

## Recidiva de la colonización nasal e importancia de la colonización cutánea por *Staphylococcus aureus* en pacientes en hemodiálisis

J.C. Peña <sup>a</sup>, A. Martínez-Castelao <sup>b</sup>, N. Fernández-Sabé <sup>a</sup>,  
F. Moreso <sup>b</sup>, A. Domínguez <sup>c</sup>, M. Pujol <sup>a</sup>, J. Ayats <sup>c</sup>, F. Gudiol <sup>a</sup>,  
O. Bestard <sup>b</sup>, M. Ibernón <sup>b</sup>, M.T. González <sup>b</sup>, J. Ariza <sup>a</sup>

### RECURRENCE OF NASAL COLONISATION AND THE IMPORTANCE OF SKIN COLONISATION DUE TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

**Summary.** Patients and methods. We performed a prospective study in *Staphylococcus aureus* nasal carriage patients on chronic haemodialysis to determine the role of cutaneous colonization in the aetiology of nasal recurrences. From February 2000 to September 2001, seventy-one patients on chronic haemodialysis in the dialysis unit at a university hospital were monthly screened for *S. aureus* nasal carriage. Carriers received nasal mupirocin for five days and were tested for nasal and cutaneous carriage two days later and monthly thereafter. According to genotyping results, recurrence was defined as relapse if pretreatment and recurrence nasal isolates were clonally identical; if both isolates were different clones it was considered nasal recolonization. Results. Thirty-nine patients (55%) were nasal carriers: 11 initially and the other 28 during follow-up. Among the mupirocin-treated patients, the eradication of *S. aureus* nasal carriage rate was 88.5%. Nasal recurrence was documented in 17 patients (43.5%), and in 6 of these, more than once. *S. aureus* nasal strains were available for molecular typing in 14 patients with a total of 23 recurrence episodes. On the basis of pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis, 16 (70%) recurrence episodes were considered relapses and 7 (30%) recolonizations. Among the episodes of relapse, only in 3 cases cutaneous colonization was detected in the months prior to the development of relapse. In haemodialysed patients, the majority of nasal carriage recurrences after mupirocin therapy were due to relapses. Conclusion. Cutaneous colonization does not appear to play a relevant role in the development of these relapses. [DyT 2005; 26: 11-8]

**Key words.** Chronic haemodialysis. Nasal colonization. *Staphylococcus aureus*.

<sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas. <sup>b</sup> Servicio de Nefrología. <sup>c</sup> Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

#### Correspondencia:

Dr. Alberto Martínez Castelao. Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Fax: +34 932 607 607. E-mail: amcastel@terra.es

El trabajo se ha sufragado con una beca FIS 00/0343 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y ha recibido el Premio a la mejor comunicación presentada en el Congreso de la SEDYT, celebrado en León, el 29, 30 de abril y 1 de mayo de 2004.

© 2005, DyT

### Introducción

El *Staphylococcus aureus* es la causa del 70-90% de episodios de infección del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis (HD), con el riesgo consi-

guiente de bacteriemia. Ser portador nasal del germen constituye un papel preponderante en el desarrollo de la infección por el germen, que puede propagarse y automantenerse en ese medio durante mucho tiempo [1]. Hasta ahora

se pensaba que la colonización nasal suponía el paso previo para mantener colonizaciones cutáneas posteriormente. Es más, cuando se tratan tópicamente las fosas nasales, el *S. aureus* desaparece también de otras partes del organismo [2].

Los pacientes en HD suelen presentar doble tasa de colonización nasal que la población general, y se ha asociado la disminución de la tasa de infección por *S. aureus* con la disminución del estado de portador nasal [4,5], aunque las recidivas ocurren pocas semanas o meses después.

La colonización por *S. aureus* ofrece en estos pacientes la particularidad de esa mayor frecuencia, dada la posibilidad de contaminar el acceso nativo para la HD, fístula arteriovenosa interna (FAVI) o externa (injertos); pero, además, por la elevada frecuencia con la que hoy en día hemos de utilizar catéteres centrales para el inicio o mantenimiento de la HD (femoral, yugular o subclavio).

Existe muy poca documentación acerca de la epidemiología de las recidivas de la infección. Estudios de tipificación fagocitaria en portadores nasales tratados con mupirocina han sugerido que es más frecuente la recolonización que la recidiva, sin que se conozca bien la trascendencia del mantenimiento de la colonización sobre estos episodios [6].

Hemos efectuado un estudio prospectivo del posible papel de la colonización cutánea en la recidiva de infección en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en HD, portadores nasales de *S. aureus*.

