



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

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

TÍTULO:

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Cayetano
Heredia entre junio 2017 - diciembre 2018
(*Staphylococcus aureus* bacteremia in Cayetano Heredia Hospital
between june 2017 - december 2018)

ALUMNO(S):

Reiny Verástegui Albites
María Pía Balmaceda Nieto
Carlos Guardia Márquez

ASESOR(ES):

Coralith García Apac
César Loza Munarriz

2019

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis de manera especial a nuestros padres por habernos apoyado en todo momento y por la motivación constante que nos ha permitido ser personas de bien. Pero más que nada, por su amor.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ana Contreras Vergara, por su amistad incondicional. Al equipo del área de Archivo del Hospital Cayetano Heredia por brindarnos las facilidades en la recolección de datos.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

La presente Tesis es un Trabajo de Investigación de Grado original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CONTENIDO

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	4
Resultados.....	6
Discusion.....	8
Conclusiones.....	12
Referencias Bibliográficas.....	13
Tablas, gráficos y figuras.....	19
Anexos	

RESUMEN

Introducción: La bacteriemia es un problema emergente de salud pública, siendo el *S. aureus* uno de los patógenos más aislados. Debido a la rápida adquisición de mecanismos de resistencia y características disímiles del *S. aureus*, se necesita determinar los principales factores que ponen en riesgo a la población. **Objetivos:** El objetivo general fue describir el perfil epidemiológico de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Cayetano Heredia. Además, describir los factores clínico-epidemiológicos relacionados, la resistencia antimicrobiana e identificar el tratamiento antibiótico empírico y definitivo instaurado. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo tipo serie de casos en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital Cayetano Heredia (junio 2017-diciembre 2018). Se revisaron las fichas de hemocultivo correspondientes al periodo. Luego, se recolectaron los datos clínico-epidemiológicos necesarios de las historias clínicas. El análisis estadístico de las variables se realizó con STATA v.15. **Resultados:** Fueron identificados 120 casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (46.6% MRSA; 53.4% MSSA). No se hallaron diferencias entre ambos grupos en relación a: comorbilidades, antecedente de cirugía, estancia hospitalaria y antibioticoterapia previa ($p > 0.05$). El principal foco de bacteriemia fue primario. Se evidenció mayor corresponsencia en aislamientos MRSA. Se señalan 12 casos probables de MRSA-com. **Conclusiones:** La mitad de los casos de bacteriemia por *S. aureus* fueron MRSA, la mayoría corresponsentes a los diferentes grupos de antibióticos. Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina.

Palabras clave: Bacteriemia, *Staphylococcus aureus*, factores de riesgo, infección nosocomial, infección adquirida en la comunidad.

ABSTRACT

Background: Bacteremia is an emerging public health issue, being the *S. aureus* one of the most isolated pathogen. Due to the rapid acquisition of resistance mechanisms, and the dissimilar characteristics of the *S. aureus*, it is necessary to determinate the main factors that put the population at risk. Objectives: The general objective was to describe the epidemiological profile of patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* in the Hospital Cayetano Heredia. In addition, describe the related clinical-epidemiological factors, antimicrobial resistance and identify the empirical and definitive antibiotic treatment established. Patients and methods: Descriptive case-study of patients with *S. aureus* bacteremia at Cayetano Heredia Hospital (June 2017 - December 2018). The blood culture records corresponding to the period were reviewed. Then, the necessary clinical-epidemiological data was collected from the medical records. The statistical analysis of the variables was performed with STATA v.15. Results: We identified 120 cases of bacteremia due to *Staphylococcus aureus* (46.6% MRSA, 53.4% MSSA). No differences were found between the two groups in relation to: comorbidities, history of surgery, hospital stay and previous antibiotic therapy ($p > 0.05$). The main source of bacteremia was primary. Greater co-resistance was evidenced in MRSA isolations. There were 12 probable cases of MRSA-com. Conclusions: Half of the cases of bacteremia due to *S. aureus* were MRSA, the majority of which were co-resistant to the different antibiotic groups. All isolates were sensitive to vancomycin.

Key words: Bacteremia, *Staphylococcus aureus*, risk factors, nosocomial infections, community acquired infections

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del torrente sanguíneo por bacterias son consideradas un problema emergente en salud pública, pues están asociadas a costos significativamente elevados, así como también a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Estas últimas dependen de distintas características clínicas del paciente como edad, severidad de la infección y otros factores sociodemográficos, llegando a variar entre los valores de 4 a 41.5% (1).

La bacteriemia está definida como la presencia de microorganismos vivos no comensales en sangre, documentadas con uno o más estudios de hemocultivo positivo (2). Estas pueden tener o no un foco definido, clasificándose, así como secundarias o primarias, respectivamente. Asimismo, también se pueden clasificar según su lugar de adquisición: adquiridas en la comunidad, y asociadas a los cuidados de la salud e intrahospitalarias; siendo la última definida como la presencia de un estudio de hemocultivo positivo luego de las primeras 48 horas de hospitalización (3). Es justamente ésta la cual conlleva mayores retos en el esquema terapéutico y, por consiguiente, mayor morbimortalidad (3).

En países desarrollados como Estados Unidos se observa una mortalidad atribuida a bacteriemias nosocomiales del 15%, posicionándose dentro de las primeras 10 causas generales de muerte (4).

En contraste, estudios realizados en países de menores recursos en salud como México nos indican que la mortalidad podría elevarse a tanto como un 41.6% teniendo en cuenta factores de riesgo similares (5).

