



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR MRSA
ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA, LIMA-
PERÚ**

Frequency of community acquired MRSA infection among hospitalized patients
at Cayetano Heredia Hospital, Lima-Perú

Alumnos:

Cabrejos Hirashima, Lucía

Inga Salazar, Jaycia Alejandra

Vives Kufof, Camila

Asesor:

Dra. Coralith García Apac

LIMA – PERÚ

2020

Jurados:

Coordinador del Jurado: Dr. Juan Ignacio Echevarría Zárate

Profesor Jurado: Dr. Carlos Rafael Seas Ramos

Profesor Jurado: Dr. Enrique Cornejo Cisneros

Asesor:

Dra. Coralith García Apac

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

Los

procedimientos de análisis molecular fueron financiados por la Beca Tejada-Porturas 2016 y por el Dr. Marcus Zervos MD (Henry Ford Hospital – Detroit, Michigan)

AGRADECIMIENTOS

Lizeth Astocondor (IMT-AvH), Noemí Hinostraza, Dr. Christian León (UPCH), Dra Omayra Chinchá (HCH), Dr Marcus Zervos (Division Head – Division of Infectious Diseases - Henry Ford Hospital – Detroit, Michigan), MT (ASCP) Mary Beth Perri (Infectious Disease Research Laboratory – Henry Ford Health System, Detroit-Michigan)

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Se declara que no existe conflicto de interés entre los autores al realizar el presente estudio de investigación.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
1. Introducción	1
2. Materiales y métodos.....	4
3. Resultados.....	10
4. Discusión.....	14
5. Conclusiones.....	20
6. Referencias Bibliográficas.....	21
7. Tablas, gráficos y figuras.....	26

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de infección por *Staphylococcus aureus* *meticilino* resistente adquirida en comunidad (CA-MRSA) en pacientes hospitalizados

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo **retrospectivo**, donde se recolectaron aislamientos de *S. aureus* obtenidos de sangre, líquidos o secreciones corporales de pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia (Lima-Perú) durante el año 2017. Estos fueron re-identificados determinándose el patrón de susceptibilidad antimicrobiana. Posteriormente, se realizó la identificación molecular del cassette cromosomal, el gen *mecA* y la presencia de leucocidina de Panton-Valentine. Asimismo, se revisaron las historias clínicas para recolectar variables clínicas y epidemiológicas.

Resultados: Se reportaron 152 casos con aislamientos de *S. aureus*, de los cuales 99 fueron incluidos en el estudio. A partir de ellos, se encontró una alta frecuencia de MRSA (50.5%), la mayoría provenientes de sangre (27.3%) y secreción bronquial (36.4%). Se reportó una alta co-resistencia (>75%) a clindamicina, eritromicina, gentamicina y ciprofloxacino, la mayoría de las cuales fueron portadores del *SCCmec* I. Finalmente, se encontró una frecuencia de 4.0% de CA-MRSA a partir de las cepas reportadas.

Conclusiones: Debido a las limitaciones del estudio, no se pudo evaluar la frecuencia de **infección** por CA-MRSA en el Hospital Cayetano Heredia.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, adquirido en comunidad, Perú

SUMMARY

Objectives: To establish the frequency of community acquired-*Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infection among hospitalized patients

Methodology: In this **observational retrospective descriptive** study, *S. aureus* isolates from blood, liquids or body fluids were collected during 2017 at Cayetano Heredia Hospital (Lima-Perú) and antimicrobial susceptibility testing was performed for re-identification. Molecular testing to assess cassette chromosomal, *mecA* gene and Panton-Valentine leukocidin were also performed. Moreover, clinical reports were reviewed to gather clinical and epidemiological information.

Results: A total of 152 cases with *S. aureus* isolates were reported but only 99 cases were included in this study. From MRSA isolates, most commonly reported from bloodstream (27.3%) and bronchial secretions (36.4%), a high rate of infection was found (50.5%). This group also presented a high co-resistance (>75%) to clindamycin, erythromycin, gentamicin and ciprofloxacin and the most common chromosomal cassette reported was *SCCmecI*. Finally, this study reported a low rate (4.0%) of CA-MRSA isolates.

Conclusion: Due to the limitations of the study, the frequency of CA-MRSA **infection** could not be evaluated at Cayetano Heredia Hospital.

Key words: *Staphylococcus aureus*, community acquired, Perú

INTRODUCCIÓN

Desde la identificación de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) como un patógeno nosocomial en 1961, este se ha convertido en una de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas intrahospitalarias, asociadas a un aumento de la morbi-mortalidad, estadía hospitalaria y costos^{1,2}. Los factores de riesgo para la infección por MRSA intrahospitalario (HA-MRSA por sus siglas en inglés) ocurre en pacientes hospitalizados o con cirugía reciente, estadía hospitalaria prolongada, diálisis o presencia de un dispositivo médico invasivo³. Más recientemente, se empezaron a reportar casos de MRSA de origen comunitario (CA-MRSA por sus siglas en inglés), lo que se ha convertido en una condición endémica en muchas regiones del mundo, afectando a pacientes sin factores de riesgo clásicos para MRSA. Esto sugiere la aparición de una cepa con mayor patogenicidad que la tradicional HA-MRSA^{3,4}.

S. aureus desarrolló la mutación de un elemento cromosomal móvil conocido como Cassette Cromosomal Estafilocócico *mec* (SCC*mec*, por sus siglas en inglés), que contiene al gen que confiere la resistencia a meticilina y β -lactámicos: gen *mec*³. Este está formado por *mecA*, un componente estructural que codifica PBP2a (enzimas peptidasas con baja afinidad a β -lactámicos), y dos componentes reguladores del gen. A diferencia de HA-MRSA, los clones CA-MRSA se caracterizan por la presencia del cassette cromosomal tipo IV (SCC*mec*IV), elemento más pequeño que los cassette cromosomales del tipo I, II y III, presentes en cepas intrahospitalarias, y también se caracterizan por la producción de la leucocidina Pantón-Valentine (PVL por sus siglas en inglés), que es una citotoxina que ataca leucocitos y causa necrosis tisular^{1,5-7,9}.

