

Identificación rápida de *Staphylococcus aureus* metilina resistente

Cribado de portadores

Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

Rapid tests for methicillin
resistant *Staphylococcus aureus*.
Carrier screening. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-5

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
AETSA, Agencia de Evaluación
7^o S de Tecnología Sanitaria
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJO DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Identificación rápida de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente

Cribado de portadores

Informe de síntesis de tecnologías
emergentes

Rapid tests for methicillin resistant
Staphylococcus aureus. Carrier
screening. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-5

Baños Álvarez, Elena

Identificación rápida de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. Elena Baños Álvarez y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

71 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina / genética 2. Infecciones estafilocócicas / prevención y control I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Elena Baños Álvarez y Aurora Llanos Méndez

Revisores: M^a. Jesús Pérez Santos. Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Gestión Clínica Laboratorio y Medicina Preventiva.

Área Sanitaria Serranía Norte. Málaga

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-03-9

NIPO: 725-12-047-X (MINECO). 680-12-103-4 (MSSSI)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Identificación rápida de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente

Cribado de portadores

Informe de síntesis de tecnologías
emergentes

Rapid tests for methicillin resistant
Staphylococcus aureus. Carrier
screening. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-5

Conflicto de Interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Puntos clave.....	9
Key points	11
Descripción de la tecnología.....	13
Características clínicas	21
Justificación	25
Objetivos	27
Metodología	29
Resultados	31
Aspectos económicos	53
Discusión	59
Referencias	63
Anexo 1. Estrategias de búsqueda.	69
Anexo 2. Resultados de la búsqueda.	71

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Métodos de diagnóstico rápido de MRSA.....	19
Tabla 2. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión.....	36
Tabla 3. Características principales de los ensayos clínicos para evaluar el impacto del cribado sobre la incidencia de MRSA nosocomial.....	41
Tabla 4. Calidad de los estudios según cuestionario QUADAS.....	46
Tabla 5. Principales resultados de los estudios diagnósticos.....	48
Tabla 6. Principales resultados de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión	49
Tabla 7. Principales resultados del estudio cuasi experimental ¹³	50
Tabla 8. Costes de los métodos de diagnóstico rápido	53
Tabla 9. Resultados de la evaluación económica de Wassenberg 2010 ¹⁴	55
Tabla 10. Análisis incremental de coste-efectividad. Murthy 2010 ¹⁵	57

Puntos clave

- Los métodos de diagnóstico rápido de *S aureus* resistente a meticilina (MRSA) permiten su identificación en no más de 48 horas y consisten en cultivos rápidos (menos de 48 horas) y métodos moleculares (menos de 24 horas), con el fin de permitir, de forma precoz, la puesta en marcha del aislamiento y tratamiento adecuado del paciente.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la eficacia, efectividad y seguridad de las técnicas de cribado rápido para MRSA en pacientes hospitalizados.
- Se recuperaron 3 informes de síntesis, 1 meta-análisis, 5 estudios de pruebas diagnósticas, 2 ensayos clínicos, 1 estudio cuasi experimental y 2 estudios de coste-efectividad.
- Los estudios de pruebas diagnósticas verificaron la validez diagnóstica de las técnicas rápidas, con sensibilidad entre 89,7% y 100% y especificidad entre 85,3% y 98,7%. Estas pruebas mostraron mayor capacidad para descartar la enfermedad que para detectarla.
- No se obtuvieron datos estadísticamente significativos entre técnicas rápidas y cultivos convencionales en relación a la incidencia de MRSA nosocomial, con tasas de incidencia acumulada entre 1,9% y 2,8% en pacientes cribados con técnicas rápidas y entre 2,4% y 3,2% en aquellos cribados mediante cultivos convencionales. Tan sólo se obtuvieron datos significativos en relación a la disminución del tiempo de notificación de resultados, con tiempos para las técnicas rápidas entre 2,3 horas y 21,8 horas y para cultivos convencionales entre 46,4 horas y 3,3 días.
- Los estudios no demostraron el coste-efectividad de estas técnicas rápidas. No obstante, el cribado mediante cultivo cromogénico se presentó como una posible alternativa al cultivo convencional por sus menores costes en relación a los ocasionados por la PCR, su seguridad, eficacia y efectividad en la disminución de la infección por MRSA y su disminución de los tiempos de notificación.

Key points

- Rapid screening tests for methicillin resistant *S aureus* (MRSA) allow identification in an expected turnaround time of less than 48 hours with rapid culture methods and less than 24 hours with molecular tests, in order to procure an early isolation and the right treatment to the patients.
- The specific objectives of this review focused on evaluating the efficiency, effectiveness and safety of rapid screening techniques for MRSA in hospitalized patients.
- This review identified 3 health technology assessment reports, 1 meta-analysis, 5 diagnostic test studies, 2 clinical trial, 1 quasi-experimental study with before-after design and 2 cost-effectiveness studies.
- Studies of diagnostic tests verified the validity of rapid screening tests, with sensitivity between 89,7% and 100% and specificity between 85,3% and 98,7%. These tests showed greater ability to rule out the infection than to detect it.
- No data were statistically significant between rapid and conventional culture methods in relation to the incidence of nosocomial MRSA, with cumulative incidence rates between 1,9% and 2,8% in patients screened with rapid techniques and between 2,4% and 3,2% in those screened with conventional culture tests. Data were only significant in relation to the reduction in hours of notification of results, with rapid screening tests between 2,3 and 21,8 hours and conventional culture methods for between 46,4 hours and 3,3 days.
- The studies did not demonstrate the cost-effectiveness of these rapid methods. However, screening by chromogenic cultures is presented as a possible alternative to conventional culture because of its lower costs in relation with those caused by PCR, its safety, efficiency and effectiveness in reducing MRSA infection as well as decreasing time notification that it can generate.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Técnicas de diagnóstico rápido de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

Descripción de la tecnología

Para conseguir una detección rápida de MRSA que permita poner en marcha precozmente el aislamiento y tratamiento adecuado del paciente, se han desarrollado junto a los cultivos tradicionales una serie de procedimientos diagnósticos que permiten la identificación de MRSA en no más de 48 horas (Tabla 1)¹⁻¹⁶. Estos procedimientos consisten en cultivos rápidos (con lectura en menos de 48 horas) y métodos moleculares (con lectura en menos de 24 horas). Al igual que los cultivos convencionales, estos procedimientos requieren de una toma de muestras previas, que tendrá las mismas características para todos.

Recogida de muestras

Según estudios previos^{6-13,17}, las localizaciones que se aconsejan para la recogida de las muestras son:

- Exudado nasal: toma mediante torunda. Es la localización más adecuada aunque puede sustituirse por exudado faríngeo, donde la toma de muestras resulta más incómoda para el paciente. Con mayor sensibilidad está la triple muestra de exudados nasal, faríngeo y perirrectal o perineal⁶⁻¹³.
- Exudado de piel de la zona perineal-perirrectal: tiene alta sensibilidad pero no se aconseja como muestra única^{7-9,11,12}.
- Muestras de secreciones respiratorias en pacientes con ventilación mecánica o traqueostomía^{7,9-11,13}.
- Exudado de úlceras o heridas en pacientes con solución de continuidad de piel^{8,10,11}.
- Urocultivo en pacientes con sonda vesical⁷.

A título orientativo, en el siguiente cuadro se recogen las localizaciones de mayor interés para la búsqueda con fines epidemiológicos de MRSA¹⁷.

Adecuación de localizaciones de las muestras para la búsqueda de MRSA					
	Heces/Recital	Perineal	Faríngea	Nasal	Otras
Adecuación	*+	+++	+++	++++	†++
*Carece de gran interés pero ha sido utilizado en varios estudios. †Aspirado traqueal en pacientes con ventilación mecánica (++), úlceras crónicas (+++), orina en pacientes sondados (++).					

Estas muestras se pueden conservar durante un tiempo inferior o igual a 24 horas, a temperatura ambiente o en nevera entre 2-8°C. No precisan de ningún tipo de preparación previa a la inoculación en los medios de cultivo. Para su siembra se rotulan los medios con el número de muestra, la fecha y el tipo de muestra. Con la torunda se descarga la muestra en aproximadamente un tercio de cada placa, rotándola sobre sí misma y finalmente se extiende con un asa estéril de forma cualitativa para obtener colonias aisladas¹⁷.

Procedimientos para el diagnóstico rápido

Cultivos rápidos

Utilizan medios selectivos donde MRSA se identifica fácil y rápidamente. Los más empleados son los de agar cromogénico^{9,11-13}. Existen distintos tipos de medios cromogénicos pero es recomendable usar los que están suplementados con oxacilina (o cefoxitina), que actúa como agente selectivo impidiendo el crecimiento de las cepas de MRSA. Se usan diferentes concentraciones de oxacilina (desde 0,5 a 6mg/L) o de cefoxitina (desde 4 a 8mg/L). Estos medios deben almacenarse a 2-8°C y se recomienda realizar controles de calidad de los medios con las cepas *S aureus* ATCC 29213 (sensible a meticilina) y *S aureus* ATCC 43300 (resistente a meticilina)¹⁸.

Proporcionan resultados en 24 horas². Se realiza una primera lectura a las 24 horas del cultivo y si en las placas no se detecta crecimiento de microorganismos, se prolonga la incubación hasta las 48 horas. Cualquier microorganismo con una coloración compatible con lo especificado por el fabricante se identificará como MRSA. Posteriormente se subcultiva en agar sangre para realizar pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y los estudios que se consideren oportunos¹⁷.

Para la confirmación de la resistencia a meticilina se pueden emplear métodos fenotípicos o genotípicos.

- **Fenotípicos:**

- *Método de difusión en disco*^{6,8,11}: disco de cefoxitina (30µg) que es un potente inductor de la producción de PBP2a, transpeptidasa con baja afinidad por los antibióticos betalactámicos pero que conserva su función en la síntesis de la pared celular, siendo responsable de la resistencia a la meticilina. Se trata de un método más precoz que la propia oxacilina en la detección de resistencias. Además, la lectura de su halo de inhibición es más fácil.
- *Sistemas automatizados o comerciales* como los sistemas Vitek 2 (BioMérieux)^{8,11} y Phoenix (BD)¹⁷ que emplean oxacilina y cefoxitina para la detección de MRSA.

- **Genotípicos:** la confirmación de resistencia a meticilina en una placa de cultivo se puede realizar detectando el gen *mecA* (que codifica la PBP2a) por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional o en tiempo real⁸. También puede hacerse mediante aglutinación con látex para detectar la presencia de la PBP2a. Estos métodos de confirmación requieren de una identificación previa de la especie del microorganismo (*S aureus*) porque la resistencia a meticilina en cepas de estafilococos coagulasa negativa también está mediada por el gen *mecA* y su producto, la PBP2a.

Métodos moleculares

Fundamentados en la realización de una PCR cuyo objetivo es amplificar un fragmento de ADN de modo que resulte más fácil identificar al microorganismo causante de una enfermedad. En el caso de MRSA detectan secuencias de ADN relacionadas con la resistencia, concretamente el *SCCMec*, elemento genético móvil denominado cassette cromosómico *mec*, que transporta al gen *mecA* responsable de la resistencia^{6-10,17,18}.

Para su realización se necesitan:

- 4 desoxirribonucleósidos-trifosfato (dNTP) que sirven de sustrato para polimerizar nuevo ADN.
- Dos cebadores o iniciadores (“primers”) oligonucleótidos que son complementarios a una de las dos cadenas de ADN. Delimitan la zona de ADN a amplificar.

- Iones divalentes, normalmente magnesio o manganeso para que actúen como cofactores de la polimerasa.
- Iones monovalentes como potasio.
- Una solución tapón (“buffer”) que mantiene el pH adecuado para el funcionamiento de la ADN polimerasa.
- ADN polimerasa o mezcla de distintas polimerasas con temperatura óptima alrededor de 70°C.
- ADN molde, que contiene la región que se va a amplificar.
- Termociclador, máquina de PCR o reciclador térmico de PCR^{2,6-8,19}. Aparato que permite realizar los ciclos de temperaturas necesarios para una PCR. El modelo más común consiste en un bloque de resistencia eléctrica que distribuye a través de una placa una temperatura homogénea durante tiempos que pueden ser programables, con rangos de temperatura de 4-96°C. En algunos modelos se ha cambiado la resistencia eléctrica por tecnología Peltier, que permite tanto calentar como enfriar los tubos simplemente invirtiendo la corriente eléctrica. Los tubos empleados tienen una pared muy fina, lo que favorece una buena conductividad térmica y permite que se alcance el equilibrio térmico. Casi todos tienen un sistema que calienta la tapa de cierre para evitar la condensación sobre los tubos de reacción.