Mundialmente, el *Staphylococcus aureus* es considerado uno de los patógenos más comúnmente aislados en la toma de hemocultivos, posiblemente debido a que

este patógeno coloniza, de manera permanente o intermitente, la piel y mucosas de los seres humanos sanos (6). En el año 1960, se demostró la existencia de cepas resistentes a la meticilina (MRSA), poco tiempo después de la introducción de este novedoso betalactámico. Ciertos estudios sugieren que estos mecanismos de resistencia ya habrían estado presentes tiempo antes de la introducción del antimicrobiano ya mencionado (7, 8). A finales de los 90s se describieron los primeros casos de MRSA en personas sin mayor contacto con los servicios de salud, lo cual se empezó a llamarse MRSA-asociado a la comunidad (MRSA-com). Desde esa época, esta ha sido una condición emergente en el mundo, aunque en el Perú solo se han reportado pocos casos (9, 10, 11). En el año 1997 se reportó en Japón la primera cepa con susceptibilidad disminuida a la vancomicina (6), y posteriormente en el 2002 se reportó un caso similar en Estados Unidos (12).

Diferentes investigadores han tratado de buscar asociación entre ciertos factores de riesgo y las bacteriemias nosocomiales por *Staphylococcus aureus*, siendo los más descritos el acceso vascular, inmunosupresión, antecedente de cirugía, anemia e hiponatremia (13). De igual modo, en un estudio canadiense, los programas de hemodiálisis, trasplantes de órgano, infección por VIH, neoplasia maligna, y diabetes son citados como características clínicas adicionales también comúnmente asociadas al riesgo de presentar bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (14).

A lo largo de los años, las cepas de *Staphylococcus aureus* han ido aumentando su resistencia a diferentes fármacos, lo que dificulta su tratamiento empírico (15). En la práctica clínica se prefiere el tratamiento empírico con vancomicina por las

altas tasas de prevalencia de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes. Sin embargo, existen también estudios con esta terapia empírica que han reportado resultados desfavorables: hasta tres veces más riesgo de morbilidad y mortalidad comparado con el uso de oxacilina para bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilino susceptibles (MSSA) (16). Por este motivo, aunque no existen ensayos clínicos suficientes, la terapia empírica combinada entre la vancomicina y algún betalactámico resulta en la práctica clínica una terapia racional con resultados favorables, incluso sopesando riesgos beneficios por la resistencia antibiótica (16).

En el 2010 se aislaron 276 cepas de *Staphylococcus aureus* en tres hospitales nacionales, de los cual 58% fueron identificadas como meticilino resistentes y 5.6%, adquiridas en comunidad, evidenciándose niveles altos de resistencia y aún cifras bajas de cepas adquiridas en comunidad (8). En el Perú, se realizó un estudio en 3 hospitales de Lima, en el que se registraron 150 de casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, durante los años 2011-2014, entre meticilino resistentes y sensibles, que reveló un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con MRSA respecto a MSSA (RR: 2.76; IC 95%, 0.91 – 8.41); sin embargo, no presentó significancia estadística ($p=0.074$) (17).

Debido a la rápida adquisición de mecanismos de resistencia y características disímiles del *Staphylococcus aureus*, se necesita determinar de manera eficaz los principales factores que ponen en riesgo a nuestra población de pacientes. Asimismo, es importante determinar áreas y pacientes de mayor vulnerabilidad para la planificación de servicios en salud necesarios para la atención de esta patología, por ello, el objetivo del presente estudio es describir el perfil

epidemiológico del paciente con bacteriemia por *S. aureus* hospitalizado en un hospital de tercer nivel de atención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo de tipo serie de casos retrospectivo cuya muestra representó la totalidad de casos existentes de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* durante el periodo junio 2017- diciembre 2018 en el Hospital Cayetano Heredia. La data recolectada se adjuntó a una base de datos principal tomada del estudio “Vigilancia de la resistencia antimicrobiana en el Perú”.

Población y Recolección de Datos

Se incluyó en el estudio a todo paciente mayor a 14 años hospitalizado con bacteriemia demostrada con al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* registrado entre junio 2017 y diciembre 2018 en el Hospital Cayetano Heredia. Los datos fueron recolectados durante el mes de febrero 2019. Se excluyeron pacientes con resultados pertenecientes a consultorio externo, bacteriemias polimicrobianas y muestras procesadas por laboratorios ajenos al hospital.

Posteriormente, se revisaron las historias clínicas a partir de las cuales se obtuvieron los datos clínicos y sociodemográficos. Se evaluaron los principales factores de riesgo citados en la literatura para bacteriemia por *S. aureus*, tales como estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, presencia de dispositivos, antecedente de cirugía mayor, inmunosupresión y comorbilidades asociadas. Asimismo, se contempló la medida terapéutica instaurada de forma empírica y definitiva, posterior al resultado de hemocultivo y antibiograma. Se dividió a los

casos según el lugar de adquisición de la bacteriemia en: intrahospitalaria, asociadas a cuidados de la salud, y adquirida en la comunidad. Luego, se utilizaron las fichas de resultado de hemocultivos para obtener el fenotipo de la cepa en estudio. El trabajo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Cayetano Heredia, donde se aplicó el protocolo.

Métodos de laboratorio

Los aislamientos de *S. aureus* fueron identificados mediante el sistema Vitek 2C cuyo panel de parámetros sigue los lineamientos del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés). Todas las cepas de *S. aureus* fueron probadas para determinar la susceptibilidad a 12 antibióticos los cuales incluyeron: gentamicina, ciprofloxacino, levofloxacino, bencilpenicilina, vancomicina, linezolid, oxacilina, sulfametoxazol/trimetoprim, clindamicina, rifampicina, tetraciclina y eritromicina. En caso no esté disponible el método automatizado se evalúa la sensibilidad de forma manual por el método disco difusión en agar según Kirby Bauer. El método de difusión-dilución (epsilometría) se aplicó para vancomicina y el disco de cefoxitina para evaluar la meticilino resistencia.