Los primeros casos asociados a CA-MRSA surgieron al inicio de los 90s.¹ El primer estudio realizado fue en una población pediátrica de EEUU y demostró una alta prevalencia de infección en niños sin factores de riesgo⁴. Una década después se reportaron casos en atletas y prisioneros de EEUU asociados a una nueva cepa llamada USA300 (SCC*mecIV* y productor de PVL) y desde entonces se reportaron linajes genéticamente diferentes de CA-MRSA en varios países, considerándose una epidemia internacional.^{1,4}

En los países del norte de Sudamérica, el clon más prevalente es el variante sudamericano de USA300 llamada USA300-LV (“Latin American variant”)⁴, y ha sido aislado en el 79%, 72% y 50% de los pacientes con infección por CA-MRSA en Colombia, Ecuador y Venezuela, respectivamente.¹⁷ En este estudio también fue incluido Perú, llamando la atención que no hubieran casos de MRSA comunitario. En otro estudio realizado entre los años 2011 y 2014, donde se incluyeron casos de bacteremia por *S. aureus* en 10 países de Latinoamérica, tampoco se evidenció ningún caso en Perú.^{15,17}

En el Perú, se reportó el caso de una paciente con un absceso por CA-MRSA que residía en la cuenca amazónica, cerca del límite con Brasil⁹. Contrario a lo esperado, la cepa aislada correspondía al cassette cromosomal tipo V (SSC*mecV*). También se han reportado los primeros casos importados ocurridos en el año 2008 de tres pacientes que radicaban en Argentina, Puerto Rico y Ecuador quienes tuvieron infección de piel y partes blandas y se logró aislar CA-MRSA USA300 en 2 de estos casos.²⁹ Otro estudio realizado en pacientes aparentemente sanos de zonas rurales y urbanas de Perú y Bolivia demostró una baja prevalencia (1.5%) de CA-MRSA nasal¹⁰, caracterizados como SCC*mecIV*; sin embargo, contrario a lo que se

esperaría, eran PVL(-). Esto indica que se requiere mayor investigación para caracterizar las cepas presentes en nuestro país.

CA-MRSA es típicamente resistente solo a β -lactámicos, pero se han identificado cepas con *SCCmecIV* con resistencia inducible a clindamicina, y resistencia a ciprofloxacina, convirtiéndola en multidrogoresistente.⁸ El tratamiento de elección es la vancomicina para los casos severos y para los menos severos se puede usar clindamicina o trimetoprim sulfametoxazol.³⁰ Debido a la aparición de los primeros casos en Perú, es necesaria la vigilancia epidemiológica de CA-MRSA y determinar sus características microbiológicas, factores de virulencia y perfil de resistencia antibiótica para identificar los antibióticos de uso empírico que mejoren el pronóstico de los pacientes infectados.

Por todo lo anterior, el objetivo del presente trabajo de investigación fue conocer la frecuencia de infección por CA-MRSA en los pacientes hospitalizados y describir las características clínico-epidemiológicas de estos casos, así como caracterizar el perfil de resistencia y las particularidades genéticas de los aislamientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El proyecto de investigación corresponde a un **estudio observacional descriptivo retrospectivo**

Población

La población corresponde a los pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) en Lima-Perú, en quienes se haya obtenido el aislamiento de *S. aureus* en alguna secreción o fluido desde enero 2017 a diciembre 2017.

Criterios de inclusión: Paciente hospitalizado en el HCH con aislamiento de *S. aureus* de alguna secreción o fluido

Criterios de exclusión:

- Manejo ambulatorio
- Colonización por *S. aureus*

Muestra

Se consideraron todos los casos comprendidos en el periodo ya mencionado, siendo un total de 152 casos reportados en el HCH.

Definición operacional de las variables

- **Lugar de adquisición.** Lugar donde se dio la adquisición de la infección por *S. aureus*

- *Comunidad*: Infección que se produce dentro de las primeras 48 horas posteriores (**2 días calendarios**) al ingreso del paciente, el cual no presenta ninguno de los factores de riesgo correspondientes para infección asociado a la salud.
- *Asociado a la salud*: Infección que se produce dentro de las primeras 48 horas posteriores (**2 días calendario**) al ingreso del paciente que presenta alguno de los siguientes factores de riesgo:
 - Residente de hospicios (“nursing home”) o centros de facilidades para cuidado prolongado
 - Hospitalización o cirugía previa en los 90 días antes de la infección
 - Presencia de comorbilidades que requieran visitas frecuentes a hospitales por hemodiálisis, quimioterapia, etc
 - Recibe terapia endovenosa, cuidado de úlceras o heridas, nutrición entérica o cuidado especializado en casa en los 30 días previos
- *Hospital*: Infección que se produce después de 48 horas (**2 días calendario**) de la hospitalización o ≤ 1 día después del alta
- **Tipos de *S. aureus***. Presencia de resistencia o susceptibilidad a meticilina
 - *S. aureus* *meticilino – resistente (MRSA)*. Presencia de halo de inhibición a cefoxitina (FOX) menor a 23mm en el test de difusión en disco³¹ y presencia de gen *mecA*
 - MRSA intrahospitalario. Presencia de Cassette Cromosomal *mec* tipo I, II o III

- MRSA adquirido en comunidad. Presencia de Cassette Cromosomal *mec* tipo IV y V
 - *S. aureus* meticilino – sensible (MSSA). Presencia de halo de inhibición a FOX igual o mayor a 23mm en el test de difusión en disco³¹ y ausencia de gen *mecA*
- **PVL.** Presencia de genes *lukF* – PV y *lukS* – PV, que codifican la exotoxina PVL

Procedimientos y técnicas

Durante el periodo mencionado se realizó una vigilancia diaria en el Laboratorio de Microbiología del HCH. **Una vez reportado el informe microbiológico del aislamiento de *S. aureus* en algún fluido o secreción, se procedió a identificar al paciente a quien se le asignó un código para la revisión de la historia clínica posterior al alta y así obtener la información epidemiológica y clínica, utilizando el formato de recolección de datos.** Los casos fueron evaluados por un médico infectólogo para evaluar si se trataba de casos de infección o colonización. Paralelamente, el aislamiento era transportado al Laboratorio del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt para realizar los siguientes procedimientos (Ver Figura 1):

a) Identificación de *S. aureus*

Los aislamientos identificados como *Staphylococcus aureus* en el HCH fueron transportados en viales de 2ml de agar tripticasa soya (TSA) hasta el Laboratorio de Enfermedades Entéricas y Nutrición (LEEN) para su posterior re-identificación.

