they cause and the most highly affected hospital areas, as well as some antimicrobial resistance patterns, specifically *S. aureus* to methicillin and *S. pneumoniae* to penicillin.

METHODS. Among the various Spanish autonomous regions, 104 hospitals and 446 doctors belonging to several medical fields participated in the study. Patients admitted to the following departments were included: Intensive Care, Infectious Diseases, Internal Medicine, Hematology, Surgery, Pneumology, Oncology and Pediatrics. The study was performed between December 2000 and March 2001, using two one-week time periods.

RESULTS. Staphylococci were the most frequently isolated microorganisms, comprising more than 70% of the etiologic agents found. Enterococci were responsible for 17 to 20% of the infections evaluated. Among the total, 35.3% of *S. aureus* were methicillin-resistant and 28.6% of pneumococci were penicillin-resistant. The most frequent infections were bacteremias, followed by skin and soft tissue infections, and lower respiratory tract infections.

CONCLUSIONS. This study confirms the high percentage of methicillin-resistant *S. aureus* and penicillin-resistant *S. pneumoniae* present in our country. It also shows that among gram-positive microorganisms, there is a clear predominance of staphylococci as pathogenic agents.

Key words: Infections. Multiresistant gram-positive. Epidemiology.

Introducción

Las infecciones nosocomiales por grampositivos son una causa importante de morbilidad y mortalidad y su incidencia se ha visto incrementada a lo largo de los últimos 20 años^{1,2}. Por otra parte, se han registrado variaciones importantes en el patrón de resistencias a los antimicrobianos de determinados microorganismos³⁻⁶. Entre los microorganismos en los que el aumento de resistencias a los agentes antimicrobianos ha tenido lugar de una forma más acusada y con importantes repercusiones en la práctica clínica, se

Correspondencia: Dra. C. Betriu.
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: cbetriu@efdl.net

Manuscrito recibido el 31-10-2001; aceptado el 27-06-2002.

encuentran los estafilococos coagulasa-negativos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y los enterococos. El incremento de las resistencias a los antimicrobianos representa un problema importante, ya que cada vez es más difícil elegir el antibiótico adecuado para el tratamiento de las infecciones que ocasionan estos microorganismos multirresistentes. El trabajo, cuyos resultados presentamos, consistió en llevar a cabo una investigación epidemiológica sobre el impacto actual de los cuatro microorganismos anteriormente comentados en determinadas áreas clínicas.

Métodos

El estudio fue multicéntrico, realizado en diferentes hospitales españoles, y multidisciplinario. Participaron facultativos de hospital interesados en la infección nosocomial, pertenecientes a las siguientes áreas: enfermedades infecciosas, medicina interna, unidad de cuidados intensivos (UCI), oncología, hematología, cirugía, pediatría, neumología, anestesiología, traumatología y microbiología. Se realizó en el período de tiempo comprendido entre diciembre de 2000 y marzo de 2001, a través de 2 cortes de una semana de duración. El primer corte se llevó a cabo entre el 11 y el 16 de diciembre de 2000 y el segundo corte se efectuó durante la semana comprendida entre el 19 y el 24 de marzo de 2001. En el estudio participaron un total de 446 médicos y se incluyeron un total de 104 hospitales pertenecientes a las diferentes comunidades autónomas españolas. Se estudiaron los pacientes que presentaron infección documentada microbiológicamente por alguno de los microorganismos incluidos en el estudio y que estuvieran ingresados en los siguientes servicios: cuidados intensivos, enfermedades infecciosas, medicina interna, hematología, cirugía, neumología, oncología y pediatría. El diagnóstico del proceso infeccioso fue realizado por el médico responsable del paciente, que fue quien llevó a cabo el estudio. En algunos casos, junto con el médico responsable, participaron como colaboradores médicos pertenecientes a otros servicios. Cada uno de los médicos o equipos de médicos participantes debía recoger una serie de datos acerca de las infecciones presentes durante la semana del corte y que estuviera causada por alguno de los siguientes microorganismos: estafilococos coagulasa-negativos con significación clínica, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y

enterococos (*Enterococcus faecalis* y *E. faecium*). En el protocolo que se debía cumplimentar se indicaba el microorganismo causante del proceso infeccioso, la localización de la infección y el servicio en el que estaba ingresado el paciente infectado. Se informó asimismo, de acuerdo con los criterios interpretativos del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁷, de la sensibilidad a meticilina en *S. aureus*, y de la sensibilidad a penicilina entre los neumococos. Los datos recogidos durante los días del estudio se introdujeron en una base de datos (Access, Microsoft Office, 2000) para su posterior análisis estadístico.