Análisis Estadístico

El análisis de datos se realizó en el programa STATA v15.0. Se resumen los datos en gráficos y tablas utilizando porcentajes y medias. Para variables cuantitativas se utilizó la prueba de T de student, y la suma de rangos de Wilcoxon en caso no tuviese distribución normal la cual fue evaluada con el test de Shapiro Wilk. Asimismo, se empleó el test de chi-cuadrado y exacta de Fisher para el análisis de

las variables nominales cualitativas. Se consideró como una p estadísticamente significativa a un valor menor o igual a 0,05.

RESULTADOS

Fueron identificados 211 aislamientos de *S. aureus* en hemocultivos en 159 pacientes durante el periodo de estudio. De ellos, 23 casos fueron retirados del estudio por tratarse de pacientes pediátricos y no hospitalizados quedando 136 pacientes elegibles mayores de 14 años; de los cuales en 16 casos no pudieron revisarse las historias clínicas por lo que la población analizada fue de 120 pacientes. (Ver Figura 1)

Se determinó la frecuencia de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* durante los meses de estudio, la cual mostró un aumento de número de casos a partir del mes de mayo del 2018. A pesar de ello, los casos de MRSA se mantienen entre 2-7 por mes (Gráfico 1).

Se encontró que el 56.7% fueron pacientes de sexo masculino. Así también, la media de edad de los pacientes fue de 53.91 ± 19.5 años, teniendo como mínimo 14 años y un máximo de 94 años. Con respecto al lugar de adquisición de la bacteriemia, el 53.3% fue intrahospitalaria, 26.7% fue adquirida en la comunidad y 20% de ellas estaba asociada a cuidados de la salud. La media de estancia hospitalaria fue de $9.7 (\pm 17.1)$ días (ver Tabla 1). El servicio de hospitalización con mayor cantidad de casos fue emergencia con 27 -de los cuales 11 fueron casos de MRSA-, seguido de los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos (ver Gráfico 2).

En lo que respecta a la fuente de bacteriemia, el 37% de los pacientes fue clasificado como una bacteriemia de origen primario, el 31% como bacteriemia con punto de partida en piel o partes blandas. Las bacteriemias asociadas a catéter representaron un 24% (ver Tabla 2).

Considerando solo el primer aislamiento por paciente, se identificaron 56 casos de MRSA, representando un 46.6% del total. Cuando se compararon a los pacientes con MRSA respecto a los pacientes con MSSA, encontramos que ambos grupos fueron comparables entre sí en lo que respecta a las siguientes variables: presencia de enfermedad cardíaca -de entre las cuales la más común fue hipertensión arterial- ($p= 0.331$) y la enfermedad renal ($p=0.605$), las cuales fueron las comorbilidades más frecuentes dentro de ambos grupos; el antecedente de cirugía ($p=0.203$) y la condición de inmunosupresión ($p=0.512$). Por otro lado, la estancia hospitalaria es mayor en los casos de MRSA a comparación de los casos de MSSA (± 14.4 vs. 5.6 días) ($p=0.056$). De manera similar, la hospitalización en UCI fue mayor para los casos de MRSA los cuales representaron el 61.9%, mientras que los casos de MSSA solo el 38.1% ($p=0.123$) (*ver Tabla 1*). Sin embargo, ninguna de las mencionadas tiene significancia estadística.

Otra variable explorada fue la presencia de dispositivos. El acceso vascular periférico estuvo presente en el 79.2% de los pacientes ($p=0.29$), seguido del catéter de alto flujo en 25% ($p= 0.67$) y el catéter venoso central con 21.7% ($p=0.84$). La mayor cantidad de pacientes poseía de 2 a 4 dispositivos al momento de la toma del hemocultivo (*Ver Tabla 3*).

De las 108 terapias empíricas que se administraron: 63 (58.3%) terapias fueron modificadas y 45 (41.7%) continuaron con la previamente establecida. Del último grupo mencionado, 10 pacientes con MSSA continuaron con vancomicina mientras que sólo 1 paciente MRSA continuó con oxacilina (*Ver Tabla 4*).

En relación a la susceptibilidad antimicrobiana, entre los aislamientos susceptibles a meticilina: 75% fueron susceptibles a clindamicina, 87.5% a ciprofloxacino,

82.8% a gentamicina y 96.9% a cotrimoxazol; mientras que en los aislamientos resistentes a meticilina: 21.4% fueron susceptibles a clindamicina, 32.1% a ciprofloxacino, 26.8% a gentamicina y 85.7% a cotrimoxazol (*Ver Tabla 5*). En ningún caso se registró resistencia para linezolid o vancomicina, encontrándose la concentración mínima inhibitoria (MIC) de la última entre 0.5 (52.5 %), 1 (45.8 %) y un máximo de 2 (1.7 %).

Entre los casos de MRSA, 12 fueron adquiridos en la comunidad. De ellos el 50% tuvieron antecedente de hospitalización, tuvieron antecedentes quirúrgicos y ninguno estuvo en terapia de diálisis o fue portador de un dispositivo permanente. Las tres cuartas partes tuvieron foco primario. Se revisó el fenotipo de ellos y se encontró que tres cepas presentan una susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos analizados, haciendo referencia a aislamientos de MRSA comunitarios. (*Ver Tabla 6*).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio encontró que la frecuencia de bacteriemia por MRSA fue de 46.6% (n= 56) lo cual concuerda con lo registrado en estudios nacionales previos. En el año 1995, Echevarría *et al.* publicaron un estudio en el cual el 58% de aislamientos incluidos perteneció a cepas MRSA (18). Durante el año 2008-2009 se realizó un estudio en 7 hospitales de Lima-Callao en el cual se evidenció que la prevalencia de MRSA en estos fue desde un 24% hasta un 60% teniendo como un promedio 50% de casos (19). Recientemente, Seas *et al.* elaboraron una cohorte prospectiva en 9 países de Latinoamérica durante los años 2011-2014 en la cual se obtuvo un 54.7% de aislamientos correspondientes a MRSA en Perú (20).