A partir del vial de TSA se sembraron las cepas en agar manitol, se dejaron incubar de 18-24 horas a 37°C. El crecimiento de colonias amarillas sobre el agar manitol eran sugerentes de *S. aureus*. Luego se realizó una tinción Gram para confirmar la morfología característica del género *Staphylococcus* (cocos Gram + en racimo). Además, se realizaron las pruebas de catalasa y coagulasa (ambas debían ser positivas)

b) Susceptibilidad antimicrobiana

La susceptibilidad antimicrobiana fue determinada por el método de disco difusión en agar Muller Hinton. Los resultados fueron interpretados de acuerdo a los puntos de corte del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Los antimicrobianos que se analizaron fueron: cefoxitina, ceftarolina, teicoplanina, daptomicina, gentamicina, eritromicina, tetraciclina, ciprofloxacina, clindamicina, trimetoprim sulfametoxazol, cloramfenicol, rifampicina y linezolid. Se usó como control de calidad una cepa de *S. aureus* ATCC 29213.

c) Análisis molecular

Se realizó la detección de la leucocidina Panton-Valentine , y los Cassettes Cromosomales (SCC*mec*) y *mecA* mediante PCR y PCR multiplex, respectivamente. Para ello, se consideró el primer aislamiento por caso si el resto de aislamientos presentaron el mismo fenotipo de resistencia a cefoxitina (FOX).

Extracción de ADN

Se realizó el procedimiento modificado según Bouillaut *et al*¹². Se resuspendió 5 colonias en 96 µL de agua PCR. Luego, se agregó 4 µL de una

solución de lisozima (500 µg/ml concentración final) y se dejó por 15 min a temperatura ambiente. Se agregó 2 µL de 10 mg/ml proteinase K (200 µg/ml concentración final) para luego incubar durante 1 hora a 58°C. Finalmente, se dejó incubar 15 min más pero a 90°C y se mantuvo refrigerado. Se utilizó 2-5 µL para el PCR.

PCR para detección de PVL – PCR múltiplex para detección de SCCmec y mecA

Ambos procedimientos se realizaron con el kit Gotaq® flexi ADN polimerasa y los dNTP mix de Promega. El volumen final por tubo de reacción fue 25 µL a una concentración final de 1X del buffer, 1.5 mM de MgCl₂, 0.2 mM de dNTPs, 0.5 µM para cada uno de los primers (PVL-F: ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA y PVL-R: GCATCAACTGTATTGGAT AGCAAAAGC), y 0.75 U de enzima. Las condiciones de ciclaje fueron: 1 ciclo de 94°C por 5 minutos, seguido de 30 ciclos de 94°C por 30 segundos, 55°C por 30 segundos, 72°C por 1 minuto y 1 ciclo de extensión final de 72°C por 10 minutos¹³. La electroforesis se realizó en un gel de agarosa al 1% a 70V durante 2 horas y 30 minutos. Se usó como control positivo el Clon USA 300.

La detección de los cassettes cromosomales (I, II, III, IVa, IVb, IVc, IVd y V) y el gen mecA se realizó según las condiciones desarrolladas por Zhang y colaboradores¹⁴. Los controles positivos usados en este trabajo fueron los siguientes: Cassette tipo I (Clon Chileno), Cassette tipo III (Clon Brasileño), Cassette tipo IVa (Clon USA 300), Cassette tipo II, IVb, IVc y V (aislamientos clínicos previamente identificados como positivos para estos cassettes). No se pudo

determinar la presencia de los cassettes tipo IVd debido a la falta de controles positivos. La electroforesis de los productos obtenidos se realizó en un gel de agarosa al 2% a 70V durante 3 horas.

Aquellas cepas que tuvieron incongruencias entre el fenotipo y genotipo (es decir, patrón de resistencia a FOX y presencia de *mecA*) o con Cassette Cromosomal sin tipificación fueron enviadas al Laboratorio de Investigación de Enfermedades Infecciosas del Hospital Henry Ford – Detroit, Michigan para realizar el control de los procedimientos microbiológicos y moleculares.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos, se utilizó el programa STATA versión 14.0. En el análisis descriptivo para datos cualitativos, se determinó la frecuencia de las mismas en poblaciones MRSA y MSSA. Por otro lado, con respecto a las variables cuantitativas, se utilizó el test de Shapiro Wilk para determinar la distribución de datos. Al resultar variables no paramétricas, se determinó, como medida de resumen, la mediana y rango intercuartil.

El componente analítico consistió de un estudio univariado mediante la prueba estadística test de chi cuadrado, y se aplicó la prueba de Fischer cuando se presentaron valores menores que 5. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la suma de rangos de Wilcoxon.

RESULTADOS

Se aisló un total de 177 muestras con aislamiento positivo para *S. aureus*, obtenidas de 152 pacientes, en el laboratorio de Microbiología del Hospital Cayetano Heredia.

Respecto a la fuente de origen de aislamiento obtenida del informe microbiológico del laboratorio del Hospital Cayetano Heredia, se obtuvo mayor número de aislamientos provenientes de sangre (25.2%), seguido de secreciones tranqueo-bronquiales (13.2%), secreciones dérmicas (11.2%), secreción abdominal (2.0%), secreción vaginal (1.3%), secreción ósea (1.3%) y, finalmente articular, de orina, ganglio, umbilical y conjuntival (0.7% todos). Sin embargo, el 24.3% corresponde a secreciones no especificadas y no se encontró información disponible del 17.8% de los aislamientos.