Resultados

Tanto el número de médicos que participaron en el estudio como el de hospitales fue mayor en el primer corte (381 médicos y 103 hospitales) que en el segundo (294 médicos y 79 hospitales). El 35% de los médicos participantes pertenecían a las UCI, le seguían en orden de frecuencia los servicios de hematología (16,4%), microbiología (15,2%), medicina interna (13,0%) y enfermedades infecciosas (11,4%).

En cuanto a la distribución de hospitales por comunidades autónomas, Andalucía presentó el mayor número de hospitales participantes, un total de 26, seguida de Galicia, Asturias, Madrid y País Vasco en las que el número de hospitales que formaron parte del estudio estuvo comprendido entre 10 y 12.

El número total de infecciones causadas por alguno de los microorganismos en estudio fue de 1.281, de las cuales 802 correspondían al primer corte y 479, al segundo. La media de pacientes con infección documentada por estos microorganismos estudiados por cada médico en los diferentes servicios fue la siguiente: enfermedades infecciosas, 9,5; cirugía, 4,0; UCI, 3,1; neumología, 3,0; medicina interna, 2,5; hematología, 1,8; pediatría, 1,0 y oncología, 0,5. Según se observa en la figura 1, los estafilococos fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia, repre-

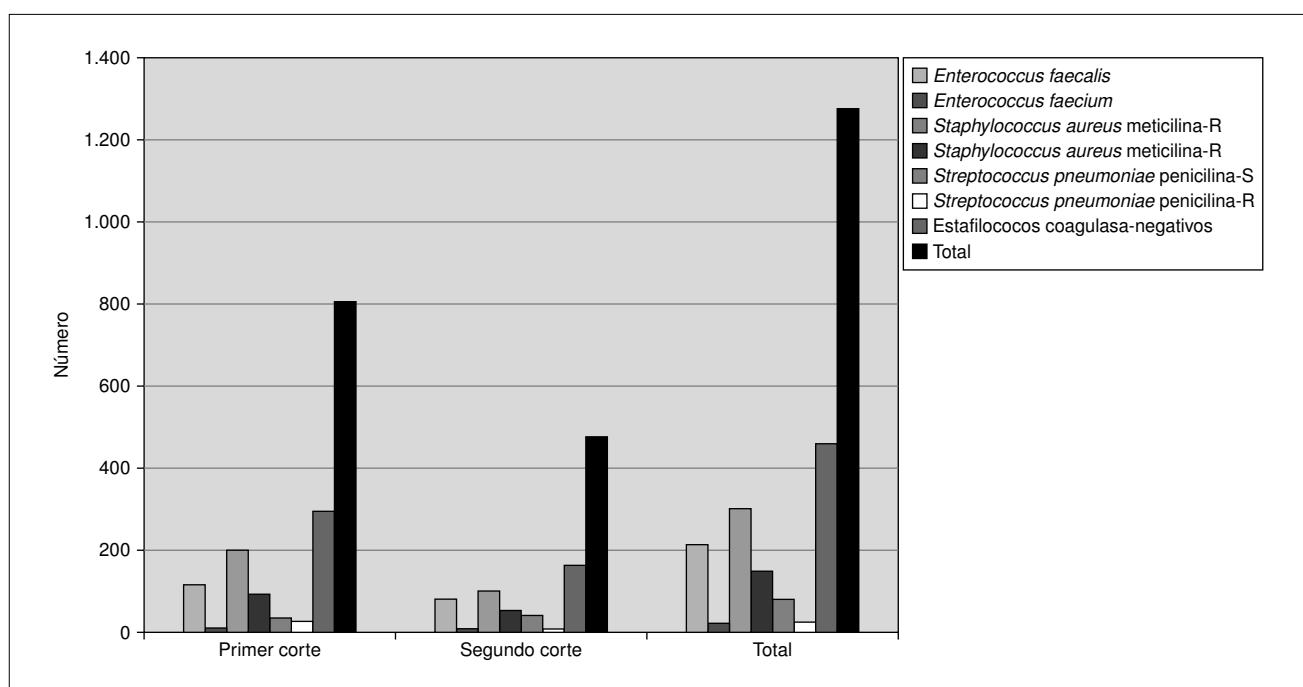


Figura 1. Microorganismos aislados. S: sensible; R: resistente.