También describimos la frecuencia mensual de MRSA, la cual se mantiene en un rango casi constante entre 2-6 casos por mes con una distribución casi homogénea en todos los servicios de hospitalización. Es así como teniendo en cuenta los valores expuestos podemos inferir que la infección por cepas MRSA es una condición endémica y constante en el tiempo.

La edad media de los pacientes con cepas meticilino resistente en nuestro estudio fue de 55.3 (\pm 21.08) años, a comparación de estudios internacionales que presentan valores mayores a los nuestros, con una media de 60 a más años (21,22). En relación a los posibles factores relacionados a la infección por MRSA se aprecian resultados similares a los nuestros. Jokinen *et al*, incluyeron en su estudio las variables de sexo y comorbilidad, dentro de las cuales el sexo masculino representó el 55% y la enfermedad cardíaca un 56% de los casos de bacteriemia por MRSA (23). Por otro lado, en estudios cuya intención fue demostrar la asociación entre ciertas exposiciones y bacteriemia por MRSA se encontró relación con respecto al antecedente de cirugía, estancia en UCI y estancia hospitalaria previa al inicio de la bacteriemia las cuales fueron significativas ($p < 0.05$) (22, 24, 25).

En nuestro estudio encontramos que el origen más común de la bacteriemia por *S. aureus*, tanto en MRSA como MSSA, fue el primario de manera semejante a lo descrito por Naves *et al*. (26). Con respecto al origen secundario de las bacteriemias, estas representaron el 39.1% del total en el presente estudio, siendo el foco piel y partes blandas el más común con un 30.8%. No obstante, en Colombia, Castillo *et al* muestra al foco pulmonar como el más frecuente con un 21.6% de 372 casos (24).

El antibiótico empírico más frecuentemente prescrito fue vancomicina asociada o no a al menos un betalactámico (29.6%). Según la *Guía Española para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia*, el empleo de vancomicina como primera opción terapéutica es recomendado en los siguientes escenarios: pacientes en hemodiálisis, inmunosuprimidos con sospecha de sepsis grave/shock séptico, y pacientes con sospecha de bacteriemia de origen intrahospitalario o asociado a cuidados de la salud con sepsis grave/shock séptico (27). Parte de esta cifra podría deberse a que el principal diagnóstico de ingreso entre los pacientes del estudio fue sepsis con punto de partida en catéter para hemodiálisis, lo cual representó 12.5% del total de casos. Por otro lado, en relación a la terapia definitiva, se observó que alrededor del 10% de casos de MSSA continuaron con la terapia con vancomicina, a pesar de que ya existen publicaciones en las que se menciona que esta se asocia a mayor tasa de mortalidad, recaída y tiempo de duración de la bacteriemia en comparación a un betalactámico (28, 29).

Al analizar el perfil de susceptibilidad de los 120 aislamientos incluidos en el estudio se obtuvieron 11 patrones de corresponsencia, de los cuales el patrón clindamicina-gentamicina-ciprofloxacino fue el más común, representando el 25.8% del total, patrón semejante a lo expuesto por García et al (30). Asimismo, se observó que en los casos de MRSA el patrón de corresponsencia se presentó en mayor proporción en comparación a los casos de MSSA. Sin embargo, el 85.7% de los aislamientos de MRSA fueron susceptibles a cotrimoxazol, lo que concuerda con lo publicado por el estudio SENTRY, el cual hace mención al aumento de susceptibilidad a ciertos antibióticos antiguos a través de los años debido a la posible diseminación de clonas susceptibles secundarias a su desuso

(31). Sobre la vancomicina, se identificó que el mayor número de aislamientos poseían un MIC que variaba entre 0.5 y 1, con solo dos casos en valor de 2. Estas dos últimas muestras no fueron sometidas a técnicas necesarias para la determinación de heterorresistencia, a pesar de que existen estudios en los cuales se señala que con un MIC cercano al límite de la susceptibilidad podrían aparecer colonias precursoras de resistencia a vancomicina (32).

Cabe resaltar que durante la exploración de los 12 casos de MRSA-com, 3 de los casos eran susceptibles a la mayoría de los antibióticos analizados, lo cual sugeriría la emergencia de esta condición en el Hospital Cayetano Heredia. De Leo et. al, en el año 2010, publicó un artículo en el cual sugiere que estas cepas son más virulentas y poseen mayor capacidad de transmisibilidad que los MRSA asociados a cuidados de la salud debido a que afectan a individuos sanos sin mayor exposición a un ambiente hospitalario, lo cual explicaría su aparición en distintos países (10). En Sudamérica, Reyes *et al* describieron que una variante de la clona USA300, la cual corresponde a MRSA-com, es la responsable de las infecciones en Venezuela, Ecuador y Colombia. A pesar de ello, en Perú no se pudo determinar la existencia de la misma (33). No obstante, en el año 2011, en Perú se reportaron los 3 primeros casos importados de MRSA-com -dos de las cuales correspondían a la clona USA300- (11). Actualmente, la situación de migración venezolana podría ser un factor determinante en la emergencia de esta condición. Anecdóticamente, uno de los 12 probables casos de MRSA-com en este estudio corresponde a un paciente de nacionalidad venezolana. Mostrando así que si bien es una condición infrecuente, ya está presente en nuestro medio.