## Pacientes y métodos

Entre enero de 2000 y septiembre de 2001 hemos estudiado a 71 pacientes con IRC terminal (IRCT) en programa de HD periódica en el Servicio de Nefrología (Unidad de Diálisis) del Hospital Universitario de Bellvitge.

Dichos pacientes se incluyeron en un programa de vigilancia y control para reducir la incidencia de infecciones estafilocócicas. A todos los pacientes incluidos se les practicó un frotis nasal al inicio del tratamiento sustitutivo renal (TSR) mediante HD, para detectar el estado de portador de estafilococo. Los pacientes portadores con cultivo positivo para *S. aureus* se consideraron como 'portadores'. Portadores y no portadores se siguieron de forma prospectiva mensualmente durante todo el estudio.

Los pacientes portadores nasales se trataron con mupirocina cálcica al 2% (Bactrobán<sup>®</sup>) en ambas fosas nasales, tres veces al día durante cinco días. En caso de detectarse resistencia a mupirocina, se administró cotrimoxazol oral y ácido fusídico tópico [7]. A los portadores nasales se les practicaron frotis dos días después de finalizado el tratamiento. En caso de recidiva, se repitió el tratamiento de la misma forma.

### **Definiciones**

Se consideró portador de *S. aureus* al paciente con cultivo nasal positivo en cualquier momento del estudio.

Se definió como erradicación del estado de portador la eliminación del *S. aureus* inmediatamente después del tratamiento.

Se definió como recidiva de portador nasal la nueva presencia de *S. aureus* con al menos un cultivo negativo postratamiento. El genotipo se utilizó para definir recidiva o recolonización. Se consideró nueva colonización cuando la cepa postratamiento era diferente de la caracterizada pretratamiento.

### ***Estudio de colonización cutánea***

Se estudió sólo en los pacientes portadores sometidos a descontaminación nasal y controlados posteriormente.

Se practicaron frotis de axila e ingles en el período de seguimiento, de forma similar a la descrita previamente.

### ***Estudio microbiológico***

Los extendidos nasales y cutáneos se incubaron en placas agar-manitol a 35 °C durante 48 horas. La especie de *S. aureus* se identificó según las características de crecimiento en agar-manitol, hidrólisis de ADN, test de aglutinación en látex y reacción a la coagulasa. Se determinó la susceptibilidad antimicrobiana mediante difusión en disco, según los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards [8].

Con cada cepa de *S. aureus* de cada paciente se practicó una electroforesis en gel en campo pulsátil (PFGE) para frotis nasal y cutáneo. Se efectuó un análisis de restricción de ADN cromosómico, haciendo correr un PFGE en un monitor CHEF-DR III (Bio-Rad Laboratories, Richmond, California), mediante pulsos de 1-30 segundos en voltaje de 6 V/cm durante 23 horas, a 14 °C. El gel se tiñó con bromuro de etidio y se fotografió.

De acuerdo con criterios estandarizados [9], las cepas se consideraron idénticas cuando el patrón de restricción tenía el mismo número de bandas y el mismo tamaño. Diferencias superiores a tres bandas eran indicativas de una cepa distinta.

### **Resultados**

Entre febrero de 2000 y septiembre de 2001, 71 pacientes con IRCT en programa de HD periódica en nuestro hospital se incluyeron en el estudio. La edad media fue de 60,1 + 6,3 años; 42 varones y 29 mujeres. De ellos, 36 (51%) se dializaron a través de un catéter central y 35 (49%) a través de una FAVI. Durante el período de seguimiento, el acceso vascular cambió en 14 pacientes, en 13 se desarrolló una FAVI que pudo utilizarse y en un paciente se colocó un catéter central (Figs. 1, 2, 3, 4 y 5).

Once pacientes (15,5%) fallecieron a lo largo del período de seguimiento y 25 (35%) pasaron a HD extrahospitalaria. El seguimiento medio global fue de 152 + 199 días.

Treinta y nueve pacientes (55%) se catalogaron como portadores nasales de *S. aureus*: 11 en el momento del primer control y 28 durante el seguimiento –todos ellos con frotis previamente negativos–. Se constató sensibilidad del *S. aureus* a meticilina en todos los casos, excepto tres. El período de seguimiento en los portadores fue de 238 + 206 días y en los no portadores de 102 + 143 días.

Se administró tratamiento con mupirocina en 61 episodios y cotrimoxazol

oral más ácido fusídico tópico en cuatro, por resistencia a mupirocina. La descontaminación nasal fue efectiva en 54 episodios (88,5%), fracasando en siete. No se desarrollaron resistencias a mupirocina durante este tiempo.