sentando más del 70% de los agentes etiológicos estudiados. Los estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus* se aislaron en una proporción bastante similar (alrededor del 35% en ambos casos) respecto al total de microorganismos evaluados, manteniéndose sin grandes variaciones en los 2 estudios realizados. El porcentaje de *S. aureus* resistentes a meticilina fue del 35,3%. Los enterococos causaron entre el 17 y el 20% de las infecciones evaluadas, con una incidencia de aislamientos de *E. faecalis* muy superior a la de *E. faecium* (aproximadamente 10 veces mayor). Por último, los neumococos aparecían como causantes del 9,3% de las infecciones estudiadas, apreciándose una incidencia (12,3%) ligeramente superior en el segundo corte que en el primero

(7,5%). Del total de los neumococos informados (119), el 28,6% fueron resistentes a penicilina.

La distribución de los microorganismos en estudio según los diferentes servicios se muestra en la tabla 1, donde se observa que la incidencia de aislamientos de enterococos fue significativamente mayor en el servicio de enfermedades infecciosas y en UCI que en el resto de los servicios incluidos en el estudio. El mayor número de aislamientos de *S. aureus* resistentes a meticilina se registró en las UCI, seguido por los servicios de enfermedades infecciosas y de medicina interna. En estos 3 servicios también aparecía el neumococo en mayor incidencia. Por último, la mayor parte de los aislamientos de estafilococo coagulasa-negativo procedían de pacientes

TABLA 1. Frecuencia de los microorganismos estudiados por servicios

Servicio	Estafilococos coagulasa-negativos	Número de microorganismos (%)					
		<i>S. aureus</i>		Enterococos		<i>S. pneumoniae</i>	
		Meticilina-S	Meticilina-R	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Penicilina-S	Penicilina-R
Cuidados intensivos	180 (38,3)	90 (29,8)	74 (48,7)	75 (34,7)	9 (40,9)	47 (55,3)	8 (23,5)
Enfermedades infecciosas	131 (27,9)	164 (54,3)	46 (30,3)	93 (43,1)	7 (31,8)	22 (25,9)	21 (61,8)
Medicina interna	45 (9,6)	27 (8,9)	28 (18,4)	29 (13,4)	2 (9,1)	11 (12,9)	4 (11,8)
Hematología	101 (21,5)	14 (4,6)	2 (1,8)	8 (3,7)	2 (9,1)	3 (3,5)	1 (2,9)
Cirugía	7 (1,5)	2 (0,7)	1 (0,7)	8 (0,1)	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neumología	6 (1,3)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Oncología	0 (0,0)	3 (1,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Pediatría	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

S: sensible; R: resistente.