Reconocemos como principal limitante de nuestro estudio al hecho de ser retrospectivo. Asimismo, la falta de disponibilidad de frascos para hemocultivos de manera temporal por falta de recursos, en algunas situaciones en el hospital, podría subestimar el número de bacteriemias durante el periodo de estudio y así reducir el poder del estudio. De igual manera, no fue posible contabilizar el número de frascos empleados por paciente para la detección de bacteriemia, dato que brindaría información acerca de la precisión del diagnóstico. Además, la falta de disponibilidad de historias clínicas ha sido una gran limitante en el proceso de recolección de datos. Con respecto a los posibles pacientes con aislamientos MRSA-com, el estudio está limitado por la falta de aplicación de pruebas moleculares para su caracterización, lo cual hubiese sido importante determinar para contrastar con lo citado en la literatura.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio concluye que alrededor del 50% de casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* fueron aislamientos meticilino resistentes, de los cuales la mayoría son corresistentes a los diferentes grupos de antibióticos. Se evidenció que todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina, por lo que estaría indicado considerar a la vancomicina como primera elección de terapia antibiótica. Finalmente, la posible emergencia del MRSA-com en el Hospital Cayetano Heredia se debe tomar en consideración para su detección y adecuado manejo. Estudios posteriores sobre MRSA-com son necesarios para confirmar la emergencia de esta condición en el Hospital Cayetano Heredia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Dilruba A, Ausrafuggaman N, Abdullah Bashir S, Farhana H, Nasrin A, Tuhin S *et al.* Bacterial etiology of bloodstream infections and antimicrobial resistance in Dhaka, Bangladesh, 2005–2014. *Antimicrobial Resistance & Infection Control Journal*. 2017;6(2):2-11
- (2) Viscoli C. Bloodstream infections: The peak of the iceberg. *VIRULENCE*. 2016; 7 (3): 248-251.
- (3) Lonberg S. The incidence and prognosis of patients with bacteriemia. *Danish medical Journal*. 2015;62(7):B5128
- (4) Wenzel R, Edmond M. The Impact of Hospital-Acquired Bloodstream Infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7(2):174-177
- (5) Sifuentes-osornio J. Tendencia de las bacteriemias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México 1981 a 1992. *Gaceta Médica de México*. 2000; 137 (3): 191-202.
- (6) Alvarez lam I. *Staphylococcus aureus*, evolución de un viejo patógeno. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012; 84(2): 383-391.
- (7) Harkins C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biology*. 2017; 18(130): 1-11.
- (8) Tamariz J, Agapito J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M *et al.* *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Revista Médica Herediana*. 2010;20: 4-10

- (9) García C, Astocondor L, Reyes J, Carvajal L, Arias C, Seas C. Community-Associated MRSA Infection in Remote Amazon Basin Area, Peru. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(5):921-922
- (10) DeLeo F, Otto M, Kreiswirth B, Chambers H. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The lancet*. 2010;375:1557-68
- (11) Garcia C, Deplano A, Denis O, Leon M, Siu H, Chinchá O *et al*. Spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Peru. *Journal of Infection*. 2011;63:482-483
- (12) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Tenover FC. Methicillin resistant *S. aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:135–8
- (13) Jensen A, Wachmann C, Poulsen K, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P *et al*. Risk Factors for Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteriemia. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159:1437-1444
- (14) Laupland K, Ross T, Gregson D. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Risk Factors, Outcomes, and the Influence of Methicillin Resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;198:336-43
- (15) Tibavizco D, Rodríguez J, Silva E, Cuervo S, Cortes J. Enfoque terapéutico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Biomédica*. 2007; 27: 294-307
- (16) McConeghy K, Bleasdale S, Rodvold K. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for Staphylococcal bacteriemia. *Clinical Infect disease*. 2013; 57(12):1760.

- (17) Seas C, García C, Cachay R, De la Flor A, Schwalb A. Mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Lima, Perú[tesis de bachiller]. Perú: Universidad Cayetano Heredia;2018
- (18) Echevarria JE, Ore L, Zerpa R, Campana C, Quispe V, Tamariz J *et al.* Prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus* strains, in Hospitalized patients and susceptibility to Teicoplanin in Lima Peru. 20th International Congress of Chemotherapy. Sidney- Australia. Junio 1997. International Society of Chemotherapy. Libro de Resúmenes.
- (19) Garcia C, Rijnders M, Bruggeman C, Samalvides F, Stobeberingh E, Jacobs J. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *Journal of Infection*. 2012;65:406-411
- (20) Seas C, Garcia C, Salles M, 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.
- (21) You J, Choi K, Wong T, Ip , Ming W, Wong R *et al.* Disease Burden, Characteristics, and Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection in Hong Kong. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2017; 29(5): 451-461
- (22) Yasmin M, El Hage H, Obeid R, MPhil, El Haddad H, Zaarour M, Khalil A. Epidemiology of bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in New York. *American Journal of Infection Control*. 2015;1(6)

- (23) Jokinen E, Laine J, Huttunen R, Rahikka P, Huhtala H, Vuento R *et al.* Comparison of outcome and clinical characteristics of bacteriemia caused by methicillin-resistant, penicillin-resistant and penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2017;49(7): 493–500
- (24) Castillo J, Leal A, Cortes J, Alvarez C, Sanchez R, Buitrago G *et al.* Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(5): 343-350
- (25) Hurley J. Comparison of Mortality Associated with Methicillin- Susceptible and Methicillin- Resistant *Staphylococcus Aureus* Bacteriemia: An Ecological Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(3): 866-8
- (26) Naves KSC, Trindade NV, Filho PPG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012; 45(2):189-193
- (27) Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-Baño J, Salavert-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):111-30
- (28) Sung-Ham K, Kye-Hyung K, Hong-Bin K, Nam-Joong K, Eui-Chong K, Myoung-don O *et al.* Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with

- Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteriemia. Antimicrobial agents and Chemotherapy. 2008;52(1):192–197
- (29) Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer, Fakih MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:181-185
- (30) García C, Horna G, Linares E, Ramirez R, Tapia E, Velasquez J *et al.* Antimicrobial drug resistance in Peru. Emerg Infect Dis. 2012;18(3):520-1.
- (31) Diekema D, Pfaller M, Schmitz F, Smayevsky J, Bell J, Jones R *et al.* Twenty-Year Trends in Antibiotic Susceptibility among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. JMI labs. 2018
- (32) Aguilar L, Gimenez MJ, Barberan J. Heterorresistencia y tolerancia a glucopéptidos en aislados grampositivos en el hospital: ¿fenómenos “invisibles” para el clínico con posible traducción clínica?. Rev Esp Quimioter. 2009;22(4):173-179
- (33) Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Germán A, Contreras J *et al.* Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Sequence Type 8 Lineage in Latin America. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1861–7
- (34) Friedman N, Kaye K, Stout J, McGarry S, Trivette S, Briggs J *et al.* Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. Annals of Internal Medicine. 2002; 137(10):791-798

- (35) Arias-ortiz, P, Calderón, L. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia: A multicenter matched case-control study. Biomedica. 2016;36(2):612-618.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1. Flujograma de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

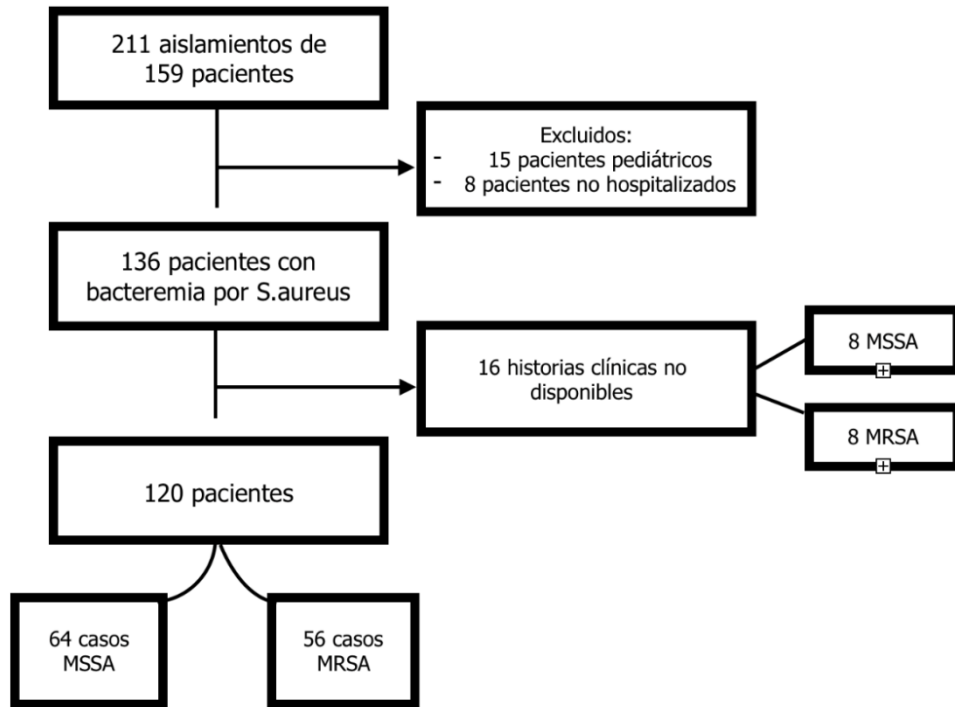


Gráfico 1. Frecuencia mensual de casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Cayetano Heredia.

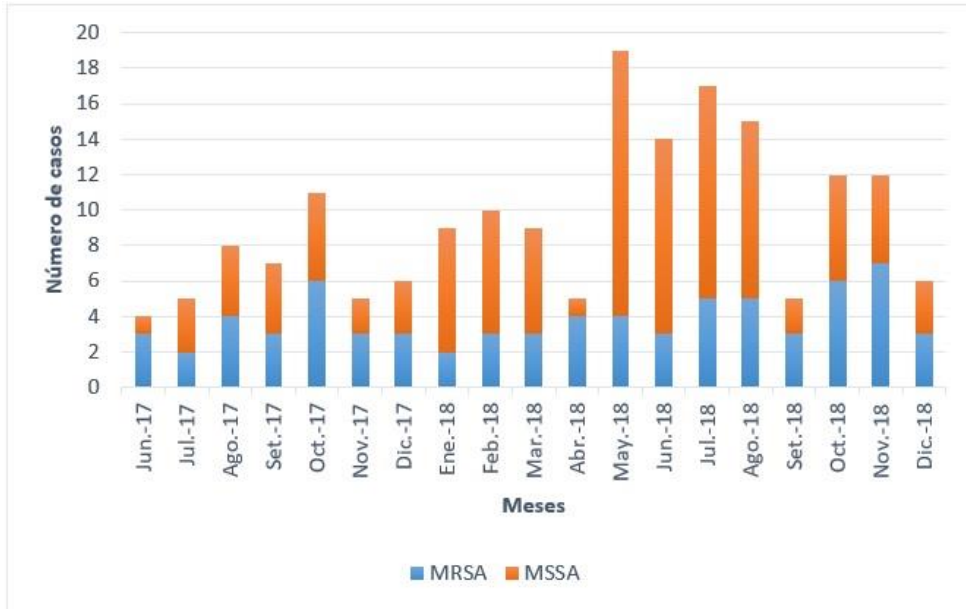


Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los casos con bacteriemia

Características	Total	MSSA n = 64 (53.3%)	MRSA n = 56 (46.6%)	p
------------------------	--------------	------------------------------------	------------------------------------	----------

por *Staphylococcus aureus* según la susceptibilidad a meticilina.