El ciclo de amplificación por lo general consiste en una serie de 20 ó 35 cambios repetidos de temperatura llamados ciclos. Cada ciclo suele tener entre 2-3 cambios de temperatura. Normalmente se realiza con un volumen de reacción de 15-100 µL en pequeños tubos de 0,2-0,5 mL que se colocan en el termociclador:

- *Inicio*: lleva la reacción hasta una temperatura de 94-96°C manteniéndola durante 1-9 minutos.
- *Desnaturalización*: este paso puede realizarse de diferentes modos pero el calentamiento de la muestra es la forma más habitual. La temperatura dependerá de la proporción de guaninas y citosinas (G+C) que tenga la cadena y de su longitud.
- *Alineamiento o unión del cebador*: el cebador se unirá a su secuencia complementaria en el ADN molde (hibridación del cebador), para lo que se necesita bajar la temperatura a 40-68°C durante 20-30 segundos. Se comienza la síntesis de ADN actuando los cebadores como límites de la región de la molécula que va a ser amplificada.

- *Extensión o elongación de la cadena:* la polimerasa sintetiza una nueva cadena de ADN complementaria a la cadena molde añadiendo los dNTP complementarios en dirección 5'→3'. La temperatura en este paso va a depender de la polimerasa que se use, sintetizando comúnmente mil bases en un minuto.
- *Elongación final:* asegura que cualquier ADN de cadena simple restante sea totalmente ampliado. Utiliza una temperatura de 70-74°C durante 5-15 minutos.

Estos métodos han sido descritos usando distintos tipos de PCR:

- PCR convencional^{8,9,11,12}.
- PCR en tiempo real: permite identificar con una alta probabilidad muestras de ADN específicas a partir de su temperatura de fusión (valor Tm “melting temperature”)^{7,10,13}.
- PCR múltiplex: amplifica más de una secuencia en una misma reacción, empleando dos o más pares de cebadores en un único tubo con el fin de amplificar simultáneamente múltiples segmentos de ADN^{2,10}.

Todas ellas permiten la detección del MRSA en 2-6 horas y algunas pueden combinarse con los cultivos en agar sangre convencionales reduciendo el tiempo de identificación^{1,11-13}.

Estado de desarrollo de la tecnología

Algunas técnicas de diagnóstico rápido cuentan con el reconocimiento de la FDA y la marca CE (Tabla 1), mientras que otras son únicamente empleadas en Estados Unidos o sólo se permite su uso en investigación^{1,2,6-9,20}.

Difusión

Comercializadas en Estados Unidos, Europa y Australia^{2,20}. Se desconoce la utilización de estos tests rápidos de diagnóstico en los centros sanitarios españoles.

Tecnologías alternativas

Cultivos convencionales y selectivos cuya lectura no puede realizarse hasta transcurridas 48 horas (48-72 horas). La toma de muestras se realiza del mismo modo explicado con anterioridad.

Estos medios se emplean en el cultivo de una amplia variedad de organismos. A menudo están enriquecidos con materiales como sangre, suero, hemoglobina u otros factores de crecimiento de las bacterias¹⁷, de modo que pueden ralentizar o suprimir el crecimiento de la flora competitiva, potenciando el crecimiento deseado.

El medio de cultivo más empleado es el agar-sangre^{6,7}, donde el microorganismo se somete a identificación definitiva realizando tinción de Gram, catalasa y coagulasa (en tubo o mediante aglutinación). En caso de resultar un coco grampositivo, catalasa y coagulasa positivos con crecimiento en agar MRSA (compuesto por agar Mueller-Hinton suplementado con 4% de ClNa y 6µg/mL oxacilina), el microorganismo se identifica como MRSA y se le realizarán pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y cualquier otro estudio que se considere oportuno (tipificación molecular)¹⁷.

También se utiliza el agar manitol-sal⁷⁻¹¹ que permite lecturas de sospecha a las 24-48 horas donde cualquier organismo manitol positivo (color amarillo) será sospechoso de ser *S. aureus*. Posterior o simultáneamente se subcultiva en medio agar sangre donde se somete al microorganismo a identificación definitiva, como se ha explicado anteriormente¹⁷.

Tabla 1. Métodos de diagnóstico rápido de MRSA			
Casa comercial	Nombre	Estado de desarrollo	Tiempo de lectura
	MÉTODO DIAGNÓSTICO: PCR		
Universal Sansors LTD (UK)	Desconocido	En desarrollo	5 minutos
Innovative Biosensors	Desconocido	En desarrollo	Minutos
Blaze Venture Technologies (Inglaterra)	Phitec	En desarrollo	10 minutos
TwistDx (UK)	TwistAmp, TwistDx	FDA	10-15 minutos
Spinomix (Suiza)	MagRSA	En desarrollo	<15 minutos
Quantalife Inc (USA)	Depler Digital PCR	FDA	<15 minutos
Enigma Diagnostics Ltd (USA)	HyprobePCR	En desarrollo	<45 minutos
Great Basin Scientific (USA)	Desconocido	En desarrollo	40-60 minutos
Cepheid, Inc. (USA)/ Genzyme Virotech GmbH (Alemania)	Xpert MRSA/SA Nasal Complete	FDA y CE	<1hora
	Xpert MRSA Assay	FDA y CE	75 minutos
Smiths Detection (USA)	Bio-Seeq	En desarrollo	60-90 minutos
bioMérieux S.A. (Francia)	NucliSENS EasyQ MRSA	FDA y CE	1.5-3 horas
BD Diagnostics (USA)	BD GeneOhm MRSA Assay	FDA y CE	<2 horas
	BD GeneOhm MRSA ACP Assay		
	LightCycler MRSA Advanced Test	FDA y CE	<2 horas
Roche Molecular Diagnostics (USA)	BACcelr8r	En desarrollo	<2 horas
Accelr8 Technology Corporation (USA)	GenoQuick	CE	2.5 horas
Hain Lifesciences GMBH (Alemania)	Detect-Ready MRSA Panel	CE (Europa y Australia)	<3 horas
Molecular Detection, Inc. (USA)	Onar MRSA	CE	3 horas
Minerva Biolabs (Alemania)	TruArray MRSA Test	Sólo para investigación	<4 horas
Akonni Biosystems (USA)	Geno Type MRSA Direct	CE	4 horas
Hain Lifesciences GMBH (Alemania)	Hyplex StaphyloResist	CE	4-5 horas
Amplex Diagnostics GMBH (Alemania)	Microphage MRSA/MSSA Screening Test	CE (no en USA)	<5 horas
Microphage Inc (USA)			
Quiagen (USA)	StaphPlex Panel	En desarrollo	<5 horas

Tabla 1. Métodos de diagnóstico rápido de MRSA (Continuación)				
Casa comercial	Nombre	Estado de desarrollo	Tiempo de lectura	
MÉTODO DIAGNÓSTICO: MEDIOS CROMOGENÍCOS				
Oxoid Ltd (UK)	Brilliance MRSA Agar	CE	18 horas	
bioMerieux S.A. (Francia)	chromic MRSA	Desconocido	18-24 horas	
Bio-Rad Laboratories (USA)	MRSA Select	FDA y CE	18-24 horas	
BD Diagnostics (USA)	BBL CHROMagar MRSA II	FDA y CE	18-24 horas	
Remel (USA)/ThermoFisher Scientific, Inc. (USA)	Spectra MRSA	FDA	24 horas	
BD Diagnostics (USA)	BBL CHROMagar MRSA	FDA y CE	24 horas	
AES CHEMUNEX (USA)	METISTAPH 2 agar	CE	24 horas	

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico y cribado.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

Las pruebas de identificación rápida de MRSA estarían indicadas en pacientes con ingreso previsto (programado o urgente) en un centro hospitalario con el fin de hacer un cribado de portadores de *S. aureus* resistente a meticilina y así poder llevar a cabo las medidas preventivas que se precisaran.

La infección nosocomial es todo proceso infeccioso que ocurre durante la hospitalización, a veces después, y que no estaba presente o incubándose en el momento de la admisión del enfermo en el hospital^{17,18,21}. Considerada uno de los principales problemas sanitarios en los países desarrollados, es importante tener claras las diferencias entre infección y colonización. Colonización consiste en la presencia de microorganismos (en piel, membranas mucosas, heridas abiertas, excreciones o secreciones) que no causan signos ni síntomas clínicos adversos, mientras que la infección se refiere a invasiones locales o sistémicas de microorganismos con sus consecuentes manifestaciones clínicas. Las personas colonizadas pueden ser portadores sanos y no desarrollar infección pero sí transmitir el microorganismo a través de contacto directo (persona-persona) o indirecto (fómites contaminadas)^{21,22}. Particularmente importantes son las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (aquellas resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos de uso clínico habitual y capaces de adquirir resistencia a algunos de los restantes grupos de antimicrobianos con posible utilidad clínica)^{17,18}. Las localizaciones más frecuentes de la infección nosocomial son^{22,23}:

- vías urinarias
- vías respiratorias inferiores
- heridas quirúrgicas

Diversos estudios han demostrado que la máxima prevalencia de infecciones nosocomiales ocurre en unidades de cuidados intensivos, unidades quirúrgicas, unidades oncológicas y médicas, y unidades en las que se presta atención sanitaria a pacientes inmunodeprimidos^{11,12,22,23}.

Entre los microorganismos productores de infección nosocomial destaca el *S. aureus* resistente a meticilina, siendo el responsable del 27,4% de ellas en España²³. Tiene como principal reservorio el ser humano, colonizando principalmente piel y mucosa de las fosas nasales, aunque también puede estar presente en otras localizaciones. MRSA puede penetrar en el organismo y ocasionar infecciones, favorecido por alteraciones del sistema inmune o por solución de continuidad de la piel (heridas, inserción de catéteres)^{1,21,22,23}. Las infecciones más importantes en las que está implicado son^{1,21,22,23}:

- bacteriemia primaria y secundaria
- infección quirúrgica
- neumonía especialmente asociada a ventilación mecánica
- otras infecciones (de piel y tejidos blandos, osteomielitis, endocarditis, etc)

Número de pacientes

En EE. UU., la proporción de infecciones hospitalarias asociadas a MRSA se incrementó rápidamente, llegando a causar el 63% de las infecciones hospitalarias en 2005. Posteriormente descendieron hasta un 28% en 2008²¹.

En Europa, las infecciones nosocomiales afectaron en el año 2009 a 4,1 millones de personas (1/20 pacientes), de los cuales 37.000 acabaron falleciendo o teniendo graves consecuencias en su salud¹⁷. Su tasa de aislamiento de MRSA fue de 26,3%, con diferentes valores según los distintos países integrantes.

Entre los países europeos, España ocupa una posición intermedia en relación a la tasa de MRSA, con una frecuencia de aislamiento de 18%. La prevalencia de infección nosocomial en España es de 8,23%, siendo el 5,1% de los aislamientos debidos a MRSA. Según la localización de los aislamientos el MRSA provocó²³:

- 1% de las infecciones urinarias nosocomiales.
- 4,5% de las infecciones de herida quirúrgica.
- 8,5% de las infecciones respiratorias.
- 4,4% de las bacteriemias.
- 9% del resto de infecciones nosocomiales.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

Entre los microorganismos con mayor importancia en la producción de infección nosocomial destaca el MRSA^{17,22,23}, el cual, desde los primeros brotes comunicados a finales de los años 80 hasta la actualidad, se ha hecho presente en todos los hospitales españoles¹⁷. El MRSA ocasiona brotes hospitalarios y en muchos casos se comporta incluso como un microorganismo endémico, con el consiguiente aumento de morbi-mortalidad y coste-hospitalario^{17,18}. La identificación de portadores de MRSA poco después del ingreso hospitalario permitiría poner en marcha mecanismos de prevención y/o de tratamiento profiláctico apropiado, de forma que se disminuirían la prevalencia y la incidencia de infección por esta bacteria. En este contexto se justifica la necesidad de revisar la evidencia disponible sobre la seguridad, eficacia y efectividad de las nuevas técnicas de diagnóstico rápido de MRSA, que hagan posible el cribado de pacientes que puedan suponer un peligro para la salud de otros con factores de riesgo de infección^{6-13,17,21} (UCI, grandes quemados, oncológicos, inmunodeprimidos) y disminuyan la infección nosocomial y sus costes¹⁰⁻¹⁵.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son seguras, eficaces —en términos de validez diagnóstica y precisión— y efectivas —en términos de disminución de incidencia de infección nosocomial— las técnicas de cribado rápido de MRSA en pacientes hospitalizados?