### Recidiva de portador nasal

De los 39 pacientes portadores nasales, 22 (56,5%) no presentaron recidiva después de la descontaminación (Fig. 1). Se observó nueva colonización en 17 pacientes (43,5%), que en seis tuvo lugar en más de una ocasión.

Los pacientes permanecieron libres de contaminación 60 días (20-278). El seguimiento medio de los 17 portadores que recidivaron fue de 337 + 203 días y en los que no se observó recidiva de 167 + 188 días.

De los 17 pacientes con recidiva, se obtuvo material para tipaje molecular en 14, con 23 episodios de recidiva. A través del mismo, se calificó como recidiva en 16 casos (70%) y nueva colonización (cepa distinta) en siete episodios (30%) (Fig. 2). Se identificaron 16 cepas diferentes, siendo la misma en alguna de las muestras de cuatro pacientes.

### Colonización cutánea

En 13 de los 16 episodios de recidiva se aisló *S. aureus* en las muestras cutáneas, siendo la misma cepa la causante de la contaminación nasal y cutánea. En ocho de ellas la detección cutánea y nasal fue simultánea. En tres episodios la infección cutánea precedió a la recidiva de la contaminación nasal. Solamente en uno de siete episodios de recolonización se detectó contaminación cutánea. En este

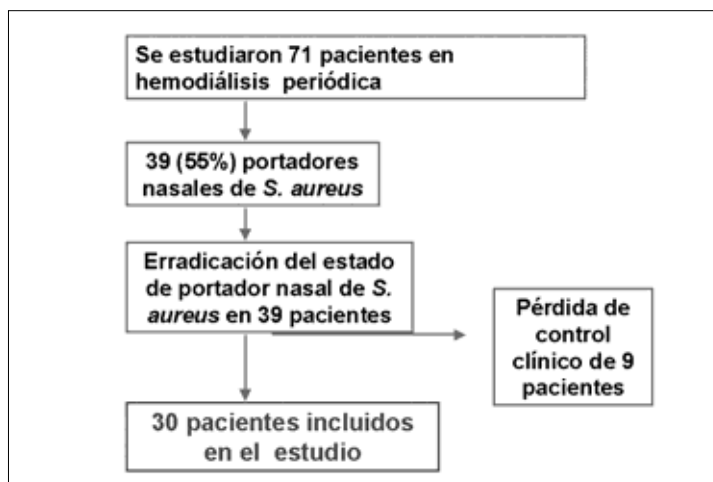


Figura 1. Resultados. Selección de pacientes.

Variable	Pts (n= 30)
Sexo, N.º H/M	17/13
Edad media (años)	57 (16-83)
<b>Acceso vascular</b>	
catéter venoso central	19
fistula arteriovenosa	11
Tiempo medio en hemodiálisis antes del primer frotis (meses)	2,5 (0-110,5)
Control clínico medio (días)	145,5 (38-389)

Figura 2. Características de los pacientes.

paciente, se detectó un cultivo positivo 7 meses antes de la recolonización.

### Discusión

Los pacientes en HD muestran una especial predisposición a la colonización nasal por *S. aureus*, lo que hace que la infección por este germen constituya un problema clínico grave en las unidades

Variable	Ptes
Tasa de colonización nasal	32%
Tasa de recidiva nasal	13/30 (43%)
Tiempo medio hasta la primera recidiva (días)	98 (30-336)
Tasa de erradicación con mupirocina	88,5%

Figura 3. Características de los pacientes.

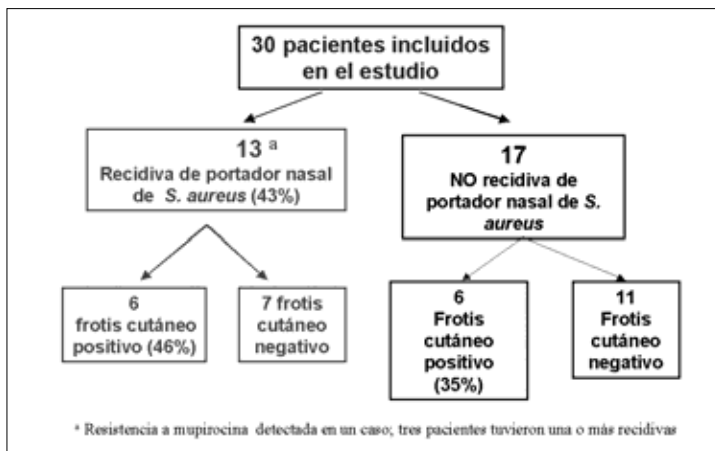


Figura 4. Colonización por *S. aureus* nasal y cutáneo en los pacientes estudiados.

de diálisis. Las tasas de colonización varían según los diferentes autores, siendo en nuestro caso del 55%. La mupirocina tópica se ha mostrado eficaz, disminuyendo la tasa de infección [4,10], aunque es menos eficaz que en voluntarios sanos [11].