Sexo, masculino	68 (56.7%)	38 (55.9%)	30 (44.1%)	0.52
Edad, media (DS)	53.9 (\pm 19.5)	52.2 (\pm 18.09)	55.3 (\pm 21.08)	0.47
Lugar de adquisición				0.30
Adquirido en comunidad	32 (26.7%)	20 (62.5%)	12 (37.5%)	
Asociado a cuidados de la salud	24 (20%)	14 (58.3%)	10 (41.7%)	
Intrahospitalaria	64 (53.3%)	30 (46.9%)	34 (53.1%)	
Estancia hospitalaria, media (DS)	9.7 (\pm 17.1)	5.6 (\pm 8.3)	14.4 (\pm 22.9)	0.06
Diabetes mellitus	33 (27.5%)	17 (51.5%)	16 (48.5%)	0.81
Enfermedad renal crónica	40 (33.3%)	20 (50%)	20 (50%)	0.61
Enfermedad pulmonar	13 (10.8%)	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.08
Enfermedad cardiaca	48 (40%)	23 (47.9%)	25 (52.1%)	0.33
Enfermedad hepática	5 (4.2%)	5 (100%)	0	0.60
Enfermedad reumatológica	9 (7.5%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0.21
Inmunosupresión no VIH	87 (72.5%)	48 (55.2%)	39 (44.8%)	0.51
Antibioticoterapia previa	18 (15%)	8 (44.4%)	10 (55.6%)	0.41
Hospitalización en UCI¹	21 (17.5%)	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0.12
Antecedente de cirugía	34 (28.33%)	15 (44.1%)	19 (55.9%)	0.20

¹ UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Gráfico 2. Distribución de los casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente según el servicio de hospitalización.

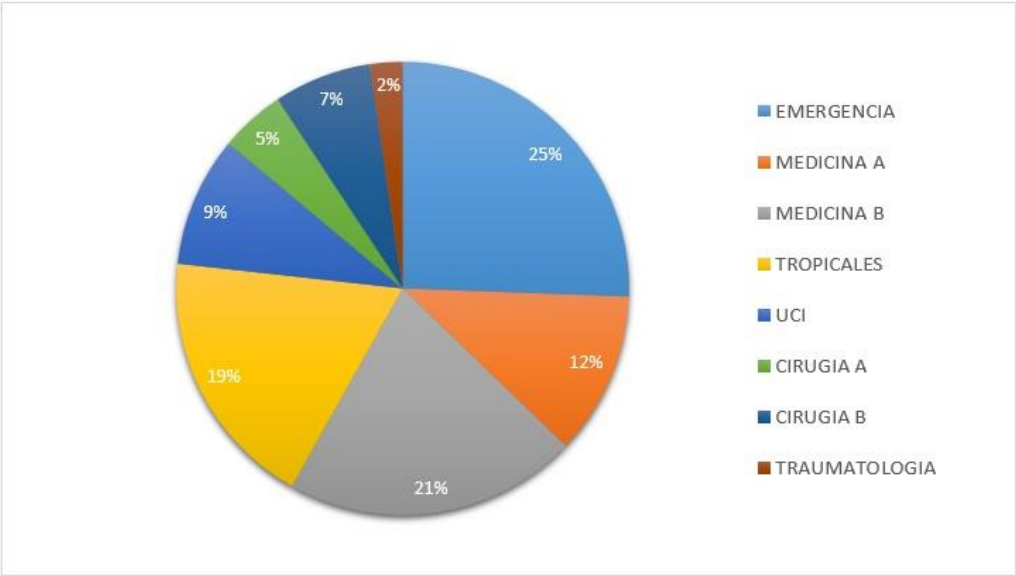


Tabla 2. Fuente de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* según la susceptibilidad a meticilina.

Foco de bacteremia	Total	MRSA	MSSA
	n (%)	n (%)	n (%)
Primaria			
Asociada a catéter	29 (24.2%)	16 (28.6%)	18 (28.1%)
Sin foco	44 (36.7%)	25 (44.6%)	19 (29.7%)
Secundaria			
Piel y partes blandas	37 (30.8%)	11 (19.6%)	21 (32.8%)
Ósea	5 (4.2%)	1 (1.8%)	4 (6.2%)
Pulmonar	1 (0.8%)	0	1 (1.6%)
Otras	4 (3.3%)	3 (5.4%)	1 (1.6%)
Total	120	56	64

Tabla 3. Tipo y número de dispositivos en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* según la susceptibilidad a meticilina.

Dispositivos	Total	MSSA n = 64 (53.3%)	MRSA n = 56 (46.6%)	p
Acceso vascular central				
CAF ¹	30 (25%)	15 (50%)	15 (50%)	0.67
CVC ²	26 (21.7%)	13 (50%)	13 (50%)	0.84
Acceso Vascular periférico				
	95 (79.2%)	53 (55.8%)	42 (44.2%)	0.29
Respiratorio				
TDT ³	8 (6.7 %)	4 (50%)	4 (50%)	1
TET ⁴	10 (8.3%)	5 (50%)	5 (50%)	1
TQT ⁵	3 (2.5%)	0	3 (100%)	0.09
Gastrointestinal				
SNG ⁶	23 (19.2%)	11 (47.8%)	12 (52.2%)	0.56
Colostomía	4 (3.3%)	2 (50%)	2 (50%)	1
Urinario				
Sonda	36 (30%)	21 (58.3%)	15 (41.7%)	0.47
Foley	1 (0.83%)	0	1 (100%)	0.47
Nefrostomía				
Numero de dispositivos				
1	21 (21.7%)	9 (42.9%)	12 (57.1%)	
2 a 4	64 (65.9%)	39 (60.9%)	25 (39%)	
5 o más	12 (12.4%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)	

¹ CAF: Catéter venoso de alto flujo; ² CVC: Catéter venoso central; ³ TDT: Tubo de drenaje torácico; ⁴ TET: Tubo endotraqueal; ⁵ TQT: Tubo de traqueotomía; ⁶ SNG: Sonda nasogástrica

Tabla 4. Prescripción de antibióticos empíricos en los casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* según la susceptibilidad a meticilina.