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia, efectividad y seguridad de las técnicas de cribado rápido para *S. aureus* resistente a meticilina en pacientes hospitalizados con o sin síntomas de infección.

Metodología

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta abril de 2011: MedLine y EMBASE. También se buscó en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov*^a. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials*^b y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^c.

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, la OMS, los *Centers for Disease and Prevention Control* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)^d, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)^e, *Conformité Européenne* (marca CE)^f, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)^g, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

^a <http://clinicaltrial.gov/>

^b <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

^c <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

^d <http://www.sempsph.com>

^e <http://www.seimc.org>

^f <http://www.CE-marking.com>

^g [http:// www.isciii.es](http://www.isciii.es)

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad²⁴ y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos adaptadas por CASP España (CASPe)²⁵ así como la herramienta QUADAS²⁶ para análisis crítico de pruebas diagnósticas.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- **Población:** Pacientes hospitalizados.
- **Intervención:** Pruebas de diagnóstico rápido para MRSA.
- **Comparación:** Métodos de cultivo tradicionales.
- **Resultados:** Seguridad, eficacia de la prueba -en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y cociente de probabilidad) y precisión de la prueba- así como efectividad en relación a disminución de la infección nosocomial (incidencia y/o prevalencia).

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: cartas al director, editoriales, comentarios, revisiones de tipo narrativo.
- Resúmenes, comunicaciones a congresos, encuestas, protocolos.
- Estudios experimentales *ex vivo* o *in vitro*.
- Series de casos sin grupo control.
- Estudios con tamaño muestral menor de 100.
- Estudios retrospectivos.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 766 referencias se localizaron 337 documentos sin duplicados procedentes de todas las bases de datos empleadas (Figura 1). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 307 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 30 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 14 de ellos para su análisis.

Descripción y calidad de los artículos

De 14 documentos analizados, 3 fueron informes de síntesis^{2,4}, 1 metaanálisis⁵ y 10 artículos originales: 5 estudios de pruebas diagnósticas⁶⁻¹⁰, 2 ensayos clínicos^{11,12}, un estudio cuasi experimental¹³ y 2 estudios de coste-efectividad^{14,15}.

Informes de síntesis

Los informes de síntesis fueron realizados por las organizaciones ECRI, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Canadá y el *National Health Service* del Reino Unido (NHS).

El instituto ECRI publicó un informe de síntesis² con fecha de búsqueda desde enero 2007 a mayo 2010, donde se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y CINAHL. El documento recopiló guías y estándares donde se describían los métodos específicos de cribado de MRSA, 3 informes de síntesis^{3,27,28} (uno de ellos incluido en este documento), 3 revisiones sistemáticas^{5,29,30} (una de las cuales⁵ fue recuperada y evaluada en el presente estudio, el resto no se incluyó por cumplir alguno de los criterios de exclusión), 7 estudios de coste-efectividad^{10,14,15,31-34} de los que 3 están incluidos en este estudio^{10,14,15}, 2 ensayos clínicos^{11,12} y un estudio cuasi experimental¹³ sobre programas de control de infección nosocomial usando cribado de MRSA mediante técnicas rápidas, también recogidos en el presente estudio. Los autores concluyeron que la disminución del tiempo de notificación de los test rápidos para MRSA fue estadísticamente significativa pero no encontraron evidencia que sugiriera que los

programas de control de infección nosocomial que incluyen test rápidos sean más efectivos que los que utilizaron métodos tradicionales. No obstante, señalaron que no existían estudios en los que se comparase la efectividad de estos programas frente a la ausencia de cribado.

El documento de la agencia canadiense³ (CADTH) realizó una revisión estructurada de la literatura en diversas fuentes, recuperando 15 artículos de los que 3 se incluyen en el presente estudio¹¹⁻¹³, quedando el resto excluido por no utilizar una prueba de referencia o ser inadecuada, o por ser estudios retrospectivos³⁵⁻⁴⁵. Los autores concluyeron que la capacidad de la PCR para cribado y sus beneficios clínicos (menores índices de infección, transmisión y colonización) fueron mayores que los obtenidos mediante el uso de cultivos convencionales.

El documento del NHS es una guía de buenas prácticas⁴ con el objetivo de presentar recomendaciones sobre el cribado de MRSA pero sin identificar fuentes de evidencia. Concluyeron que los pacientes que deberían participar en el cribado son aquellos que se encuentren en admisión de urgencias, pacientes procedentes de instituciones con alto riesgo de infección por MRSA, pacientes oncológicos o quirúrgicos y pacientes de unidades de cuidados críticos. También hacen referencia a los lugares óptimos para toma de muestras, entre los que señalan la parte anterior de las fosas nasales, axilas, periné y lesiones de piel.

Revisiones sistemáticas

En el presente estudio se ha incluido una revisión sistemática con meta-análisis⁵ cuyo objetivo fue determinar la evidencia disponible del efecto del cribado de MRSA mediante pruebas rápidas sobre las cifras de infección nosocomial por MRSA. Para ello, realizaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase, *Science Citation Index*, *The Cochrane database* y una revisión secundaria de referencias con restricción temporal de artículos publicados entre julio 1965 y febrero 2009. Se seleccionaron estudios que comparasen hospitales o servicios en los que se realizase cribado activo de portadores de MRSA mediante test rápidos (PCR), con hospitales o servicios en los que el cribado se llevase a cabo mediante cultivo o bien no se realizase. No se especificó ningún otro criterio de selección. Finalmente analizaron 10 artículos, de los cuales 3 estuvieron incluidos en el presente estudio¹¹⁻¹³. El resto^{34,36,37,46-49} quedó excluido por las mismas razones anteriormente descritas. Esta revisión realizó la lectura crítica utilizando las escalas Jadad²⁴, Chalmers y otra no especificada para estudios observacionales. Para el metanálisis calcularon como resultados principales:

- Tasa de incidencia de MRSA nosocomial, definiéndola como el número de casos nuevos de infección o colonización de MRSA nosocomial por 1000 pacientes-día.
- Colonización e infección nosocomial por MRSA fueron definidos como la detección del microorganismo tras 48 horas o más desde la admisión hospitalaria.
- Tasa de incidencia de bacteriemia nosocomial por MRSA como el número de casos por 1000 pacientes-día.

Según la herramienta de calidad CASPe²⁵ para revisiones sistemáticas, se trató de un artículo con una calidad alta. Se realizó sobre un tema claramente definido, con especificación de objetivo, criterios de inclusión y posibles resultados. La búsqueda se realizó en bases de datos adecuadas. La selección de artículos se hizo por pares independientes, al igual que su lectura crítica y la extracción de datos. Se ofrecieron datos sobre los artículos seleccionados (adecuados para responder a los objetivos previstos). Se incluyó una valoración de calidad de los mismos, también realizada por pares independientes y se señaló la posibilidad de sesgo de publicación.

La realización del meta-análisis se hizo según las recomendaciones de *The Cochrane Collaboration*. Los resultados obtenidos fueron expresados en términos de riesgos relativos con intervalos de confianza al 95%. Para el estudio de heterogeneidad usaron la prueba Q de Cochrane e I², considerando significativos los valores de $p < 0,10$. También se llevó a cabo un estudio de sensibilidad, pero no metarregresión. El número de estudios incluidos en el meta-análisis fue pequeño (3 estudios), lo que imposibilitó esta tarea.

Los autores llegaron a la conclusión de que no se demostraba que los métodos rápidos de cribado fueran efectivos para disminuir la infección nosocomial por MRSA si eran comparados con los cribados mediante cultivos tradicionales enriquecidos (RR= 0,87; IC95%: 0,61-1,24). Sólo se observó una disminución significativa de la densidad de incidencia de infección por MRSA cuando se compararon los métodos rápidos con la ausencia total de cribado (disminución del 46% con RR=0,54; IC95%: 0,41-0,71). Con estos resultados y el coste económico de estos tests, los autores recomendaron como primera estrategia para la reducción de MRSA la introducción de programas de cribado mediante cultivos tradicionales.

Estudios de pruebas diagnósticas para cribado

Se incluyeron en la presente revisión 5 estudios⁶⁻⁹ de pruebas diagnósticas para el cribado de MRSA, todos ellos correspondientes a estudios fase III según Sackett²⁶ (realizados de forma prospectiva).

El objetivo de todos ellos fue valorar la validez de métodos rápidos de cribado de MRSA basados en la realización de PCR, comparándolos con métodos de cultivo convencional como “gold estándar”. En uno de ellos¹⁰ también se realizó un estudio descriptivo de los costes de la prueba. Sus características y resultados se desarrollaron con más detalle en el apartado de aspectos económicos.

Descripción de la población

La población de los estudios estuvo formada por muestras (entre 304 y 1680) tomadas de pacientes cuyos criterios de inclusión sólo se recogieron en dos trabajos^{6,8}. Tai-Hua Ho *et al.*⁶ incluyeron pacientes ingresados en los servicios participantes sin colonización previa de MRSA conocida. En cambio, Hofelder *et al.*⁸ incluyeron a todos los pacientes que tuviesen factores de riesgo de colonización por MRSA conocidos, tales como haber sido transferidos de otro hospital o región con alta incidencia de MRSA, presentar heridas o lesiones crónicas y que no hubiesen tomado antibióticos durante los 14 días previos. En todos los casos, los pacientes iban a ser hospitalizados en los servicios participantes en los respectivos estudios. Tan sólo Hofelder *et al.*⁸ recogieron datos sobre las características de los mismos, pero no los especificaron en su estudio.

Descripción de la intervención

En todos los estudios se tomaron muestras procedentes de la parte anterior de las fosas nasales, dos por paciente, introduciendo cada torunda en una fosa nasal⁷⁻¹⁰ o ambas torundas en ambas fosas nasales⁶. También se tomaron muestras en otras localizaciones anatómicas como heridas y abscesos^{7,8,10}, garganta⁷⁻¹⁰, ingle⁷⁻¹⁰, axila⁸, orina, inserción de catéteres, tejidos blandos, esputos y otros lugares no especificados⁷.

1. Prueba rápida de detección de MRSA

Todos los estudios utilizaron como prueba de referencia la PCR pero con el uso de diferente tecnología en función de las secuencias genéticas de MRSA que detectaron y del tipo de termociclador que utilizaron.

Según las secuencias genéticas:

- BD GeneOhm StaphSR™ (BD GeneOhm™, San Diego, CA, USA)⁶ y Xpert MRSA (Cepheid, Sunnyvale, CA)⁹ detectan secuencias *SCCmec*s y *orfX* pero sólo el primero utilizó el termociclador SmartCycler (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA).
- El GenoType MRSA Direct™ (Hain Lifescience, Nehren, Alemania)⁸ detecta secuencias *SCCmec* tipo I, II, III y IV y cadenas de MRSA productor de infección comunitaria a través del uso del PE 9700 (Applied Biosystems, Witerstadt, Alemania).
- El LightCycler System™ (Roche)⁷ y el Kit IDI MRSA con plataforma SmartCycler™ (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)¹⁰ analizan las curvas de fusión llamadas *melting curves* (Tm) utilizando las secuencias genéticas *NUC1* y *NUC2*^{7,10}. Además, el SmartCycler también utiliza las secuencias *MEC1* y *MEC2*¹⁰. Ambos análisis utilizaron como termociclador el LightCycler Sistem (Roche).