Considerando el **primer aislamiento por paciente**, se logró recolectar 152 aislamientos. De ellos, 16 fueron descartados por no cumplir criterios de inclusión (12 provenientes de consultorio externo y 4 consideradas colonizaciones por un médico infectólogo). De los 136 restantes, 30 aislamientos no fueron viables para el análisis laboratorial. Posteriormente, 7 aislamientos fueron excluidos por discordancia microbiológica y/o genética (3 de ellos no correspondían a *S. aureus* según el análisis microbiológico y 4 aislamientos tenían PCR y fenotipo discordante). **(Ver Figura 2)**

De los 99 aislamientos restantes, el 50.5% fueron identificados como MRSA. En todos los aislamientos resistentes a cefoxitina, se identificó la presencia del *mecA*, confirmando que eran MRSA. En estos MRSA (n = 50), se tipificó el tipo de cassette cromosomal (SCC*mec*), encontrándose mayor proporción de MRSA con

SCC*mec* I (40.4%); y se encontró solo una cepa con SCC*mec* III. Finalmente, se identificó solo 4 cepas con el Cassette Cromosomal IV, con una frecuencia de 4.0%. Por otro lado, no se contó con ninguna cepa con los Cassettes Cromosomales II y V, además de 6 cepas (6.0%) con Cassette Cromosomal indeterminado. (Ver Tabla 1)

En cuanto al perfil de susceptibilidad antibiótica, las cepas de *S. aureus* meticilino – sensibles (MSSA, n = 49), las frecuencias más altas de resistencia se encontraron para tetraciclina, clindamicina y gentamicina, las cuales exceden el 10%; llamando la atención el porcentaje de resistencia a eritromicina (24.5%). Por otro lado, la gran mayoría (>75%) de cepas MRSA mostraron resistencia frente a clindamicina, eritromicina, gentamicina y, además, ciprofloxacino: esta co – resistencia fue más común (>85%) en cepas portadoras de los Cassettes Cromosomales I y III (n = 40), con el 100% de aislamientos resistentes a clindamicina. Asimismo, se observó un patrón similar en cepas con Cassette no tipificable (n = 6), siendo, en este caso, la resistencia a eritromicina la más resaltante (83.3%). Por el contrario, las cepas con Cassette IV (n = 4) mostraron resistencia, únicamente, a eritromicina (50%). Se encontró que cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprim – sulfametoxazol, linezolid, ceftarolina y rifampicina fueron efectivos contra los aislamientos de MRSA, independientemente del Cassette, con frecuencias de resistencia de 2%, 2%, 2%, 4%, 6% y 8% respectivamente. (Ver Tabla 1)

Se identificó la PVL en 9 cepas (9.1%); 6 cepas MSSA (12.2%) y 3 cepas MRSA (6.0%), las cuales son portadoras del Cassette Cromosomal IV. (Ver Tabla 2)

De estos 99 aislamientos, se evaluó datos clínico - epidemiológicos de 50; 49 de ellos fueron apartados de este análisis por no contar con la información correspondiente. (Ver Figura 2). Los pacientes con aislamientos MRSA tuvieron similares características que aquellos que contaban con aislamientos de cepas sensibles, incluyendo sexo, viajes en el último año, hospitalizaciones previas, uso de antibióticos en los 30 días previos a la toma de cultivo y morbilidad en las últimas 48 horas. Sin embargo, se observa que, en cuanto a la edad, el 50% de pacientes con aislamientos MRSA tuvieron, como mínimo, 68 años; mientras que el 50% de pacientes con aislamientos MSSA, 41 años ($p = 0.0018$). (Ver Gráfico 1). Además, los pacientes con aislamientos MRSA tuvieron en mayor porcentaje comorbilidades en los últimos 3 meses como cáncer (17.4% vs 4%) y cirugía; en su mayoría abdominal (47.8% vs 12%). (Ver Tabla 3)

En el mayor porcentaje de casos, los aislamientos provenían de muestras sanguíneas (34.1%), seguido por piel y tejidos blandos (25.5%), y secreción bronquial (23.4%). Mientras que la distribución porcentual se mantiene en los pacientes con aislamientos MSSA, en pacientes con aislamientos MRSA priman los provenientes de secreción bronquial (36.4% vs 27.3%). Por otro lado, con respecto al lugar de adquisición, la mayoría de pacientes con aislamientos MSSA procedieron de la comunidad (64%); mientras que los casos de aislamientos MRSA provinieron, en igual proporción, de la comunidad y del ambiente hospitalario, ambas con 40.9% ($p = 0.075$). (Ver Tabla 3).

Finalmente, de los 4 aislamientos identificados como CA-MRSA según el análisis molecular, se obtuvo la información clínico – epidemiológica de solo 2 de ellos. El primer caso correspondía a una mujer de 74 años, natural de Huarochirí y procedente de Lima, con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, quien fue hospitalizada por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía aspirativa. Recibió antibioticoterapia previa (ceftazidima y clindamicina) a la toma de cultivo, la cual provino de secreción bronquial. Por otro lado, el segundo caso correspondía a un varón de 56 años, natural y procedente de Lima, sin antecedentes de importancia, quien ingresó con diagnóstico de absceso cervical, y cuya muestra fue obtenida de secreción ganglionar.

DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró una frecuencia de MRSA de 50.5% dentro de los aislamientos disponibles en el Hospital Cayetano Heredia, la cual es considerada alta. Estudios previos han demostrado una frecuencia similar de 44.7%¹⁵ a nivel de América Latina, con una distribución heterogénea entre sus países. Brasil y Venezuela reportan las frecuencias más altas en la región, de 62% y 57% respectivamente¹⁷. En el caso de Perú, estudios previos han reportado una frecuencia de 50%⁹ y 54%¹⁷, la cual es aún considerada alta. Sin embargo, la comparación con estos estudios es limitada, debido a que estos solo consideraron casos de bacteremia. Un estudio realizado en Lima, que consideró todos los aislamientos de *S. aureus* reportados, describió una frecuencia de 68% de MRSA³². Posteriormente, un estudio realizado en 3 hospitales en Lima¹⁹ que consideró asimismo todos los aislamientos de *S. aureus* durante un periodo de 17 meses mostró una frecuencia de 58%, la cual es similar a este estudio. Esto demuestra que la presencia de MRSA sigue siendo una problemática de salud importante, que requiere vigilancia epidemiológica cercana.

Desde el punto de vista molecular, el cassette cromosomal (SCC*mec*) de los MRSA tiene una distribución variada en América Latina^{18,20}. En los países del norte, como Colombia y Ecuador, el clon USA300 portador de SCC*mec*IV es el más frecuente, seguido por el clon Chileno-Cordobes portador de SCC*mec*I, luego el clon Nueva York/Japón portador de SCC*mec*II y finalmente el clon Brasileño portador de SCC*mec*III. En cambio, países como Guatemala, México y Brasil presentaron mayor frecuencia (>80%) del clon Nueva York/ Japón¹⁷; mientras que países como

Perú y Chile se ha reportado que la gran mayoría (>90%) de las cepas de *S. aureus* corresponden al clon Chileno/Cordobes.