La posibilidad de erradicación del agente infeccioso está alrededor del 87%, aunque con recidivas del 20-70% en los tres primeros meses [10,12]. En nuestro estudio, la tasa de erradicación fue del 88,5%, con recidiva en el 43,5%, sin que

hayamos tenido evidencia de desarrollo de resistencias a mupirocina como mecanismo de dicha recidiva.

Los mecanismos para explicar las recidivas no están claros, y pueden depender de la propia capacidad del germen para auto-perpetuarse en otras partes del organismo, lo que podría relacionarse con la higiene personal [6,16].

Los modernos métodos de tipaje clonal son eficaces para diferenciar la cepa responsable, lo que resulta imprescindible para aclarar los posibles mecanismos de susceptibilidad a la infección en pacientes en HD.

La posibilidad de recidiva o nueva colonización dependerá del tipo de paciente, es decir, de sus factores de riesgo adicionales y las patologías concomitantes. Nuestros resultados, así como otros recientes [17], sugieren que la recidiva es el mecanismo más frecuente y que suele producirse tempranamente, entre el primero y cuarto mes, aunque también existen recidivas tardías.

En nuestros pacientes hemos documentado un 30% de episodios de nueva colonización por *S. aureus*, pero también en pacientes que habían sufrido recidiva. Esta asociación puede poner de manifiesto una predisposición especial a la infección en este tipo de pacientes.

Después del tratamiento con mupirocina, detectamos contaminación cutánea en menos del 40% de portadores nasales. Sin embargo, esa tasa subió al 80% en los pacientes que sufrieron una recidiva, siendo la misma cepa responsable de la contaminación nasal y cutánea.

La contaminación cutánea parece pues más una consecuencia que la causa

de la recidiva en ocho casos. Las fosas nasales son un reservorio del cual el *S. aureus* se extiende a la piel y así la aplicación de mupirocina tópica puede ser más eficaz para eliminar transitoriamente el germen de nariz y piel [2,18].

El largo período libre de contaminación nasal transcurrido en algunos pacientes que sufrieron una recidiva posterior podría explicarse por la presencia de algunas colonias nasales de *S. aureus* resistentes, no detectables en los frotis habituales.

A este respecto, factores diversos, tales como la estructura de la superficie celular del *S. aureus* y de las células del huésped podrían desempeñar un papel en la susceptibilidad de algunas cepas.

En tres episodios de recidiva observamos colonización cutánea con cultivo nasal negativo, en los meses previos a la detección de la recidiva. Ello podría sugerir la importancia de dicha colonización cutánea en la recidiva de portador nasal en un 15-20% de pacientes en HD, que actuarían como reservorio.

Los estudios de PFGE practicados mostraron que el estado de portador nasal fue policlonal en nuestros pacientes. No obstante, la misma cepa fue compartida por dos pacientes con episodios de recolonización, lo que sugeriría una posible transmisión cruzada como mecanismo adicional de colonización en algunos pacientes.

Creemos que sería muy aconsejable la vigilancia rutinaria del estado de portador nasal de *S. aureus* y el tratamiento con mupirocina de los portadores nasa-

Caso	Cepa nasal inicial	Cepas posteriores			
		Nasal	Axilar	Inguinal	
1	A	A	C	(-)	Recaída
2	C	D	(-)	D	Nueva colonización
3	E	E	E	(-)	Recaída
4	F	F	F	(-)	Recaída
5	G	G	(-)	G	Recaída
6	H	H	(-)	H	Recaída
	H	I	H	J	Nueva colonización
(-) cultivo negativo					

**Figura 5.** Análisis mediante electroforesis en gel de campo pulsátil (PFGE) de muestras aisladas en seis pacientes. En los pacientes 1, 3, 4 y 5 se consideró que existía una recidiva, con todas las cepas en patrón similar. En los pacientes 2 y 6 (II episodio) existió una nueva colonización por una cepa diferente.

les. Ello sería importante para evitar la profilaxis indiscriminada con mupirocina, que induciría resistencia a la misma. Mediante esta práctica podemos identificar a los pacientes con elevado riesgo de colonización por el germen, lo que permitiría adicionalmente pautas de tratamiento más adecuadas [19,20].