En cuanto a los tiempos de notificación, todos fueron menores de dos horas^{6,7,9} salvo el GenoType MRSA Direct⁸ que emplea unas 4 horas. El estudio de Schulz *et al.*¹⁰, en el que se utilizó el análisis IDI MRSA con plataforma Smart Cycler, no ofreció datos a este respecto.

2. Prueba referencia

En todos los estudios se utilizó como “*gold estándar*” algún método de cultivo convencional como cultivos en agar sangre^{6,7}, agar manitol-sal^{8,10} o columbia agar⁷⁻¹⁰. En dos casos^{9,10} se emplearon también cultivos selectivos para MRSA¹⁰ y cultivos cromogénicos⁹.

En todos los casos salvo en uno¹⁰, en el que no se especificó, la confirmación de los resultados se realizó mediante la utilización de discos de difusión de oxacilina (Becton Dickinson) pero con algunas peculiaridades. Ho *et al.*⁶ sólo realizaron confirmación en el caso de cultivo negativo, Rossney *et al.*⁹ utilizaron cultivo enriquecido antes de pasar al disco de difusión y en el trabajo de Hofelder *et al.*⁸, la confirmación se realizó usando tres mecanismos: discos de difusión, confirmación automatizada VITEK2 (bioMérieux) y análisis GenoType MRSA (Hain Lifescience).

Tabla 2. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión

Autor y año	Centros participantes	Muestras tomadas		Intervención		
		Número de muestras	Lugar	Prueba de diagnóstico rápido		Prueba de referencia (cultivo)
				Nombre	Tiempo de notificación	
Ho 2010⁶	1 Hospital universitario	546	*Fosas nasales	GeneOhm StaphSR	< 2 horas	Agar sangre
Fang 2003⁷	1 Hospital universitario	304	• Fosas nasales • Heridas y abscesos • Periné • Orina • Inserción de catéteres • Piel y tejidos blandos • Esputos • Tráquea • Otros lugares no especificados	LightCycler System	< 24 horas	Agar sangre, agar manitol sal y medio enriquecido
Hofelder 2006⁸	¶12 Hospitales	508	• Fosas nasales • Heridas • Piel • Garganta • Axilas • Otros lugares no especificados	GenoType MRSA Direct	4 horas	Columbia agar y medido enriquecido
Rossney 2008⁹	§1 Hospital	¥204	• Fosas nasales • Garganta • Ingle	Xpert MRSA	75 minutos	Columbia agar, cultivos cromogénicos y cultivos selectivos para MRSA
Schulz 2009¹⁰	1 Hospital universitario	†1680	• Fosas nasales • Garganta • Lesiones	IDI MRSA kit con plataforma Smart Cyclyer	No se especifica	Agar manitol sal, Columbia agar y cultivo selectivo para MRSA

* 2 por paciente, cada una introducida en ambas fosas. ¶11 secundarios y terciarios y 1 hospital neurológico de larga estancia. § Carece de maternidad y pediatría. ¥ número de pacientes. † 1 en admisión, otra al 4º día de ingreso y así cada 4 días hasta el alta.

Ensayos clínicos

Se incluyeron 2 ensayos clínicos^{11,12}, no cegados y uno de ellos aleatorizado¹¹. Ambos trabajos tuvieron diseño cruzado, de modo que los dos grupos (control e intervención) recibieron la intervención en diferentes fases del estudio. Tras un periodo de blanqueo en el que los

individuos ingresados en los servicios durante la fase anterior fueron dados de alta, el grupo formado por los servicios que estaban recibiendo la intervención se convirtió en grupo control y viceversa. Sólo en uno de los estudios la asignación de grupo fue de forma aleatoria¹¹. Aún así, no se determinó qué servicios constituían cada grupo en cada una de las fases, sólo que todos, en una u otra fase, recibieron la intervención y que se trató de que servicios de características similares¹² estuvieran en grupos opuestos. En el trabajo de Jeyaratnam *et al.*¹¹ los servicios/unidades que participaron en el estudio fueron 10 (2 de geriatría, 2 de oncología y 6 quirúrgicos). En Hardy *et al.*¹² participaron 7 servicios (2 de cirugía general, 1 de cirugía torácica, 1 de cirugía otorrinolaringológica, 2 de cirugía traumatológica y ortopedia y 1 de neurología).

Ambos estudios tuvieron como objetivo la evaluación del cribado de MRSA mediante técnicas de diagnóstico rápido para ver su impacto en la incidencia de MRSA nosocomial.

Estos estudios se realizaron en Hospitales Universitarios del Reino Unido de 1200 camas cada uno, con entre 20-34 camas por servicio.

Descripción de la población e intervención

El número de pacientes participantes en los estudios osciló entre 9608 y 10934. La diferencia entre los estudios en cuanto al número de muestras recogidas fue amplia, entre 6888 y 13952, todas ellas tomadas en fosas nasales¹¹⁻¹², axila, ingle, heridas de piel y otros lugares clínicamente indicados¹¹.

En ambos se tomó una primera muestra en admisión. Posteriormente se tomaron nuevas muestras para ver posibles casos nuevos de MRSA, en el caso de Jeyaratnam *et al.*¹¹ al alta y en Hardy *et al.*¹² cada 4 días. Si la primera muestra resultaba positiva, se comunicaba inmediatamente al servicio donde se encontrase ingresado el paciente para poner en marcha todas las medidas preventivas necesarias. En ambos estudios se excluyeron del cálculo de la tasa de incidencia de MRSA nosocomial a aquellos pacientes que resultaron MRSA positivos antes de transcurridas 48 horas del ingreso. La detección de colonizados en admisión osciló entre el 5,2% y el 6,7% de los pacientes a los que se les practicó el cribado. De ellos pertenecían al grupo control entre el 2,8% y el 3,3% y al grupo de la intervención entre el 3,4% y 4,4%. Para el análisis de recursos sí se incluyeron los MRSA positivos en admisión y los perdidos.

Según los criterios de inclusión, en Jeyaratnam *et al.*¹¹ se incluyeron en el estudio a todos los pacientes ingresados en los servicios participantes.

En Hardy *et al.*¹² se incluyeron a todos los adultos admitidos en el hospital para estancias mayores de 24 horas. En ambos trabajos se recogieron datos sobre diferentes variables de confusión y se clasificaron según fase control o fase intervención.

La edad media de los pacientes fue de 58,4 años, sin diferencias entre grupo intervención y control. En cuanto al sexo, el 58,3% fueron hombres y el 41,45% mujeres, con predominio de hombres tanto en fase intervención como control. La estancia media en días fue de 4,9 días en fase control y de 5,5 días en intervención. No existieron diferencias significativas entre ambas fases pero sí entre los diferentes estudios. Estas diferencias pudieron deberse a las diferencias entre los servicios participantes, propiciando estancias más largas en servicios como cirugía traumatológica y ortopedia¹² que en geriatría¹¹. La media de pacientes procedentes de otra unidad en la fase control fue de 9,1% y en fase intervención de 9,7%. Tampoco existieron diferencias significativas entre ambas fases pero sí entre hospitales, debiéndose a las características propias de los pacientes atendidos en cada uno.

El cribado de MRSA por métodos rápidos se realizó mediante el uso del análisis BD GeneOhm MRSA (BD Diagnostics-GeneOhm, San Diego, CA, USA)¹¹⁻¹². La confirmación de los resultados se hizo a través de cultivos enriquecidos en combinación con cultivos cromogénicos¹² o bien a través de discos de difusión con oxacilina o determinación mecánica con VITEK2¹¹. En el grupo control, se utilizaron cultivos selectivos de MRSA combinados con agar cromogénico en todos los estudios¹¹⁻¹².

Junto con el cribado de MRSA se pusieron en marcha en todos los estudios, tanto en el grupo intervención como en el grupo control, programas de control de las infecciones nosocomiales con aplicación de aislamientos de contacto, promoción de higiene de manos, uso de guantes, tratamiento adecuado de residuos y material contaminado, ajuste de administración de profilaxis y limpieza del medio.

En casos de sospecha de colonización se establecieron aislamientos de contacto preventivos y en los casos de confirmación se procedió a la descolonización de los pacientes mediante tratamiento nasal con mupirocina y lavado corporal con clorhexidina.

Descripción de las medidas de resultado

En estos estudios, entre los resultados principales calculados se encontraron:

- Incidencia de MRSA: calculada como el número de pacientes que adquirieron MRSA en el servicio tras 48 horas de ingreso^{11,12}.

Jeyaratnam *et al.*¹¹ consideraron una infección por paciente admitido. En Hardy *et al.*¹² se consideraron los episodios de infección ocurridos en los servicios a estudio. Un paciente podía cambiar de unidad y después volver, de forma que el mismo paciente podía sufrir varios episodios.

- Tasa de incidencia de MRSA por 1000 pacientes-día^{11,12}.
- Tiempo de notificación: tiempo transcurrido entre la realización de la prueba diagnóstica y la comunicación de los resultados^{11,12}.
- Índice de transmisión de MRSA calculado como el número de pacientes que adquirieron MRSA entre el número de pacientes que resultaron positivos en admisión¹¹.
- Días de aplicación de medidas preventivas innecesarias: número de días que el paciente fue sometido a medidas preventivas pero fue MRSA negativo en admisión¹¹.
- Días sin aplicación de medidas preventivas necesarias: número de días que al paciente no se le aplicaron las medidas preventivas necesarias siendo MRSA positivo en admisión¹¹.

En ambos estudios los resultados fueron ajustados por una serie de factores de confusión. Para ello utilizaron un análisis de regresión bivalente¹¹ y una regresión de Poisson¹²:

- Jeyaratnam *et al.*¹¹ incluyeron en su modelo final las siguientes variables confusoras: dosis diaria de lactámicos, ciprofloxacino y antibióticos contra MRSA (según medidas estandarizadas de consumo de fármacos de la OMS), días de ocupación de camas, número de pacientes con MRSA en admisión (presión) por cada 1000 admisiones, higiene de manos, número de casos MRSA positivos en admisión que por cualquier razón fueron aislados antes de conocer el resultado, rotación de personal y tipo de contrato, número de camas abiertas por servicio y número de habitaciones en uso.
- Hardy *et al.*¹² previamente realizaron una regresión bivalente utilizando como variable dependiente la incidencia de MRSA y como variables independientes la edad, estancia en el servicio, número de pacientes con cirugía previa, causa del ingreso, servicio de ingreso (críticos, etc.), uso de antibióticos y método de diagnóstico (cultivo o molecular). Para su modelo final de regresión de Poisson incluyeron las variables con significación del 5% ($p=0,05$), ajustando la tasa

de incidencia de MRSA/100 pacientes-día por fase del estudio (intervención o control), estancia en el servicio, servicio de ingreso y método de diagnóstico (cultivo o molecular).

Tabla 3. Características principales de los ensayos clínicos para evaluar el impacto del cribado sobre la incidencia de MRSA nosocomial.											
Autor y año	Unidades	Fases del estudio	N		Población				Intervención		
			Pacientes	Muestra	Edad media (años)	Hombres (%)	Pacientes derivados	Estancia media (días)	Grupo intervención	Grupo control	Confirmación
Jeyaratnam 2009 ¹¹	* 10 servicios que por diseño cross over cambian de grupo en cada fase	1ª Fase:5 m Blanqueo 2ª Fase:5 m	9608	6888	GC:59,1 (rango 40,5-72,7) GI:58,5 (rango 41,2-71,6)	GC:56,9 GI:60,3	GC:2,4% GI:2,6%	GC: 3,3 (1,87-7,2) GI:3,8 (1,7-6,9)	BD GeneOhm MRSA	Cultivos selectivos de MRSA combinados con agar cromogénico	Discos de difusión con oxacilina o VITEK2
Hardy 2009 ¹²	\$ 7 servicios que por diseño cross over cambian de grupo en cada fase	Fase piloto: 2 m 1ª Fase:8 m 2ª Fase:8 m Seguimiento: 1 m	10934	113952	GC:57,1 GI:59,1 p =0,157	GC: 57,1 GI:59,1 p =0,157	GC:15,8% GI:16,9% p=0,416	GC:6,5 GI:7,2 p=0,374	BD GeneOhm MRSA	Cultivo cromogénico MRSA IDI	Cultivos enriquecidos y cromogénicos

ND: no datos; m: mes/meses; GC: grupo control; GI: grupo intervención.