En nuestro país, un estudio multicéntrico realizado en Lima¹⁶ reveló que el cassette cromosomal I tuvo una frecuencia de 75.15%; además, dichas cepas presentaron resistencia a ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina y gentamicina. En nuestro estudio (Ver Tabla 1), se encontró que el SCC*mec* I fue el más común, con una frecuencia cercana a 80%, y estuvo asociada también a co-resistencia a ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina y gentamicina. Estos hallazgos son similares a los hallazgos moleculares en estudios previos en hospitales de Lima, confirmando que MRSA portador de SCC*mec*I no productor de PVL, ambos característicos del clon Chileno-Cordobes, es el clon más común en nuestro medio.

Asimismo, en este estudio se encontró una frecuencia de la exotoxina PVL de 9.09% entre las cepas analizadas, con una mayor distribución en el grupo MSSA, correspondientes a 6 casos (Ver Tabla 2). Si bien estudios previos han demostrado que la producción de PVL es más frecuente en cepas MRSA, estudios más recientes^{13,25} evidencian que dicha exotoxina puede ser producida por cepas MSSA y, cuando esto sucede, están asociadas a infecciones dérmicas severas y neumonía necrotizante, como fue descrito en 2 de los 6 casos PVL positivo en MSSA de nuestro estudio. Se ha descrito previamente, que el uso oxacilina y otros β -lactámicos en concentraciones subóptimas aumenta la expresión de PVL, al modular mediadores esenciales para la expresión del gen correspondiente²⁵. Por otro lado, en el grupo MRSA, se identificaron solo 3 cepas que contenían la exotoxina PVL, las cuales, a su vez, contenían el SCC*mec*IV. En un estudio realizado en 3

hospitales en Lima por Tamariz *et al*¹⁹, se encontró que la exotoxina no era exclusiva del CA-MRSA., pudiendo ser producida por cepas HA- MRSA e incluso en aislamientos MSSA.

Desde sus inicios, el MRSA fue una bacteria nosocomial asociada a factores de riesgo y características clínicas establecidas; sin embargo, en la última década, la aparición de infecciones por cepas que no presentan dichas características ha ido incrementando identificándolas genéticamente como adquiridas en comunidad. Al realizar el análisis molecular de las cepas se encontró que solo dos eran clínica y genéticamente CA-MRSA, dicho resultado sigue la línea de investigaciones pasadas, como se vio en un estudio donde se identificó 5.6% de cepas de CA-MRSA de un total de 276 ¹⁹ demostrando que aún la frecuencia de CA-MRSA en nuestro medio es baja comparado con otras regiones donde la cepa USA300 (CA-MRSA) es uno de los principales patógenos causantes de infecciones de piel y partes blandas. ²⁶

Dentro de las características clínicas encontradas en los casos con aislamientos MRSA (donde todos excepto dos casos, eran HA-MRSA), se observa mayor tendencia en pacientes mayores; a diferencia de estudios previos, donde la edad no parece ser un factor importante de riesgo^{15, 27}. Asimismo, existe una asociación entre tener diversos factores de riesgo con una infección por MRSA, dentro de ellos están padecer de comorbilidades incluido cáncer, diabetes, neumonía, además de poseer dispositivos invasivos, exposición prolongada a antibióticos y cirugías^{21,22}. De manera similar, los pacientes con aislamiento

MRSA fueron diagnosticados con neoplasias y fueron intervenidos quirúrgicamente, la intervención con mayor frecuencia fue la abdominal.

Los dos casos de CA-MRSA fueron obtenidos de secreción bronquial y ganglionar, contrario a lo visto en estudios previos, donde la fuente principal de infección suele ser piel y partes blandas. En un estudio realizado en California, del total de muestras aisladas de MRSA, 85.8% fue infección de piel y partes blandas, y solo un 2% fue del tracto respiratorio²⁸. Asimismo, en un estudio realizado en nuestra región se encontró que la segunda fuente de bacteremia secundaria asociada a MRSA es el tracto respiratorio, precedida de la piel.¹⁵ Esta incongruencia podría deberse a que en el hospital de donde provienen nuestros casos se realizan las tomas de cultivo de infecciones de piel y/o partes blandas de manera tardía, posterior al inicio de antibióticos.

En este estudio se confirma la existencia de CA-MRSA en nuestro medio, pero con una frecuencia baja, contrario a diversos estudios de nuestra región donde se evidencia una alta frecuencia sobre todo en Brasil, Ecuador, Venezuela y Colombia¹⁷, en dichos países se considera un problema emergente y se han tomado medidas para su vigilancia epidemiológica. Consideramos se debería ampliar estudios al respecto en nuestra población sobre todo por la creciente migración venezolana, ya que en un estudio realizado por Reyes *J et al*²⁴ encontraron USA300-VL con una frecuencia de 50% en Venezuela, causando infecciones severas en piel y partes blandas en pacientes no hospitalizados con una importante

morbimortalidad²⁴. Asimismo, estudios previos describen mayor tasa de resistencia en cepas USA300-VL en Venezuela con respecto a países limítrofes¹⁷.