Terapia empírica	Total n =108	MRSA n =58	MSSA n =50	*
Vancomicina / Vancomicina + al menos 1 betalactámico	32 (29.6%)	19 (32.8%)	13 (26%)	Dato
Piperacilina-Tazobactam /Meropenem	18 (16.6%)	8 (13.8%)	10 (20%)	s
Oxacilina	7 (6.5%)	2 (3.4%)	5 (10%)	resp
Oxacilina + betalactámico	4 (3.7%)	2 (3.4%)	2 (4%)	ecto
Ceftriaxona / Ceftazidima	8 (7.4%)	5 (8.6%)	3 (6%)	a la
Clindamicina	5 (4.6%)	1 (1.7%)	4 (8%)	tera
Clindamicina + betalactámico	7 (6.5%)	3 (5.2%)	4 (8%)	pia
Ceftazidima + Ciprofloxacino	2 (1.9%)	0	2 (4%)	emp
Otros	25 (23.1%)	18 (31%)	7 (14%)	

írica no recibieron 12 (10%) de casos.

Tabla 5. Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Staphylococcus aureus*.

Antibiótico	Total n=120	MRSA ^a		MSSA n=64
		Adquirida en la comunidad n=12	Intrahospitalario / Asociada a cuidados de la salud n=44	
Ciprofloxacino	74 (61.7%)	4 (33.3%)	14 (31.8%)	56 (87.5%)
Clindamicina	60 (50%)	3 (25%)	9 (20.5%)	48 (75%)
Cotrimoxazol	110 (91.7%)	11 (91.7%)	37 (84.1%)	62 (96.9%)
Gentamicina	68 (56.7%)	4 (33.3%)	11 (25%)	53 (82.8%)
Linezolid	120 (100%)	12 (100%)	44 (100%)	64 (100%)
Vancomicina	120 (100%)	12 (100%)	44 (100%)	64 (100%)

^a Se definió como MRSA a las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina.

Tabla 6. Casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquiridos en la comunidad.

Casos	Variables epidemiológicas				Variable clínica	Fenotipo					
	Antecedente hospitalización	Antecedente cirugía	Terapia diálisis	Portador dispositivo permanente	Foco	C L I	V A N	G E N	L I N	C I P	S X T
1	Si	Si	No	No	Piel y partes blandas	R	S	R	S	R	S
2	No	No	No	No	Primario	R	S	S	S	R	S
3	No	No	No	No	Primario	R	S	R	S	R	S
4	No	No	No	No	Piel y partes blandas	S	S	S	S	S	S
5	Si	No	No	No	Primario	R	S	R	S	S	S
6	Si	No	No	No	Primario	S	S	S	S	R	S
7	No	No	No	No	Primario	S	S	S	S	R	S
8	No	No	No	No	Primario	R	S	R	S	R	S
9	Si	Si	No	No	Piel y partes blandas	R	S	R	S	R	R
10	Si	No	No	No	Primario	R	S	R	S	S	S
11	Si	Si	No	No	Primario	R	S	R	S	R	S
12	No	No	No	No	Piel y partes blandas	R	S	R	S	S	S

ANEXOS

Definiciones Operativas:

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: Presencia de *Staphylococcus aureus* en sangre circulante comprobado con uno o más resultados de hemocultivos.

Bacteriemia adquirida en comunidad: Pacientes con hemocultivo positivo al momento de la admisión o dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, que no cumplan los criterios de infección asociada a cuidados de la salud. (34)

Bacteriemia asociada a cuidados de la salud: Bacteriemia documentada al momento de la admisión o dentro de las primeras 48 horas de hospitalización en pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:

- a) Recibió terapia endovenosa domiciliaria, recibió tratamiento de heridas o cuidado especializado en casa en los 30 días previos a la bacteriemia.
- b) Asistencia a un hospital o centro de diálisis o recibió quimioterapia endovenosa en los 30 días previos a la infección.
- c) Hospitalización previa de al menos 48 horas en los 90 días previos a la bacteriemia.
- d) Residente en casa de reposo o centro de cuidado prolongado. (34)

Bacteriemia intrahospitalaria: Hemocultivo positivo obtenido de pacientes con estancia hospitalaria de 48 horas o más. En caso el paciente haya sido referido de otro nosocomio, se considera para el cálculo de estancia hospitalaria la fecha de admisión del primer hospital. (34)

Inmunosupresión: Paciente que presente alguna de las siguientes condiciones: Uso de corticoterapia crónica, Diabetes Mellitus mal controlada, quimioterapia,

malnutrición severa o albúmina $<2.5\text{mg/dL}$, Enfermedad renal crónica, Insuficiencia hepática, neoplasia, enfermedad autoinmune, VIH. (35)

Historia de cirugía: Una o más intervenciones quirúrgicas mayores en los últimos 12 meses previos a la bacteriemia.

Tratamiento antibiótico previo: Paciente con historia de uso de antibióticos, vía enteral o parenteral, en los 3 meses previos a la infección.