* 2 geriatría, 2 oncología y 6 quirúrgicos, que de forma aleatoria y cegada se clasificaron en grupo control e intervención para cambiar tras periodo de blanqueo. \$ 2 cirugía general, 1 cirugía torácica, 1 otorrinolaringología, 2 traumatología y ortopedia. No se especifica cuáles forman parte de grupo control e intervención en las diferentes fases. 11 Se tomaron muestras el primer día, el 4º y así sucesivamente cada 4 días hasta el alta. Si un paciente volvía al servicio contaba como nuevo.

ND: no datos; m: mes/meses; GC: grupo control; GI: grupo intervención.

* 2 geriatría, 2 oncología y 6 quirúrgicos, que de forma aleatoria y cegada se clasificaron en grupo control e intervención para cambiar tras periodo de blanqueo. \$ 2 cirugía general, 1 cirugía torácica, 1 otorrinolaringología, 2 traumatología y ortopedia y 1urología. No se especifica cuáles forman parte de grupo control e intervención en las diferentes fases. 11 Se tomaron muestras el primer día, el 4º y así sucesivamente cada 4 días hasta el alta. Si un paciente volvía al servicio contaba como nuevo.

Estudio cuasi experimental

En esta revisión se incluyó un estudio cuasi experimental¹³, con diseño antes-después. En él se analizó la influencia del cribado mediante pruebas de identificación rápida sobre la estancia hospitalaria. Se llevó a cabo en dos servicios/unidades: uno quirúrgico y otro médico, para comparar en cada uno de ellos la respuesta antes y después de la exposición a la intervención.

Este estudio se realizó en un Hospital Universitario del Reino Unido de 176 camas. El servicio médico contó con 21 camas mientras que el quirúrgico tenía 17. El trabajo se llevó a cabo en 3 etapas, en las que se intercambió el método de cribado tras un periodo de blanqueo:

- “Antes” con duración de 4 meses: en el servicio médico se comenzó con la utilización del cribado con cultivo, mientras que en quirúrgico el antes fue el cribado con PCR.
- Periodo de blanqueo con duración de 2 semanas.
- “Después” con duración de 4 meses donde se invirtieron los métodos de cribado.

Descripción de la población e intervención

Los autores no ofrecieron datos sobre el número de participantes, tan sólo del número de muestras (1.345), recogidas en fosas nasales, axila, ingle y garganta. En todos los pacientes se tomó una primera muestra en admisión. Posteriormente se tomaron nuevas muestras para ver posibles casos nuevos de MRSA.

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes ingresados en los servicios participantes pero no se recogieron datos de comorbilidad, edad, sexo y otros posibles factores de confusión.

El cribado de MRSA con PCR se realizó a través del análisis IDI MRSA (BD GeneOhm. Oxford, Reino Unido) y la confirmación de los resultados se hizo usando cultivos enriquecidos en combinación con cultivos cromogénicos. El cribado con cultivo se realizó a través de cultivos selectivos de MRSA combinados con agar cromogénico.

Junto con el cribado de MRSA se puso en marcha un programa de control de las infecciones nosocomiales con aplicación de aislamientos de contacto, promoción de higiene de manos, uso de guantes, tratamiento adecuado de residuos y material contaminado, ajuste de administración de profilaxis y limpieza del medio. Ante sospecha de colonización se establecieron aislamientos de contacto preventivos. En caso de confirmación, se procedió a la descolonización de los pacientes mediante tratamiento nasal con mupirocina y lavado corporal con clorhexidina.

Descripción de las medidas de resultado

Entre los resultados principales calculados se encontraron:

- Casos de MRSA en admisión: calculados como los casos mensuales de MRSA identificados en admisión entre 100 admisiones.
- Tasa de incidencia de MRSA por camas-día: calculada como el número de pacientes nuevos con MRSA entre el número de camas ocupadas por día durante el periodo de duración de la fase, expresando el resultado en términos de 1000 camas-día de exposición.
- Tiempo de notificación: en este punto hicieron referencia al tiempo transcurrido entre admisión y cribado de los pacientes, entre cribado y comienzo del procesamiento de las muestras, entre el momento en el que estaban las muestras procesadas y la notificación de los resultados y entre la admisión de los pacientes y la notificación de los resultados.

Calidad de los artículos

Estudios de pruebas diagnósticas

Según los criterios de la herramienta QUADAS, los artículos de pruebas diagnósticas fueron clasificados de calidad moderada, uno de ellos con sesgo de verificación diferencial⁶ que podría ocasionar una sobreestimación de los resultados, tres con sesgo de verificación parcial^{6,9,10} y, salvo dos^{7,10}, no se recogieron datos sobre cegamiento en la lectura de resultados.

Validez interna

Aspectos relacionados con la prueba de referencia

- Todos los individuos se sometieron a la misma prueba de referencia, siendo esta la correcta, salvo en un estudio donde los resultados negativos procedentes de la prueba a estudio no se sometieron a la prueba de referencia⁶, de forma que los posibles falsos negativos se consideraron verdaderos negativos (sesgo de verificación diferencial), sobreestimándose así tanto sensibilidad como especificidad.

- La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio en todos los estudios, salvo en uno⁸, que utilizó la prueba a estudio para confirmar el diagnóstico. No obstante, esto no condicionó ningún cambio en los resultados, sólo se repitieron los cultivos.
- La lectura de la prueba a estudio no se realizó de forma cegada en ninguno de los estudio recogidos, salvo en dos^{7,10}, pudiendo existir sesgo del observador en el resto. En Fang *et al.*⁷ se especificó que existió cegamiento en la interpretación de los resultados de la prueba a estudio, no así en los de la prueba de referencia. En Schulz *et al.*¹⁰ se cegó la lectura de los resultados de ambas pruebas, la de referencia y la de la prueba a estudio.
- Ambas pruebas se realizaron de forma simultánea en todos los estudios salvo en dos en los que no se especificó^{6,9}.

Aspectos relacionados con el espectro de pacientes:

- El espectro de pacientes fue representativo en dos de los estudios^{6,8}. En el resto de trabajos no se ofrecieron detalles sobre las características de los pacientes ni sobre los criterios de selección empleados^{7,9,10}.
- En tres estudios no se recogieron los datos intermedios o no-interpretables, lo que podría dar lugar a una sobreestimación de la sensibilidad e infraestimación de la especificidad (sesgo de verificación parcial)^{6,9,10}.
- Sólo se registraron pérdidas en el estudio de Schulz *et al.*¹⁰, donde no se explicaron de modo adecuado ni el número de muestras perdidas ni de las causas de la pérdida.

Aspectos relacionados con la reproducibilidad

- La ejecución de la prueba de referencia y de la prueba de estudio se describió con suficiente claridad como para permitir su replicación, así como su interpretación y resultados.

Validez externa

- Todos los estudios evaluaron la validez de la PCR como método de identificación rápida de MRSA proporcionando la información necesaria para determinar si la prueba afectó a la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico y por lo tanto a tratamiento.

- En todos los estudios estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual salvo en uno⁹.
- La toma de muestras se realizó en localizaciones similares en todos los estudios y consideradas como las más adecuadas por estudios previos.

Los resultados obtenidos podrían ser aplicados a otros entornos y además resultaron muy similares entre los diferentes estudios.

Ensayos clínicos

Según la herramienta de calidad CASPe²⁵, los ensayos clínicos incluidos en la revisión se catalogaron de buena¹¹ y moderada¹² calidad metodológica. También se utilizó la escala Jadad²⁴, obteniendo 3¹¹ y 1¹² puntos.

Validez interna

- La asignación de los pacientes sólo se hizo de forma aleatoria en uno de los estudios¹¹, detallando claramente el proceso de aleatorización así como la ocultación de la secuencia.
- Se ofrecieron datos de edad, sexo y otras variables para asegurar que los grupos fueron homogéneos y comparables en todos los estudios.
- No se realizó cegamiento debido a la necesidad de establecer medidas preventivas en el caso de sospecha de colonización por MRSA. No obstante, ambos grupos recibieron la misma intervención (diseño cruzado) en diferentes fases del estudio, siendo tratados del mismo modo independientemente del grupo al que perteneciesen.
- En ambos estudios se ajustaron los datos por diferentes variables confusoras, no obteniendo resultados significativos entre grupo intervención y control. Esto garantizó la homogeneidad entre ambos grupos.

Tabla 4. Calidad de los estudios según cuestionario QUADAS

Calidad de los estudios	Tai-Hua Ho 2010 ⁵	Hong Fang 2003 ⁷	Holfelder 2006 ⁸	Rossney 2008 ⁹	Schulz 2009 ¹⁰
¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	Sí	Incierto	Sí	Incierto	Incierto
¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	Sí	No	Sí	No	No
¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	Incierto	Si	Sí	Incierto	Sí
¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Sí	Si	Sí	Sí	Sí
¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	Si	Sí	Sí	Sí
¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	Si	Sí	Sí	Sí
¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	No	Sí	Incierto	Incierto	Sí
¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?	No	No	Incierto	Incierto	Sí
¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	Sí	Si	Sí	No	Sí
¿Se recogieron los resultados no interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	No	Si	Si	No	No
¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No procede	No procede	No procede	No procede	No

Validez externa

- Los estudios se llevaron a cabo en hospitales de tercer nivel, ambos de 1.200 camas y en los servicios/unidades adecuados, debido a que son los que pueden tener mayor riesgo de infección nosocomial por tratar pacientes con situación clínica comprometida (quirúrgicos, inmunodeprimidos).
- En ambos trabajos se tomó un amplio número de muestras. Además, la toma de las mismas se realizó en zonas anatómicas adecuadas para el cribado de MRSA.
- Los resultados que se obtuvieron en ambos estudios podrían ser extrapolados a otro entorno hospitalario debido a similitud entre pacientes.

Estudio cuasi-experimental

Se realizó una lectura crítica del estudio cuasi-experimental¹³. No se le aplicó ninguna escala por no disponer de una herramienta validada que permitiera su realización en este tipo de estudios.

En este diseño (antes-después o pre-post), cada grupo de comparación actuó como su propio control. La existencia de un periodo de blanqueo en el estudio se realizó para tratar de asegurar la homogeneidad entre los participantes de las distintas fases, sin embargo, no se recogieron datos de ninguna variable de confusión (comorbilidad, edad, sexo). El conocimiento de la intervención por parte del personal sanitario, pudo haber incrementado la adherencia al programa de control de infección y producir así el conocido como efecto Hawthorne. En este estudio no fue aplicable el no control de la evolución natural de la enfermedad, puesto que se trataba de cribado de portadores.

En relación a la validez externa del trabajo, el principal problema radicó en la no recogida de datos de los participantes y en la falta de explicación de los criterios de inclusión/exclusión. De este modo, no se pudo establecer su posible extrapolación a nuestro entorno hospitalario.

Principales resultados

Estudios de pruebas diagnósticas

En relación a la validez diagnóstica, los resultados obtenidos fueron:

- **Sensibilidad:** con valores entre 89,7% y 100%.
- **Especificidad:** valores entre 85,3% y 98,7%.
- **Valores predictivos:** positivo (VPP) entre 31,8% y 85,3% y negativo (VPN) entre 82,7% y 99,9%, dándose los valores más bajos en los estudios con menor número de muestras⁷ y aumentando con el aumento de la prevalencia de infección por MRSA.
- **Cocientes de probabilidad:**
 - positivo (CP+) entre 6,52 y 72,69 ofreciendo datos de fuerte evidencia diagnóstica y evidencia diagnóstica concluyente respectivamente, dependiendo de la prueba de intervención empleada en cada uno.
 - negativo (CP-) entre 0 y 0,11 proporcionando alta evidencia diagnóstica para descartar la colonización por MRSA.