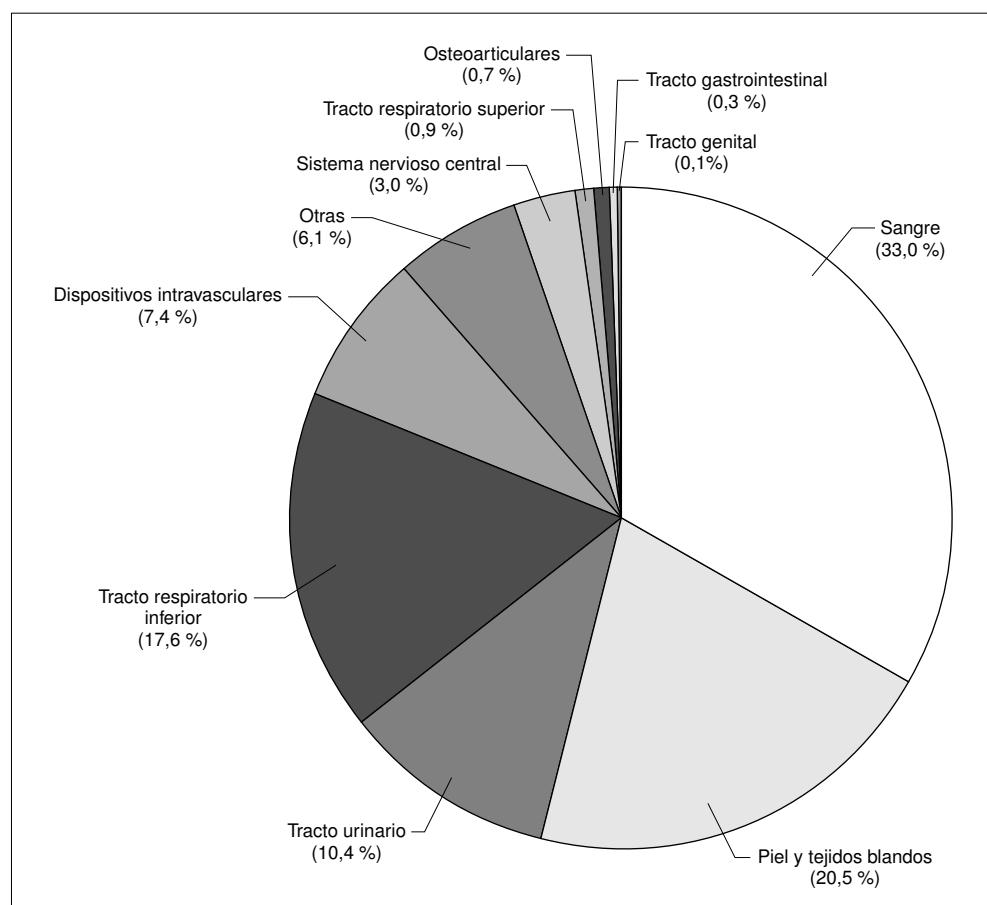


Figura 2. Localización de las infecciones.

TABLA 2. Localización de las infecciones según el microorganismo

Localización	Número de microorganismos (%)						
	Estafilococos coagulasa-negativos	<i>S. aureus</i>		Enterococos		<i>S. pneumoniae</i>	
		Meticilina-S	Meticilina-R	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Penicilina-S	Penicilina-R
Sangre	258 (54,9)	78 (25,8)	21 (13,8)	20 (9,3)	3 (13,6)	34 (40,0)	9 (26,5)
Piel y tejidos blandos	53 (11,3)	90 (29,8)	49 (32,2)	54 (25,0)	8 (36,4)	2 (2,4)	7 (20,6)
Tracto respiratorio inferior	28 (6,0)	86 (28,5)	59 (38,8)	9 (4,2)	0 (0,0)	32 (37,6)	12 (35,3)
Tracto urinario	30 (6,4)	6 (2,0)	7 (4,6)	86 (39,8)	2 (9,1)	2 (2,4)	0 (0,0)
Dispositivos intravasculares	71 (15,1)	17 (5,6)	5 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)
Sistema nervioso central	7 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	19 (8,8)	2 (9,1)	4 (4,7)	5 (14,7)
Tracto respiratorio superior	0 (0,0)	2 (0,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,9)	0 (0,0)
Osteoarticular	0 (0,0)	7 (2,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Tracto gastrointestinal	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tracto genital	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otras	23 (4,9)	14 (4,6)	4 (2,6)	27 (12,5)	6 (27,3)	3 (3,5)	1 (2,9)

S: sensible; R: resistente.

TABLA 3. Distribución de aislamientos por comunidades autónomas

Comunidad autónoma	Número de microorganismos						
	Estafilococos coagulasa-negativos	<i>S. aureus</i>		Enterococos		<i>S. pneumoniae</i>	
		Meticilina-S	Meticilina-R	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Penicilina-S	Penicilina-R
Andalucía	105	49	33	42	6	11	6
Aragón	1	1	—	—	—	—	—
Asturias	38	40	10	24	3	8	8
Cantabria	5	2	—	1	—	—	—
Castilla-La Mancha	2	1	3	3	1	—	—
Castilla-León	13	19	14	12	3	7	6
Cataluña	62	62	21	31	—	7	3
Extremadura	5	2	2	3	—	3	—
Galicia	61	40	10	33	1	9	2
La Rioja	7	9	5	6	—	—	1
Madrid	64	28	46	34	1	17	—
Melilla	—	—	—	1	—	—	—
País Vasco	20	7	—	8	3	3	1
Valencia	87	42	8	18	4	20	7

S: sensible; R: resistente.

ingresados en la UCI (35,3% en el primer corte y 44,1% en el segundo corte) seguido de los servicios de enfermedades infecciosas y de hematología.