En resumen, nuestros resultados muestran que el estado de portador nasal es responsable de una importante proporción de episodios de recidiva, como resultado de la persistencia de un bajo nivel, no detectable, de ese estado de portador. Los reservorios cutáneos también pueden actuar manteniendo el estado de portador nasal. Aunque nuestros resultados no aportan datos respecto a la higiene cutánea, el uso de clorexidrina se recomienda como práctica habitual en este tipo de pacientes.

## Bibliografía

1. Williams RE. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56-71.
2. Reagan DR, Bradley ND, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991; 114: 101-6.
3. Kirmani N, Juazon CU, Murray HW, Parrish AE, Sheagren JN. *Staphylococcus aureus* carriage rate of patients receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1657-69.
4. Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA, Godard CA, Matiz EG, Schurgers ML, et al. The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *S. aureus* infections in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 278-81.
5. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315: 91-6.
6. Casewell MW, Hill R. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin (pseudomonic acid). A controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 365-72.
7. Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blázquez MJ, Moreno S, Menarguez MC, et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 175-9.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 11 ed. Document M100-S11. Vol 21, No 1. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2001.
9. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-9.
10. Boelaert JR. *S. aureus* infection in hemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage: a review. *J Chemother* 1994; 2 (Suppl): 19-24.
11. Bommer J, Vergetis W, Andrassy K, Hingst V, Borneff M, Huber W. Elimination of *S. aureus* in hemodialysis patients. *ASAIO J* 1995; 41: 127-31.
12. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms and Associated Risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
13. Holton DL, Nicolle LE, Diley D, Bernstein K. Efficacy of mupirocin ointment in eradicating *Staphylococcus aureus* nasal carriage in chronic haemodialysis patients. *J Hosp Infect* 1991; 17: 133-7.
14. Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, Dalton HP, Mayhall CG. Prospective study of microbial colonization of the nose and skin and infection of the vascular access site in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 1988; 2: 1257-62.
15. Watanakunakorn C, Brandt J, Durkin P, Santore S, Bota B, Stahl CJ. The efficacy of mupirocin ointment and chlorhexidine body scrubs in the eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Infect Control* 1992; 20: 138-41.
16. Hare R, Thomas CG. The transmission of *S. aureus*. *Br Med J* 1956; 2: 840-4.
17. Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K. Typing of *S. aureus* colonising human nasal carriers by pulsed field gel electrophoresis. *J Med Microbiol* 1995; 42: 127-32.
18. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R. Elimination of *S. aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 466-74.
19. Bloom BS, Fendrick AM, Chernew ME, Patel P. Clinical and economic effects of mupirocin calcium on preventing *S. aureus* infection in hemodialysis patients: a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 687-94.
20. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *S. aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 235-9.
21. Kluytmans J, Manders MJ, Van Bommer E, Verbrugh HA. Elimination of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 793-7.

*RECIDIVA DE LA COLONIZACIÓN NASAL E IMPORTANCIA DE LA COLONIZACIÓN CUTÁNEA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS*

**Resumen.** Pacientes y métodos. Hemos realizado un estudio prospectivo en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (HD), portadores nasales de *Staphylococcus aureus*. Se ha estudiado el posible papel de la colonización cutánea en la recidiva de la colonización nasal. Entre enero de 2000 y septiembre de 2001, a 71 pacientes incluidos en el programa de HD del HUB se les practicó estudio del frotis nasal y cutáneo. A los portadores se les administró mupirocina nasal durante 5 días, repitiéndose el frotis nasal y cutáneo 2 días después de finalizar el tratamiento y mensualmente con posterioridad. En el estudio molecular según el genotipo, se definió como recaída si el clon era idéntico pre y postratamiento y como recolonización si el clon era diferente postratamiento. Resultados. Treinta y nueve pacientes (55%) eran portadores y se trataron con mupirocina, y la tasa de erradicación del *S. aureus* nasal fue del 88,5%. En 17 pacientes se constató recidiva nasal (43,5%) y seis de ellos sufrieron más de un episodio. Tras un análisis de electroforesis en gel en campo pulsátil (PFGE), 16 episodios se consideraron recidiva (70%) y siete (30%) nueva colonización. Sólo se detectaron tres casos de colonización cutánea previos a un episodio de recidiva. Conclusión. La colonización cutánea no parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de recidivas de colonización por *S. aureus*. [DyT 2005; 26: 11-8]

**Palabras clave.** Colonización nasal. Hemodiálisis. *Staphylococcus aureus*.