Tabla 5. Principales resultados de los estudios diagnósticos.						
Autor y año	Sensibilidad (IC95%)*	Especificidad (IC95%)*	VPP (IC95%)*	VPN (IC95%)*	CP+* (IC95%)*	CP-* (IC95%)*
Tai-Hua Ho 2010 ⁶	95,9% (0,9-1,01)	85,3% (0,81-0,9)	58,5% (0,47-0,69)	99% (0,98-1)	6,52 (4,74-9)	0,5 (0,02-0,19)
Hong Fang 2003 ⁷	93,3% (0,81-1,06)	89,6% (0,89-0,93)	31,8% (0,18-0,46)	99,6% (0,99-1)	8,97% (6,24-12,95)	0,007 (0,001-0,49)
Holdfelder 2006 ⁸	94,5% (0,87-1,02)	98,7 (0,98-1)	85,3% (0,75-0,96)	99,5% (0,99-1)	72,69 (33,41-165,06)	0,05 (0,01-0,21)
Rossney 2008 ⁹	89,5% (0,83-0,96)	97,3% (0,96-0,99)	85,8% (0,79-0,93)	98,04% (0,96-0,99)	32,77 (20,02-72,45)	9,24 (5,74-22,63)
Schulz 2009 ¹⁰	100%	98,2% (0,97-0,99)	58,8% (0,42-0,75)	99,9% (0,9-1)	55,5 (34,8-98,33)	0
*: Valores calculados para la presente revisión utilizando los datos aportados por los autores						

Ensayos clínicos

- **Incidencia de MRSA nosocomial:** las cifras de incidencia no fueron significativamente diferentes (p=0,61) entre los pacientes del grupo intervención (entre 1,9% y el 2,8%) y el grupo control (2,4%-3,2%).

- **Tasa de incidencia de MRSA nosocomial:** el estudio de Jeyaratnam *et al.*¹¹ no encontró diferencias significativas entre ambos grupos (4,4/1000 pacientes-día en el grupo intervención versus 4,9/1000 pacientes-día en el grupo control; p=0,27). Sin embargo, Hardy *et al.*¹² sí hallaron diferencias, siendo la tasa más baja en el grupo cribado con las pruebas rápidas (2,86/1000 pacientes-día vs. 4/1000 pacientes-día respectivamente; p=0,002).
- **Tiempo transcurrido entre el cribado y la notificación de resultados:** en el grupo intervención estuvo entre 2,3 horas y 21,8 horas y en el grupo control osciló entre 46,4 horas y 3,3 días.

Jeyaratnam *et al.*¹¹ ofrecieron también resultados sobre:

- Localización de las infecciones: 43 en herida quirúrgica con 22 en controles y 21 en intervención y 3 bacteriemias con 2 en controles y 1 en intervención.
- Índice de transmisión: 0,36 en controles versus 0,33 en intervención (p=0,24).
- Días de medidas preventivas innecesarias: 399 en controles versus 277 en intervención (p=0,001).
- Días sin medidas preventivas o de control necesarias: 389 en controles versus 277 en intervención (p=0,08).

Tabla 6. Principales resultados de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión						
	Jeyaratnam 2009 ¹¹			Hardy 2009 ¹²		
	Control	Intervención	p	Control	Intervención	p
Incidencia de MRSA nosocomial (número de infecciones)	3,2% (108)	2,8% (99)	0,61	2,4% (157)	1,9% (111)	0,007*
Tasa de incidencia de MRSA nosocomial/1000 paciente-día	4,9	4,4	0,27	4,0	2,86	0,002
Tiempo medio de notificación (rango)	46,4 horas (39,1-66,1)	21,8 horas (17,9-25,4)	0,001	3,3 días	0,9 días	ND
ND: no datos						
*: Los pacientes durante la fase de control fueron 1,49 veces más propensos a adquirir MRSA que en la fase intervención.						

Estudio cuasi experimental

En cuanto a la tasa de incidencia, se encontraron resultados estadísticamente significativos en el servicio médico con valores de 11,8/1000 camas/días-hospitalización (presentado como medida aproximada del cálculo de personas/días de hospitalización) para el grupo de cribado con PCR frente a 20,3/1000 camas/días-hospitalización en el de cribado mediante cultivo (p=0,03). Esto no sucedió en el servicio quirúrgico presentando valores de 20/1000 camas/días-hospitalización para PCR y de 22,1/1000 camas/días-hospitalización para cultivo (p=0,69). Para el resto de resultados (Tabla 7), tanto el servicio quirúrgico como el médico fueron muy similares en ambas fases. Sólo se encontraron resultados con p<0,001 en relación a los tiempos de notificación de resultados entre comienzo del procesamiento de las muestras y notificación (2,3 horas con PCR *versus* 47 horas con cultivo en el quirúrgico y 3,1 horas con PCR *versus* 28 horas con cultivo en el médico) y entre admisión y notificación de resultados (19,3 horas con PCR *versus* 51,8 horas con cultivo en el quirúrgico y 22,7 horas con PCR y 42,2 horas con cultivo en el médico).

Tabla 7. Principales resultados del estudio cuasi experimental ¹³ .					
		Servicio quirúrgico		Servicio médico	
		PCR	Cultivo convencional	PCR	Cultivo convencional
% de casos de MRSA mensuales detectados en admisión (rango)		6,8% (3,6-15)	7,3% (5,4-9,3)	7,3% (6,1-9,8)	9,0% (3,3-12,2)
Tasa de incidencia de MRSA nosocomial por cama-días		20,0/1000	22,1/1000	20,3/1000	11,8/1000
		p=0,69		p= 0,03	
Tiempo medio de notificación en horas (rango)	Entre admisión y cribado	0,05 (0-1)	7,3 (5,4-9,3)	0,25 (0,2-1)	9,0 (3,3-12,2)
		p=0,67		p=0,42	
	Entre cribado y comienzo del procesamiento de las muestras	16 (13,4-18,9)	18 (12,7-25,2)	18 (16,5-20)	16,6 (15-20)
		p=0,16		p=0,5	
	Entre comienzo del procesamiento de las muestras y notificación de resultados	2,3 (2-4,6)	47 (23,4-80,2)	3,1 (2,4-4,2)	28 (23-50)
		p<0,001		p<0,001	
	Entre admisión y notificación de resultados	19,3 (13,8-23)	51,8 (44,4-69)	22,7 (19,8-23,8)	42,2 (40,3-69,9)
		p<0,001		p<0,001	

Riegos y Seguridad

Los tests de identificación rápida para cribado de MRSA no suponen ningún riesgo para el paciente, sólo requieren una toma de muestras procedentes preferiblemente de fosas nasales anteriores^{2,6-13} con una torunda que después será procesada.

Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han podido encontrar los siguientes estudios en marcha:

- Estudio de eficacia de una prueba de diagnóstico rápida para prevenir la transmisión de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. (NCT00846105). Ensayo clínico cegado, aleatorizado y con diseño cruzado. Su objetivo es evaluar la eficacia de una prueba diagnóstica rápida para cribado de portadores de MRSA basada en una PCR con el fin de prevenir la transmisión de MRSA en los hospitales Belgas. Este estudio fue completado en mayo 2010.
- **Un nuevo acercamiento al cribado de pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente.** (NCT01234831). Ensayo clínico no cegado, aleatorizado y con asignación en paralelo. Su objetivo es mejorar la identificación de pacientes que ya no están colonizados por MRSA mediante una amplificación de ácidos nucleicos más sensible. Actualmente está reclutando participantes.
- **Dos estrategias de prevención para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes quirúrgicos (MOSAR-04).** (NCT00685867). Ensayo clínico controlado, cegado, no aleatorizado y con asignación en paralelo. Su objetivo es determinar el efecto de la detección y descolonización precoz de MRSA, comparado con la estrategia de control estándar sobre los índices de aislamiento en pacientes quirúrgicos con riesgo de ser portadores de MRSA y que hayan estado hospitalizados al menos 24 horas. El estado del reclutamiento se desconoce porque la información no ha sido verificada recientemente.

- **Detección rápida de *Staphylococcus aureus* en pacientes quemados (PCR-Staph).** (NCT01140269). Ensayo clínico no cegado, aleatorizado y con asignación en paralelo. Su objetivo es determinar si una detección rápida de la bacteria productora de sepsis en quemados mejora los resultados de estos pacientes. Actualmente está reclutando participantes sólo por invitación.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Los costes y precios de cultivos cromogénicos y PCR (variaron según laboratorio) fueron los mostrados en la siguiente tabla (datos del año 2010)¹⁴:

Tabla 8. Costes de los métodos de diagnóstico rápido		
	PCR	CULTIVO
Precio por unidad	35-56,22€	1,9-2,08€
*Coste de materiales	35,20€	6,32€
†Coste de laboratorio	1,42€	0,75€
Coste total	71,62-92,84€	8,97-9,15€
* Incluye torunda, guantes y cultivo/PCR		
† Incluye laboratorio y personal		

Estudios de evaluación económica

Entre los estudios de evaluación económica que se seleccionaron se encontraron un análisis de minimización de costes¹⁴, un estudio coste-efectividad¹⁵ y un estudio descriptivo de costes¹⁰.

En el análisis de minimización de costes¹⁴ los autores calcularon el posible ahorro que supondría la sustitución de una técnica convencional para cribado de MRSA (cultivo convencional) por otra de cribado rápido con PCR, así como comparado con el cultivo realizado por métodos cromogénicos. Para ello realizaron un estudio prospectivo multicéntrico (14 hospitales holandeses) en el que se evaluaron dos métodos de diagnóstico molecular comparándolos con cultivo convencional: BD GeneOhm MRSA PCR (BD Diagnostics, San Diego, CA, EEUU) entre diciembre de 2005 y mayo de 2007 y el análisis Xpert MRSA (Cepheid, Sunnyvale, CA, EEUU) entre abril de 2007 y junio de 2008 y un método de cultivo cromogénico, Agar cromogénico (MRSA-ID, bio-Mérieux, Marxy-l’Etoile, Francia) entre febrero de 2006 y mayo de 2007, en el que sólo participaron 10 hospitales. Los principales resultados del estudio

fueron el coste por día de aislamiento evitado y el incremento del coste cuando añadimos técnicas rápidas de identificación al cribado convencional.

La calidad del trabajo según la herramienta CASPe²⁵ para estudios de evaluación económica se valoró como moderada. La pregunta de investigación estaba bien definida, pretendiendo analizar las implicaciones económicas que supondría la inclusión de técnicas de identificación rápida al cribado de MRSA, ya instaurado en Holanda en la práctica diaria desde hacía más de 20 años. Los resultados no fueron consecuencia de un análisis incremental pero se expresaron correctamente en términos de coste y beneficio neto.

El estudio presentó las fuentes de costes y eficacia basándose en la realización de un estudio de pruebas diagnósticas en el que se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada una de las técnicas antes mencionadas, teniendo como prueba de referencia el cultivo convencional. Se calcularon los costes globales incluyendo los costes atribuidos al cribado mediante técnicas rápidas, los costes debidos a los falsos negativos y los costes por día de aislamiento. Los autores concluyeron que de los métodos analizados y según los costes de su ya instaurado cribado por cultivo convencional, la opción más económica o de menor coste fue el cultivo con agar cromogénico.

Evaluación de costes

- El coste total por test fue calculado, según los datos ofrecidos en el estudio, en relación a coste por unidad, número de unidades utilizadas, coste por resultados de falsos negativos y total de costes adicionales. El resultado fue de 57,99€, 73,213€ y 3,048€ para BD GeneOhm MRSA, Xpert MRSA y agar cromogénico respectivamente.
- La reducción de días de aislamiento conllevó un coste de 95,77€, 125,43€ y 6,74€ para BD GeneOhm MRSA, Xpert MRSA y agar cromogénico respectivamente.
- Se calculó que un día de aislamiento con el sistema de cribado de MRSA convencional tenía un coste total de 26,34€. Con BD GeneOhm MRSA y Xpert MRSA a este coste se añadía 153,64€ y 193,84€ respectivamente.

Tabla 9. Resultados de la evaluación económica de Wassenberg 2010¹⁴.

Prueba de diagnóstico		BD GeneOhm MRSA	Xpert MRSA	Agar cromogénico
Aislamientos preventivos	*Duración media de aislamiento (horas)	19,7	16,1	30
	†Días de aislamiento necesarios	2.442	3.670	1.418
	Reducción duración aislamientos	60,4%	59,6%	47%
	Coste de la reducción	95,77€	125,43€	6,74€
	Coste de día aislamiento/paciente	153,64€	193,84€	ND
Costes del cribado	Coste por unidad	56,22€	69,62€	2,08€
	Nº de unidades utilizadas	3113	3045	1485
	Falsos negativos	4	8	1
	Total costes adicionales	180.777,38€	223.521,44€	4.529,93€
	§Total de coste por unidad	57,99€	73,213€	3,048€

ND: no datos

* Se refiere a la duración media del aislamiento preventivo antes de conocer si el paciente es portador o no. En cribado mediante cultivo convencional se calculó que su duración era de 76,2h.