Una de las limitaciones del estudio fue la disponibilidad parcial de los aislamientos de *S. aureus*: **si bien se obtuvo una muestra representativa, solo se dispuso del 72% de los casos reportados por el Servicio de Microbiología. Además, no se contó con los informes de microbiología completos por parte de dicho servicio.**

Otra limitación fue el uso de una fuente de información primaria como las historias clínicas, que podían no estar disponibles para su revisión por problemas administrativos o legales, **lo cual dificultó la determinación del número de aislamientos de *S. aureus* correspondientes a casos de infección. Por otro lado, la información de las historias clínicas en algunos casos, si estaba disponible, se encontraba incompleta; esto pudo haber alterado la clasificación del lugar de adquisición, ya que no se registra en todos los casos la hora exacta de ingreso de los pacientes a hospitalización. Además, al ser un estudio retrospectivo, no se pudo evaluar al paciente ni tener acceso a exámenes auxiliares de imágenes que pudieron haber aportado información valiosa para la identificación de casos de infección por *S. aureus*. El estudio no logró contar con una muestra representativa para el análisis de factores clínicos y epidemiológicos por lo que no se pudo realizar asociación entre estos y los aislamientos.** Asimismo, en el diseño del estudio no se consideraron pacientes provenientes de consultorio externo, donde también se pudo haber encontrado casos, teniendo en cuenta que la infección por CA-MRSA causa morbilidad, pero no siempre con indicación de hospitalización. Finalmente, este estudio podría subestimar la verdadera presencia

de **aislamientos** de CA-MRSA debido a que, en los casos con sospecha de infección de piel y partes blandas, que es la presentación clínica más frecuente de esta infección, no se realiza la toma de muestra de cultivo, o se realiza posterior al inicio de antibióticos.

Respecto a las fortalezas del estudio, este brinda información molecular sobre las cepas aisladas, lo cual no está disponible de manera regular para los pacientes hospitalizados del HCH, constituyendo un aporte para la vigilancia epidemiológica de la institución. Además, se consideraron muestras provenientes de cualquier tipo de secreción o fluido, lo cual permite describir con mayor detalle las características de la infección.

CONCLUSIONES

A partir de los aislamientos de *S. aureus* reportados en el Hospital Cayetano Heredia en el año 2017, se encontró una frecuencia de 50.5% de MRSA según el análisis molecular y susceptibilidad antimicrobiana, y solo un 4.0% de CA-MRSA según sus características genéticas.

Debido a las limitaciones del estudio, no se pudo evaluar los factores clínico epidemiológicos asociados a esta infección, motivo por el cual no se pudo evaluar la frecuencia en los pacientes infectados por CA – MRSA en el Hospital Cayetano Heredia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 2010; 375(9725):1557-1568
2. Shorr AF. Epidemiology of Staphylococcal Resistance. Clin Infect Dis. 2007;45(3). 1–6
3. Naimini TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J et al. Comparison of Community – and Health Care – Associated Methicilin – Resistance *Staphylococcus aureus* infection. JAMA. 2003, 290 (22) 2976 – 84
4. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Curr Opin Microbiol. 2012;15(5):588-595
5. Inglis B, Matthews PR, Stewart PR. The expression in *Staphylococcus aureus* of cloned DNA encoding methicillin resistance. J Gen Microbiol. 1988;134(6):1465-9
6. Pantón PN, Valentine FCO. Staphylococcal toxin. Lancet. 1932; 1:506
7. John JF Jr, Lindsay JA. Clones and drones: do variants of Pantón-Valentine leukocidin extend the reach of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? J Infect Dis. 2008;197(2):175-8
8. Mejía C, Zurita J, Guzmán-Blanco M, et al. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. Braz J Infect Dis. 2010;14(Suppl 2):79-86

9. García C, Astocondor L, Reyes J, Carvajal LP, Arias CA, Seas C. Community-Associated MRSA Infection in Remote Amazon Basin Area, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):921-2
10. Bartoloni A, Pellecchi L, Fernandez C, Mantella A, Riccobono E, Magnelli D et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in urban and rural community settings in Bolivia and Peru. *Int J of Infect Dis.* 2013;17(5):e339-42
11. Di Gregorio S. *et al.* Clinical, microbiological and genetic characteristics of heteroresistant vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a teaching hospital. *Microb Drug Resist.* 2015, 21(1): 25-34
12. Bouillaut L, McBride SM, Sorg JA. Genetic Manipulation of *Clostridium difficile*. *Curr Protoc Microbiol.* 2011;9;1-20
13. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bles M, Peter MO, Gauduchon V et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128-32
14. Zhang K *et al.* Novel Multiplex PCR Assay for Characterization and Concomitant Subtyping of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Types I to V in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2005;43(10):5026-33
15. Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(1):212-22

16. Garcia C, Rijnders MI, Bruggeman C, Samalvides F, Stobberingh EE, Jacob J. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *J Infect.* 2012;65(5):406-11
17. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D et al. A Prospective Cohort Multicentre Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):E00816-17
18. Lakhundi S, Zhang K. Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00020-18
19. Tamariz J, Agapito J, Horna J, Tapia E, Vicente W, Silva M et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislado en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered.* 2010;21(1):4-10
20. Martínez JRW et al. 556. Phylogenomic Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Chilean-Cordobes Clone in Latin America. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(Supp 2):S263-4
21. Cervantes García E, García González R, Salazar Schettino PM. *Staphylococcus aureus* asociado a la comunidad (CA-MRSA). *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015;62(2):100-11
22. Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(6):451-5.

23. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo M, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):26-38
24. Reyes J, Rincón S, Diaz L, Panesso D, Contreras DA, Zurita J et al. Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Sequence Type 8 Lineage in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(12):1861-7
25. Saeed K, Gould I, Esposito J, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E et al. Panton-valentine leucocidin (PVL) *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J of Antimicrob Agents.* 2017;51(1):16-25
26. Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. *J Hosp Infect.* 2011;79(3):189-93
27. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Rural American Indian Community. *JAMA.* 2001;286(10):1201-5
28. Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, Morita M, Cohen SH. Comparisons of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Hospital-Associated MRSA Infections in Sacramento, California. *J Clin Microbiology* 2006; 44(7): 2423-7.