En la figura 2 se representa la incidencia de las infecciones ocasionadas por los microorganismos incluidos en el estudio. Las bacteriemias fueron las más frecuentes, el 33% del total de las infecciones evaluadas. Le seguían en orden de frecuencia las infecciones localizadas en piel y tejidos blandos, y las infecciones del tracto respiratorio inferior con el 20,5 y el 17,6%, respectivamente.

La distribución de los diferentes tipos de infección causados por los microorganismos incluidos en el estudio se expone en la tabla 2. Del total de aislamientos de *E. faecalis* informados, en 86 casos (39,8%) fueron los causantes de infecciones del tracto urinario, en 54 casos (25,0%) de infecciones localizadas en piel y tejidos blandos, y en 20 casos (9,3%) ocasionaron bacteriemias. Tal como se observa en la tabla, *S. aureus* estuvo relacionado principalmente en infecciones del tracto respiratorio inferior, de piel y tejidos blandos y en bacteriemias. El resto de las localizaciones aparecen con una incidencia muy pequeña o nula. Así, por ejemplo, no se notificó ninguna infección localizada en tracto genital por estos microorganismos y sólo se comunicaron 8 casos de

infecciones osteoarticulares y 13 casos de infecciones del tracto urinario por *S. aureus*.

S. pneumoniae se aisló fundamentalmente como causante de bacteriemias (43 casos) y en infecciones del tracto respiratorio inferior (44 casos). La mayor parte de los estafilococos coagulasa-negativos se aislaron como causantes de bacteriemias (54,9%) y en menor proporción como causantes de infecciones de dispositivos intravasculares (15,1%) y de infecciones localizadas en piel y tejidos blandos (11,3%).

Al comparar la distribución de los aislamientos por comunidades autónomas (tabla 3) se pudo comprobar que, del total de aislamientos de *S. aureus* notificado en las diferentes comunidades autónomas, proporcionalmente fue en las de Madrid, Andalucía y Castilla-León donde se apreciaron mayores tasas de resistencias a meticilina, mientras que los hospitales de Asturias y Castilla-León fueron los que registraron los porcentajes más elevados de neumococos resistentes a penicilina.

Discusión

Como ya se ha comentado anteriormente y se ha puesto de manifiesto en numerosas publicaciones a lo largo de los últimos años, las bacterias grampositivas constituyen en la actualidad importantes patógenos nosocomiales que han experimentado un considerable incremento de resistencias a los antimicrobianos, y presentan en muchos casos resistencias a múltiples antibióticos, lo que hace muy difícil su tratamiento. En España, los problemas actuales entre las bacterias grampositivas incluyen la resistencia a meticilina en los estafilococos, la resistencia a penicilina en los neumococos y la multirresistencia en los enterococos. El presente trabajo se realizó con el fin de obtener información acerca de la incidencia de estos microorganismos en los hospitales españoles, los tipos de infecciones que ocasionan, las áreas de los hospitales más afectadas y el patrón de resistencias de algunos de ellos, en concreto a meticilina en *S. aureus* y a penicilina en *S. pneumoniae*.

De los microorganismos evaluados en este estudio, los estafilococos son los que aparecen en mayor proporción. También en el último informe publicado del Proyecto EPINE², los estafilococos son los microorganismos grampositivos aislados con más frecuencia en las infecciones nosocomiales en España a lo largo de 10 años (1990-1999). Al igual que en nuestro estudio, la proporción de *S. aureus* y de estafilococos coagulasa-negativos fue bastante similar. Hemos encontrado un porcentaje global de *S. aureus* resistentes a meticilina del 35,3%, cifra parecida a las reflejadas en diversas publicaciones^{3,8-10}.