† Se calculó que para cribado con métodos convencionales los días de aislamiento necesarios fueron 6112 días. Las diferencias entre los valores se debieron a las diferencias en el número de muestras tomadas.

§ Total calculado empleando coste por unidad, número de unidades utilizadas, coste por resultados de falsos negativos y total de costes adicionales.

En el análisis de coste-efectividad¹⁵ los autores evaluaron la relación coste-efectividad incremental del cribado universal de MRSA en un servicio de cirugía mediante PCR. Para ello realizaron un estudio prospectivo con diseño cruzado en el departamento de cirugía del Hospital Universitario de Ginebra (Suiza). Utilizaron los datos obtenidos para crear un modelo analítico basado en el modelo de decisión de Markov⁵⁰ (permite seleccionar tratamientos o actuaciones a seguir para cada estado salud). Con él, compararon los costes directos y la probabilidad de adquirir una infección por MRSA a través de tres estrategias de control:

- Cribado basado en PCR con precauciones estándares de control de infección durante el tiempo de respuesta.
- Cribado basado en identificación de factores de riesgo de MRSA con aislamiento preventivo y precauciones de contacto hasta confirmación por cultivo cromogénico.
- Admisión en el servicio de cirugía sin cribado de MRSA.

El trabajo se valoró como de alta calidad según la herramienta CASPe²⁵ para estudios de evaluación económica. La pregunta de investigación estaba bien definida, pretendiendo evaluar las implicaciones de coste y efectividad que supondría la inclusión de cribado de MRSA en

un determinado servicio. Para ello, realizaron un análisis con el que obtuvieron la relación incremental de los datos de coste efectividad o de coste adicional por infección de MRSA evitada. Los datos de cada estrategia fueron comparados con los de las demás estrategias en función a su efectividad.

Los costes fueron extraídos de los sistemas de cuentas del hospital, estimando costes de materiales, de personal (calculando los salarios equivalentes al tiempo de trabajo de todo el personal requerido por el número de test realizados), de medidas de control (materiales de protección, terapia para descolonización, tiempo del personal) y de costes asociados a la infección por MRSA (estimados en función al exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección y al coste por camas-día).

Resultados del estudio

El valor de todos los costes vino expresado en francos suizos (CHF) con valor del año 2006. Para facilitar la comprensión se realizó el cambio a euros aplicando el tipo de cambio oficial en mayo de 2011 extraído del Banco de España que fue de 1 EUR = 1,26759 CHF.

- La prevalencia de portadores de MRSA en admisión fue de 5,1%, con un tiempo de respuesta de 22,5 y 28 horas para PCR y cultivo cromogénico, respectivamente.
- El coste total de estancia por camas-día fue de 1.658 ± 202 CHF ($1.307,98\text{€} \pm 159,36\text{€}$).
- El coste por infección de MRSA fue de 8.292 CHF (6.541,5€), basando su cálculo en el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección.
- El análisis incremental mostró que los costes totales de las dos estrategias de cribado comparadas con no cribar fueron mayores pero ofrecieron una probabilidad de infección menor (Tabla 10). El incremento de coste por infección evitada entre PCR y ausencia de cribado fue de 30.784 CHF (24.285,26 €).
- Los autores concluyeron que cuando se comparan los tres escenarios, la prevalencia de colonización en admisión se comportó como predictor del coste-efectividad, de forma que bajas prevalencias convierten a estas estrategias en poco efectivas. Estos datos hicieron que el cribado de MRSA en su hospital careciera de valor frente a los costes, probablemente motivado por grandes esfuerzos previos en relación a programas de higiene de manos y otros procedimientos de control de la infección.

Tabla 10. Análisis incremental de coste-efectividad. Murthy 2010¹⁵.

Estrategia	Coste (CHF y €)	Incremento del coste por intervención (CHF y €)	Probabilidad de infección	Incremento de los efectos	*ICER
Sin cribado	10.358 CHF 8.171,35 €	-	0,0088	-	-
Cribado con PCR	10.503 CHF 8.285,74 €	144,07 CHF 113,656 €	0,0041	0,0047	30.784 CHF 24.285,26 €
Cribado con factores de riesgo	10511 CHF 8.292,05 €	8,51 CHF 6,713 €	0,0057	0,0016	† Dominada

* ICER: dato de coste-efectividad incrementada, calculada como la diferencia entre costes dividida por la diferencia entre los efectos.
† Dominada: estrategia dominada (cribado a través de factores de riesgo y cultivo) porque tiene los costes más altos y una efectividad menor que la otra alternativa (cribado por PCR).

En el documento de Schulz *et al.*¹⁰ realizaron un estudio de pruebas diagnósticas (descrito en el apartado de estudios de pruebas diagnósticas) y un análisis descriptivo de sus costes con los siguientes resultados:

- El coste medio de un paciente con MRSA positivo que excediera la estancia media establecida en el sistema sanitario alemán (*German Diagnosis related groups G-DRG*) fue de 4.809 €. El exceso de estancia medio fue de 5,34 días y el coste diario de ese exceso fue de 900,56 €.
- De 20 pacientes que resultaron MRSA positivos, el 40% (8 pacientes) excedió los días de estancia hospitalaria establecidos, dando lugar a un coste hospitalario de 38.457 € que no fueron cubiertos por el sistema.
- El coste global del programa de cribado e higiene fue de 203.810,55 € (11.877,60 € por cribado basado en métodos convencionales *versus* 61.521,60 € por cribado con PCR).

Discusión

Durante los últimos años se ha clasificado al MRSA como un patógeno importante, responsable de infecciones nosocomiales graves asociadas a un alto índice de mortalidad en los hospitales de países desarrollados⁴³. Las personas infectadas por microorganismos resistentes a los antibióticos tienen mayor probabilidad de necesitar prolongadas y costosas permanencias en el hospital y requieren una segunda o tercera opción de tratamiento que puede ser menos eficaz, más tóxica y más costosa²¹. Ante esta situación, surgió la necesidad de evaluar la efectividad de los métodos de detección precoz de MRSA con el fin de tratar de evitar la transmisión de la infección, acortar el tiempo de notificación de los resultados y ver la posible necesidad de implementar el cribado de portadores en los hospitales.

Los estudios que fueron analizados en la presente revisión verificaron la validez diagnóstica de estas técnicas rápidas, aportando altos valores de sensibilidad, especificidad y mostrando mayor capacidad para descartar la enfermedad que para detectarla⁶⁻¹⁰. Las diferencias encontradas en los resultados de validez diagnóstica entre los estudios (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), se debieron a las características de la unidad a estudio y al lugar de la toma de muestras, de modo que los valores aumentaban con el ascenso de la prevalencia de MRSA, siendo especialmente importante en unidades de pacientes con alto riesgo de infección^{6,8} y cuando la muestra se tomó en fosas nasales.

A pesar de los resultados favorables derivados de los estudios de pruebas diagnósticas, cabe destacar algunos aspectos relacionados con la calidad metodológica de los trabajos, los cuales podrían haber sobreestimado los valores obtenidos. En primer lugar, no se ofreció información sobre las características de los pacientes estudiados ni de los criterios de selección de los mismos, excepto en dos estudios (Ho *et al.*⁶ y Hofelder *et al.*⁸). Si se tratase de pacientes ingresados en unidades de alto riesgo (unidades de cuidados intensivos, neonatos), probablemente la bondad de la prueba podría estar sobreestimada debido a la alta prevalencia de colonización en esos servicios. De igual modo, la carencia de información a este respecto dificultaría en gran medida la generalización de los resultados.

En segundo lugar, la validez interna pudo verse afectada por los sesgos de verificación diferencial⁶, del observador^{6,8,9} y de verificación parcial^{6,9,10}. Ho *et al.*⁶ no sometieron los resultados negativos obtenidos mediante la prueba de estudio a la prueba de referencia, de forma que los posibles falsos negativos se trataron como verdaderos negativos

(sesgo de verificación diferencial). Esto pudo sobreestimar la sensibilidad y la especificidad de la prueba a estudio. En ninguno de los estudios, salvo en Fang *et al.*⁷ y Schulz *et al.*¹⁰, se cegó la lectura de resultados, de forma que pudo existir un sesgo del observador y por lo tanto sobreestimación o infraestimación de los datos obtenidos. En tres estudios^{6,9,10} no se recogieron datos intermedios o no interpretables (sesgo de verificación parcial), de modo que se pudo sobreestimar la sensibilidad e infraestimar la especificidad, afectando a su validez interna como en los casos anteriores.

En cuanto a la efectividad de la prueba en la reducción de la adquisición de MRSA nosocomial^{11,12}, se obtuvieron resultados dispares. En el caso de Jeyaratnam *et al.*¹¹, los estudios no demostraron que el cribado mediante técnicas rápidas ofreciera mejoras sobre el cribado por cultivos convencionales. En cambio, Hardy *et al.*¹² sí hallaron una reducción en la tasa de incidencia en el grupo intervención. En ambos casos, la calidad de estos trabajos fue alta, con selección adecuada de las unidades a estudio con predominio de servicios quirúrgicos en uno de ellos¹², descripción de las características de los pacientes, homogeneidad entre grupos, provisión similar de las medidas de prevención adicionales, así como adecuado control de las pérdidas. Por lo tanto, la diferencia entre ellos podría deberse a la frecuencia de toma de muestras. Jeyaratnam *et al.*¹¹ tomaron muestras en el momento del alta y el ingreso, mientras que Hardy *et al.*¹² lo hicieron en el momento del alta y lo repitieron cada 4 días, de modo que el aumento en frecuencia de repetición de las pruebas podría ser responsable de una mayor detección temprana de infección nosocomial y por lo tanto, lograr una reducción en su tasa de incidencia. La eficacia, tanto de los métodos moleculares como de los medios cromogénicos, para disminuir el tiempo de notificación de resultados quedó demostrada^{11,12}, dando como resultado una aplicación tardía de las medidas de control de la infección. De hecho, una estricta política anti-MRSA previa al inicio del estudio conllevó una disminución de la incidencia^{11,12} de estas infecciones.

Implicaciones prácticas y aspectos organizativos

Una buena estrategia para control de la infección nosocomial, además del cribado, debería incluir aislamientos preventivos de pacientes en riesgo de ser portadores de MRSA hasta descartarse de manera demostrada. El aislamiento no debería tener una duración superior al tiempo de riesgo de transmisión, tratando de no ocasionarle al paciente un perjuicio mayor que el beneficio obtenido por impedir la colonización

o infección de otros pacientes. Sin embargo, estas medidas podrían desencadenar un número elevado de innecesarios días de aislamiento en pacientes no colonizados, debido fundamentalmente a dos cuestiones, el retraso en los resultados de los cultivos convencionales⁶⁻¹⁴ y los valores de falsos positivos y de especificidad proporcionados por los métodos moleculares^{14,15}. En la producción de falsos positivos destacaron los estudios de pruebas diagnósticas⁶⁻¹⁰ (especialmente Ho *et al.*⁶, Schulz *et al.*¹⁰ y Rossney *et al.*⁹ y el estudio de Wassenberg *et al.*¹⁴, donde los falsos positivos llegaron a constituir el 61,4% de todos los casos MRSA positivos obtenidos). Los falsos negativos derivados de las técnicas moleculares no fueron un dato muy estudiado en los artículos analizados, aunque ya existían casos de reclamaciones a la FDA⁵¹ de métodos moleculares distribuidos entre octubre de 2008 y junio de 2010 con numerosos casos de falsos negativos y que condujeron a la administración de tratamientos inadecuados o a la ausencia de tratamiento. Como solución, se recomendó la realización de pruebas de susceptibilidad antibiótica tras un resultado negativo y se desaconsejó el uso aislado de métodos moleculares para el diagnóstico de MRSA.