29. Garcia C, Deplano A, Denis O, León M, Siu H, Chinchá O et al. Spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Peru. *J Infect.* 2011; 63(6): 482-3.
30. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2011;53(3):e18-55
31. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
32. Seas C, Hernandez K, Ramos R, Bazan E, Rodriguez I, Torres A, et al. Oxacilin-Resistant and Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* in Lima, Peru. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:198-200.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según presencia del gen *mecA* tipo de Cassette Cromosomal

Total (n=90)	MSSA (n=49)	MRSA (n=50)			
		Total	SCC <i>mec</i> I y III	SC <i>mec</i> IV y V	No tipificable
	49 (49.5%)	50 (50.5%)	40 (40.4%)	4 (4.0%)	6 (6.0%)
Ceftaroline	0	3 (6%)	3 (7.5%)	0	0
Ciprofloxacino	4 (8.2%)	42 (84%)	38 (95%)	0	4 (66.7%)
Clindamicina	7 (14.3%)	43 (86%)	40 (100%)	0	3 (50%)
<i>Inducible</i>	4 (8.16%)	-	-	-	-
Cloranfenicol	0	1 (2%)	1 (2.5%)	0	0
Eritromicina	12 (24.5%)	46 (92%)	39 (97.5%)	2 (50%)	5 (83.3%)
Gentamicina	8 (16.3%)	38 (76%)	35 (87.5%)	0	3 (50%)
Linezolid	1 (2.04%)	2 (4%)	2 (5%)	0	0
Rifampicina	2 (4.08%)	4 (8%)	3 (7.5%)	0	1 (16.7%)
Tetraciclina	5 (10.2%)	1 (2%)	1 (2.5%)	0	0
Trimetropin – Sulfametoxazol	3 (6.1%)	1 (2%)	1 (2.5%)	0	0

Tabla 2. Leucocidina de Pantón – Valentine identificada en *S. aureus* aislados en Hospital Cayetano Heredia

Tipo de cepa (n=99)	PVL negativo	PVL positivo	Total
<i>S. aureus</i>	90 (90.9%)	9 (9.1%)	99
MSSA	43 (87.8%)	6 (12.2%)	49
MRSA	47 (94%)	3 (6%)	50
<i>Tipo de Cassette Cromosomal</i>			
<i>Cassette I</i>	40 (100%)	0	40
<i>Cassette III</i>	1 (100%)	0	1
<i>Cassette IV</i>	1	3 (75%)	4
<i>no tipificable</i>	6 (100%)	0	6

No se contó con ningún aislamiento portador de Cassette Cromosomal II o V

Tabla 3. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con aislamientos positivos para *S. aureus*

Variable	Infecciones por <i>S. aureus</i>			
	Total (n = 50)	MSSA (n = 27)	MRSA (n = 23)	P
Paciente – n (%)	100%	54%	46%	
Sexo masculino	27 (54%)	15 (55.6%)	12 (52.2%)	0.811
Edad (Mediana – rango intercuartil)	55.5	41	68	0.0018
Viajes en el último año	4 (8.9%)	2 (8.7%)	2 (9.1%)	0.679
Comorbilidades en los últimos 3 meses	35 (72.9%)	16 (64%)	19 (82.6%)	0.13
Al menos una				
<i>Cáncer</i>	5 (10.4%)	1 (4%)	4 (17.4%)	0.046
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	1 (2.1%)	0	1 (4.4%)	0.479
<i>Diabetes</i>	7 (14.6%)	5 (20%)	2 (8.7%)	0.244
<i>Enfermedad pulmonar crónica</i>	1 (2.1%)	1 (4%)	0	0.521
<i>Enfermedad neurológica</i>	9 (18.8%)	2 (8%)	7 (30.4%)	0.052
<i>Enfermedad renal</i>	9 (18.8%)	7 (28%)	2 (8.7%)	0.089
<i>Úlcera gastroduodenal</i>	1 (2.1%)	0	1 (4.4%)	0.479
<i>Cirugía</i>	14 (29.2%)	3 (12%)	11 (47.8%)	0.003
<i>Abdominal</i>	8 (16.7%)	0	8 (34.8%)	
<i>Ortopédica</i>	3 (6.3%)	2 (8%)	1 (4.4%)	-
<i>Otra</i>	3 (6.3%)	1 (4%)	2 (8.7%)	-

<i>Terapia inmunosupresora</i>	1 (2.1%)	0	1 (4.4%)	0.224
<i>Otras enfermedades</i>	18 (41.9%)	7 (31.9%)	11 (52.4%)	0.276
Infeción previa por MRSA	1 (2.1%)	0	1 (4.4%)	0.866
Hospitalizaciones previas	13 (27.1%)	6 (24%)	7 (30.4%)	0.616
Uso de antibióticos 30 días previos a la toma de muestra	13 (28.3%)	4 (16.7%)	9 (40.9%)	0.068
Morbilidad 48 horas antes de la toma de muestra	33 (71.8%)	16 (66.7%)	17 (77.3%)	0.425
<i>Ventilación mecánica</i>	8 (17.1%)	4 (16%)	4 (18.2%)	0.573
<i>Nutrición parenteral</i>	2 (4.4%)	0	2 (9.1%)	0.223
<i>Diálisis</i>	5 (10.6%)	4 (16%)	1 (4.5%)	0.216
<i>Catéter urinario</i>	9 (19.6%)	4 (16.7%)	5 (22.7%)	0.441
<i>Broncoscopía</i>	2 (4.3%)	1 (4%)	1 (4.5%)	0.722
<i>Procedimiento quirúrgico</i>	6 (12.8%)	4 (16%)	2 (9.1%)	0.611
<i>Uso de material protésico</i>	2 (4.3%)	2 (8%)	0	0.278
<i>Catéter venoso central permanente</i>	4 (8.5%)	3 (12%)	1 (4.6%)	0.355
<i>Catéter venoso central temporal</i>	9 (19.1%)	3 (12%)	6 (27.3%)	0.170
<i>Otro dispositivo intravascular</i>	1 (2.1%)	0	1 (4.6%)	0.468
<i>Falla respiratoria aguda</i>	14 (30.43%)	6 (24%)	8 (38.1%)	0.301
<i>Falla renal aguda</i>	4 (8.9%)	3 (12.5%)	1 (4.8%)	0.357

<i>Hipotensión</i>	4 (8.7%)	3 (12%)	1 (4.8%)	0.374
<i>Paro cardíaco</i>	1 (2.2%)	1 (4%)	0	0.556
<i>Estado mental alterado</i>	13 (28.9%)	4 (16.7%)	9 (42.9%)	0.054
Origen de Aislamiento				0.149
<i>Piel o TCSC</i>	12 (25.5%)	8 (32%)	4 (18.2%)	
<i>Sangre</i>	16 (34.1%)	10 (40%)	6 (27.3%)	
<i>Secreción bronquial</i>	11 (23.4%)	3 (12%)	8 (36.4%)	
<i>Secreción articular</i>	3 (6.4%)	1 (4%)	2 (9.1%)	
<i>Secreción umbilical</i>	1 (2.1%)	1 (4%)	0	
<i>Orina</i>	1 (2.1%)	1 (4%)	0	
<i>Ginecológico</i>	1 (2.1%)	1 (4%)	0	
<i>Otro</i>	2 (4.3%)	0	2 (9.1%)	
Lugar de adquisición				0.075
<i>Comunidad</i>	25 (53.2%)	16 (64%)	9 (40.9%)	
<i>Hospital</i>	12 (25.5%)	3 (12%)	9 (40.9%)	
<i>Asociado a cuidados de salud</i>	10 (21.3%)	6 (24%)	4 (18.2%)	