España es uno de los países en que la resistencia del neumococo a la penicilina es más elevada^{4,11}. Aunque la incidencia global de neumococos resistentes a penicilina fue del 28,6%, se observaron considerables variaciones geográficas, oscilando en la mayoría de los hospitales incluidos en el estudio entre el 25 y el 50%.

Los datos recopilados en este estudio muestran que la UCI es una de las áreas estudiadas donde se ha experimentado una mayor incidencia de infecciones por estos microorganismos multirresistentes. Los pacientes ingresados en las UCI presentan un mayor riesgo en adquirir infecciones por estafilococos, ya sea por la enfermedad subyacente o por la exposición a procedimientos invasivos. Según los datos del grupo europeo para el estudio de la prevalencia de la infección en las UCI, European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC)¹², alrededor del 30% de las infecciones en UCI estaban causadas por *S. aureus* y el 19% por estafilococos coagulasa-negativos.

Las diferentes especies que forman parte del grupo de los estafilococos coagulasa-negativos constituyen en la actualidad los principales agentes causales de las bacteriemias asociadas a catéter. En nuestro estudio se observa que estos microorganismos afectan principalmente a los pacientes ingresados en las UCI y en áreas de enfermedades infecciosas y de hematología. De los microorganismos estudiados, los estafilococos coagulasa-negativos fueron globalmente los que se aislaron con mayor frecuencia como agentes causales de bacteriemias, seguidos de *S. aureus*. Estos datos coinciden con los publicados en otros estudios. Según los resultados correspondientes al Proyecto Epine², los estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus* fueron los responsables de más del 50% de las bacteriemias nosocomiales. También en el estudio SCOPE¹³, llevado a cabo en 50 hospitales de Estados

Unidos, aparecen los estafilococos como los principales agentes causales de bacteriemias.

Tal como se ha publicado previamente^{2,6}, y queda reflejado en este trabajo, las infecciones causadas más frecuentemente por los enterococos son las infecciones urinarias, seguidas por las localizadas en piel y tejidos blandos y las bacteriemias. Por último, este estudio pone de manifiesto las diferencias geográficas en los patrones de resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos, en concreto en lo referido a las diferencias existentes en los porcentajes de resistencias a meticilina en *S. aureus* y a penicilina en neumococos entre las diferentes comunidades autónomas.

Estudios de seguimiento que sirvan para conocer posibles cambios en los patrones de resistencias de las bacterias patógenas a los antimicrobianos y la aparición de nuevos mecanismos de resistencias son de gran utilidad para la selección de la terapia más adecuada en el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos, así como también para la puesta en práctica de las medidas más apropiadas para evitar la aparición y diseminación de estas resistencias.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Aventis Pharma, S.A., en la realización de este estudio.

Bibliografía

1. Schaberg D, Culver D, Gaynes R. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91:72S-5S.
2. Vaqué J, Grupo de Trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (Proyecto EPINE 1990-1999). Grupo de Trabajo EPINE. J. Vaqué y J. Roselló eds. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene, 2001.
3. Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E, Grupo de Trabajo para el estudio de Estafilococos. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). *Rev Clin Esp* 1997;2: 18-24.
4. Liñares J, Tubau F, Domínguez M. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. An overview of the 1990s. En: *Streptococcus pneumoniae*. New York: Mary Ann Liebert, 2000;399-407.
5. Panlilio A, Culver D, Gaynes R, Banerjee S, Henderson T, Tolson J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-6.
6. Low D, Keller N, Barth A, Jones R. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S133-45.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eleventh informational supplement M 100-S11. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.
8. Edmond M, Wallace S, McClisch D, Pfaffer M, Jones R, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
9. Sahm D, Marsilio M, Piazza G. Antimicrobial resistance in key bloodstream bacterial isolates: Electronic surveillance with the Surveillance Network Database-USA. *Clin Infect Dis* 1999;29:259-63.
10. Johnson A, James D, Livermore D. Increasing prevalence of methicillin resistance amongst *Staphylococcus aureus* blood culture isolates. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:160.
11. Navarro C, Egido P, Aspiroz C, Durán E, García C, Rubio C, et al. Resistencia a penicilina y a otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000;18:314-8.
12. Spencer R. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.
13. Pfaffer M, Jones R, Doern G, Sader H, Kugler K, Beach M. Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. SENTRY Participants Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:283-97.