Tanto la capacidad del laboratorio como la disponibilidad de habitaciones para aislamiento son variables que deberían tenerse en cuenta a la hora de valorar la posibilidad de establecer cribado de portadores en un hospital. En Jeyaratnam *et al.*¹¹, el 56,14% de los resultados positivos de MRSA se dieron tras el alta del paciente, atribuyéndolo, entre otras causas, a la presión asistencial en el laboratorio. No obstante, en todos los estudios analizados, los hospitales fueron de tercer o segundo nivel, capacitados para implementar este tipo de actuaciones, tanto a nivel institucional como económico.

Además, no obtuvieron datos positivos sobre el coste-efectividad de las técnicas moleculares. Por el contrario, en el estudio de Wassenberg *et al.*¹⁴ el cribado mediante cultivo cromogénico resultó la opción de menor coste, ofreciéndose como posible alternativa al cultivo convencional por diversos motivos: menores costes en relación a los ocasionados por la PCR, la seguridad en su uso, la eficacia y efectividad en la disminución de la infección por MRSA similares a las del cultivo convencional y la disminución de los tiempos de notificación¹⁴. Con ello, se podría sugerir que como estrategia de control de la infección nosocomial por MRSA se podría comenzar con un cribado activo mediante cultivo cromogénico. No obstante, habría que considerar estrategias para aumentar el rendimiento del programa, dirigiéndolo a pacientes ingresados en unidades hospitalarias con mayor prevalencia, haciéndolo así más costo-efectivo. Esto se concretaría estableciendo como población diana del cribado a las unidades hospitalarias con pacientes más vulnerables a la infección como los servicios quirúrgicos o las unidades de cuidados

intensivos⁶⁻¹⁵, y descartando la posibilidad de realizar un cribado universal a todo paciente, independientemente del motivo de su ingreso¹¹⁻¹⁴.

También habría que tener en cuenta las posibles futuras consecuencias de la aplicación del tratamiento descolonizador ya que la duración de las intervenciones llevadas a cabo en todos los estudios analizados⁶⁻¹⁵, no permitió evaluar a largo plazo los efectos que podría generar el tratamiento preventivo de los pacientes colonizados. A destacar el problema que supondría el aumento de las resistencia antibiótica y sus repercusiones clínicas, sociales y económicas.

Referencias

1. Freeman J, Morris A. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. En: Sexton DJ, editor. Uptodate. Waltham: UpToDate; 2010.
2. ECRI Institute. Rapid methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening in infection control programs. Plymouth, (PA): ECRI Institute; 2011.
3. Polisena J, Membe SK, Chen S, Leroux T, Cimon K, McGill S, et al. Polymerase chain reaction tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients: clinical and cost-effectiveness analyses. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010.
4. National Health Service (NHS). Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonisation: A strategy for NHS trust: a summary of best practice. London: Department of health; 2006.
5. Tacconelli E, De Angelis G, De Waure C, Cataldo MA, La Torre G, Cuada R. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009; 9:546-54.
6. Ho TH, Huang YC, Lin TY. Evaluation of the BD GeneOhm StaphSR assay for detection of *Staphylococcus aureus* in patients in intensive care units. J Microbiol Immunol Infect. 2011; 44(4):310-5.
7. Fang H, Hedin G. Rapid screening and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples by selective-broth and real-time PCR assay. J Clin Microbiol. 2003; 41(7):2894-9.
8. Holfelder M, Eigner U, Turnwald AM, Witte W, Weizenegger M, Fahr A. Direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in clinical specimens by a nucleic acid-based hybridisation assay. Clin Microbiol Infect. 2006; 12(12):1163-7.
9. Rossney AS, Celine MH, Brennan GI, Morgan PM, O'Connell B. Evaluation of the Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay using the Genexpert real-time PCR platform for rapid detection of MRSA from screening specimens. J Clin Microbiol. 2008; 46(10):3285-90.

10. Schulz M, Nonnenmacher C, Mutters R. Cost-effectiveness of rapid MRSA screening in surgical patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28(11):1291-6.
11. Jeyaratnam D, Whitty CJ, Phillips K, Liu D, Orezzi C, Ajoku U, *et al*. Impact of rapid screening tests on acquisition of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: cluster randomised crossover trial. *BMJ*. 2008;336(7650):927-30.
12. Hardy K, Price C, Szczepura A, Gossain S, Davies R, Stallard N, *et al*. Reduction in the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in surgical wards by rapid screening for colonization: a prospective, cross-over study. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(4):333-9.
13. Aldeyab MA, Kearney MP, Hughes CM, Scott MG, Tunney MM, Gilpin DF, *et al*. Can the use of a rapid polymerase chain screening method decrease the incidence of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *J Hop Infect*. 2009;71(1):22-8.
14. Wassenberg MW, Kluytmans JAJ, Box AT, Bosboom RW, Buiting AGM, Van Elzakker EP, *et al*. Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: a prospective study to evaluate costs and effects. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(12):1754-61.
15. Murthy A, De Angelis G, Pittet D, Schrenzel J, Uckay I, Harbarth S. Cost-effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(12):1747-53.
16. Boyce JM. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in adults. En: Sexton DJ, editor. *UpToDate*. Waltham: UpToDate; 2010.
17. Grupos de estudio de infección hospitalaria (GEIH). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Vigilancia y el control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. Madrid: GEIH-SEIMC y SEMPSPH; 2007.
18. Eliecer M, Domínguez MA, Ezpeleta C, Martínez L, Padilla B, Ramírez E. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2ª edición (SEIMC)*. Madrid: SEIMC; 2007.

19. Dirección General de Asistencia Sanitaria, Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología clínica (SAMPAC), Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Coronaria (SAMIUC), Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Plan de vigilancia y control de las infecciones nosocomiales en los hospitales del servicio sanitario andaluz. Sevilla: Dirección General de Asistencia Sanitaria, 2002.
20. Center for Devices and Radiological Health, Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety, Division of Microbiology Devices. Draft guidance for industry and FDA staff. Establishing the performance characteristics of nucleic acid-based *in vitro* diagnostic devices for the detection and differentiation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus aureus*. [Internet]. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, 2011. URL: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM238851.pdf>. Acceso: 2011-03-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5z5anliDj>).
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MRSA in hospitals and healthcare settings. [Internet]. Atlanta: CDC, 2011. URL: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_CDCActions.html. Acceso: 24-03-2011. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5z5atAuMb>).
22. Organización Mundial de la Salud (OMS). Prevención de las Infecciones Nosocomiales. Guía Práctica. 2ª edición. Ginebra: OMS, 2002.
23. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España 2009. Informe global de España. 20º estudio. [Internet]. Madrid: SEMPSPH, 2009. URL: http://www.vhebron.net/preventiva/epine/informe_epine_2009_espana.pdf. Acceso: 24-03-2011. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5z5bBSy3e>).
24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996; 17:1-12.
25. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. Acceso: 24-04-2011. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5z5bKFU0r>).

26. Latour J. El diagnòstico. Quaderns 21 de salut pública i administració de serveis de salut. Valencia (España): Escola Valenciana d'Estudis per a Salut; 2003.
27. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Pre-Operative Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: a review of the clinical-effectiveness and guideline. Ottawa (On): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Health Technology Inquiry Service (HTIS); 2009.
28. Ritchie K, Bradbury I, Craig J, Eastgate J, Foster L, Kohli H, *et al*. Clinical and cost effectiveness of screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Glasgow: NHS Quality Improvement of Scotland; 2007.
29. McGinagle KL, Gourlay ML, Buchanan IB. The use of active surveillance cultures in adult intensive care units to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related morbidity, mortality, and costs: a systematic review. Clin Infect Dis. 2008; 46(11):1717-25.
30. Loveday HP, Pellowe CM, Jones SR, Pratt RJ. A systematic review of the evidence for interventions for the prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1996-2004): report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A). J Hosp Infect. 2006;63(1):S45-70.
31. Nelson RE, Samore MH, Smith KJ, Harbarth S, Rubin MA. Cost-effectiveness of adding decolonization to a surveillance strategy of screening isolation for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. Clin Microbiol Infect. 2010; 16(12):1740-6.
32. Buhlmann M, Bogli-Stuber K, Droz S, Muhlemann K. Rapid screening for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by PCR and associated costs. J Clin Microbiol. 2008; 46(7):2151-4.
33. Keshtgar MR, Khalili A, Coen PG, Carder C, Macrae B, Jeanes A, Folan P, Baker D, Wren M, Wilson AP. Impact of rapid molecular screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in surgical wards. Br J Surg. 2008; 95(3):381-6.
34. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, van Walraven C, Coyle D, Roth VR. Real-time polymerase chain reaction detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on nosocomial transmission and costs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28(10):1134-41.

35. Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rotondo MF. Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(5):981-6.
36. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson RB, Kaul KL, et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med.* 2008; 148(6):409-18.
37. Jog S, Cunningham R, Cooper S, Wallis M, Marchbank A, Vasco-Knight P, et al. Impact of preoperative screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by real-time polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(7):2151-4.
38. Sarda V, Molloy A, Kadkol S, Janda WM, Hershow R, McGuinn M. Active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(9):854-60.
39. Bischof LJ, Lapsley L, Fontecchio K, Jacosalem D, Young C, Hankerd R, et al. Comparison of chromogenic media to BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR for detection of MRSA in nasal swabs. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(7):2281-3.
40. Boyce JM, Havill NL. Comparison of BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR versus the CHROMagar MRSA assay for screening patients for the presence of MRSA strains. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(1):350-1.
41. Van Hal SJ, Jennings Z, Stark D, Marriott D, Harkness J. MRSA detection: comparison of two molecular methods (BD GeneOhm PCR assay and Easy-Plex) with two selective MRSA agars (MRSA-ID and Oxoid MRSA) for nasal swabs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(1):47-53.
42. Wolk DM, Picton E, Johnson D, Davis T, Pancholi P, Ginocchio CC, et al. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) test as a rapid screening method for detection of MRSA in nares. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(3):758-64.
43. Nguyen Van JC, Kitzis MD, Ly A, Chalfine A, Carlet J, Ben AA, et al. Détection de la colonisation nasale de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: étude prospective comparant l'amplification génique temps réel vs les milieux chromogènes sélectifs. *Pathol Biol (Paris).* 2006; 54(5):285-92.

44. Van Hal SJ, Stark D, Lockwood B, Marriott D, Harkness J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detection: comparison of two molecular methods (IDI-MRSA PCR assay and GenoType MRSA direct PCR assay) with three selective MRSA agars (MRSA ID, MRSASelect, and CHROMagar MRSA) for use with infection-control swabs. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(8):2486-90.
45. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med.* 2008; 149(12):889-97.
46. de San N, Denis O, Gasasira MF, De Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. Controlled evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diverse mucocutaneous specimens. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(4):1098-101.
47. Harbath S, Fankhauser C, Schrenzel J. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA.* 2008; 299:1149-57.
48. Cunningham R, Jenks P, Northwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. *J Hosp Infect.* 2007; 65: 24-8.
49. Riches SL, Wening BL. The efficacy of preoperative screening and the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an otolaryngology surgical practice. *Otolaryngol head Neck Surg.* 2009; 140:29-32.
50. Bala MV, Mauskopf JA. Optimal assignment of treatments to Elath state using a Markov Decision Model: An introduction to Basic Concepts. *Pharmaeconomics.* 2006; 24(4): 345-354.
51. Food and Drug Administration. Medical Device Recalls. [Internet]. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, 2010. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/RecallsCorrectionsRemovals/ListofRecalls/ucm218002.htm>. Acceso: 22-03-2011. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5z5btXA2L>).

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Estrategia Medline (Ovid)

1. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/
2. ("methicillin resistant staphylococcus aureus" or MRSA).ab,ti.
3. 1 or 2
4. ((fast* or rapid* or quick*) adj3 (identify* or method* or test* or detect* or diagnos*)).ab,ti.
5. 3 and 4

Estrategia Embase

6. "methicillin resistant staphylococcus aureus"/mj or "methicillin resistant staphylococcus aureus infection"/mj
7. "methicillin resistant staphylococcus aureus":ab,ti
8. #1 OR #2
9. ((fast* or rapid* or quick*) NEAR/3 (identify* or method* or test* or detect* or diagnose*)):ab,ti
10. #3 AND #4
11. #5 AND [embase]/lim

Anexo 2. Resultados de la búsqueda