Gráfico 1. Gráfico de Cajas y Bigotes con respecto a la edad entre pacientes con aislamientos positivos para *S. aureus*

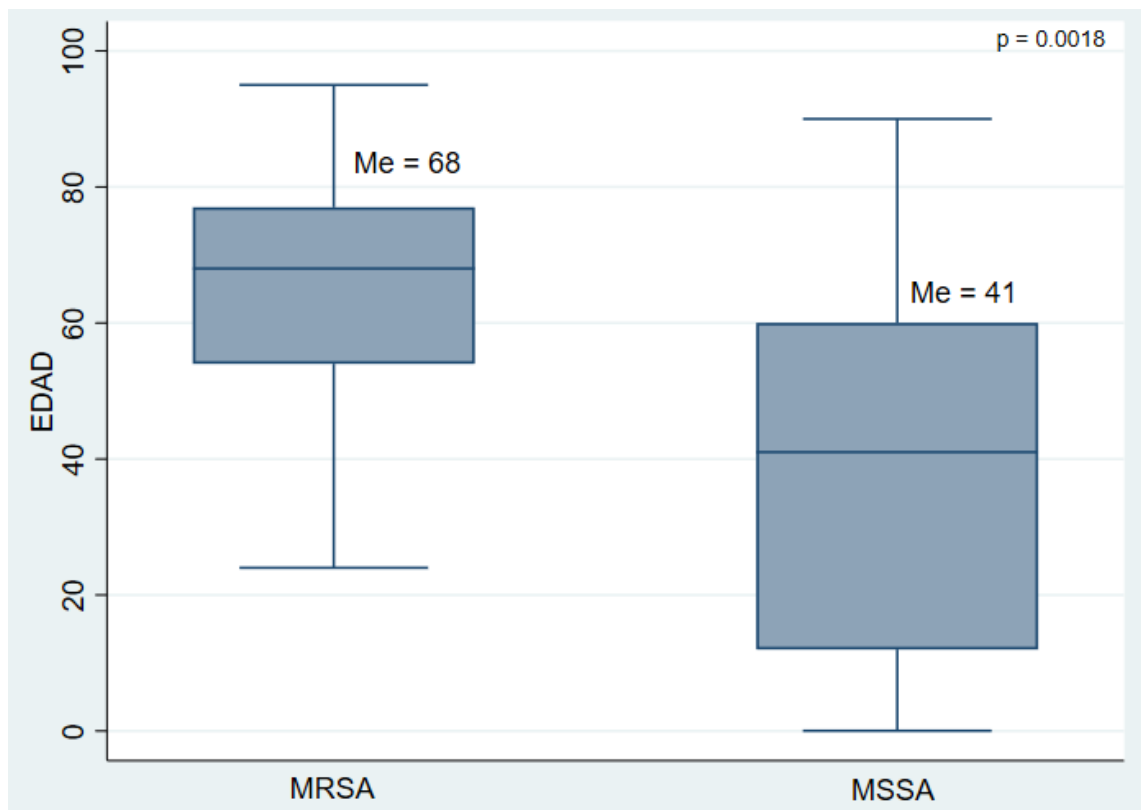


Figura 1. Flujograma de metodología y procedimientos

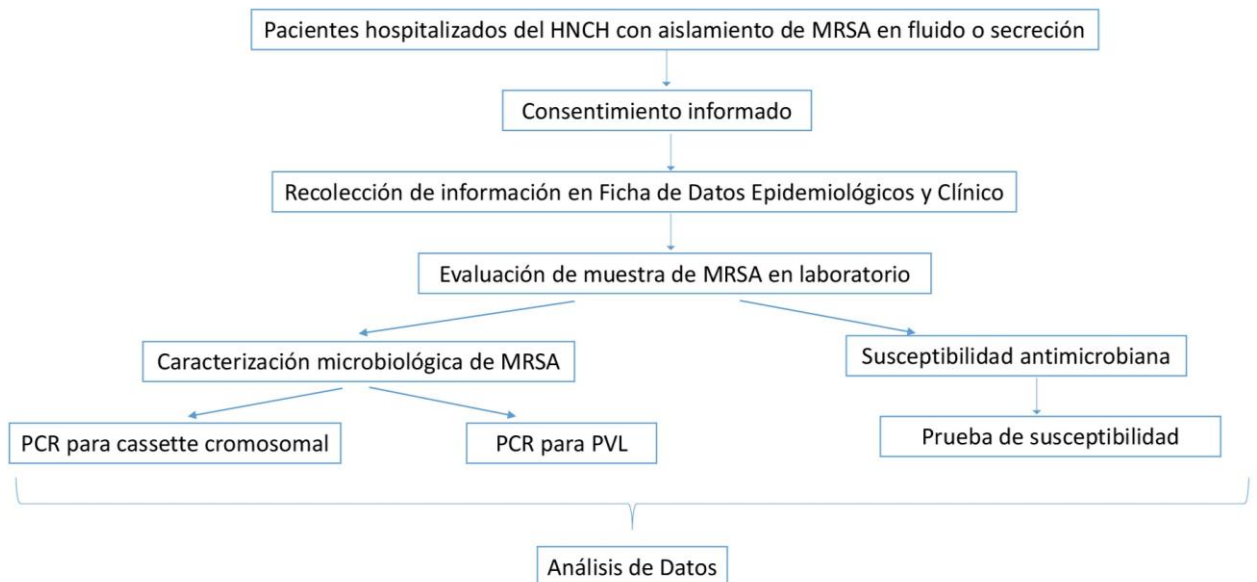


Figura 2. Flujograma de casos enrolados en el estudio para análisis microbiológico – molecular y clínico – epidemiológico

