

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**



**PROGRESIÓN DE LA RESISTENCIA DE *STAPHYLOCOCCUS***  
***AUREUS* EN PACIENTES INTERNADOS EN EL INSTITUTO DE**  
**MEDICINA TROPICAL 2011-2016**

**TESIS**

**DR. EDGAR EUGENIO ORTEGA PORTILLO**

**Coronel Oviedo - Paraguay**  
**2019**

Código Cutter-Sanborn

Ortega Portillo, Edgar Eugenio. Dr. [Tesis]. Coronel Oviedo: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Caaguazú; 2019.

47 pg, 5 gráficos, 1 Figura, 1 Tabla, 37 ref.

Tesis para Optar por el título de Profesor Doctor.

Tutor: Prof. Dra. Elvira Giménez

Código de biblioteca: \_\_\_\_\_



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ**

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

**PROGRESIÓN DE LA RESISTENCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN PACIENTES INTERNADOS EN EL INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL 2011-2016.**

**DR. EDGAR EUGENIO ORTEGA PORTILLO**

**PROF. DRA. ELVIRA GIMÉNEZ**

**Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Caaguazú para la obtención del título de Profesor Doctor**



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ



Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley Nº 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## **PROGRESIÓN DE LA RESISTENCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN PACIENTES INTERNADOS EN EL INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL 2011-2016.**

**DR. EDGAR EUGENIO ORTEGA PORTILLO**

Tesis presentada para obtener el título de Profesor Doctor

**Coronel Oviedo - Paraguay**

**Miembros del Tribunal Examinador**

.....  
**Examinador**

.....  
**Examinador**

.....  
**Examinador**

.....  
**Examinador**

.....  
**Examinador**

**CALIFICACIÓN FINAL.....**



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

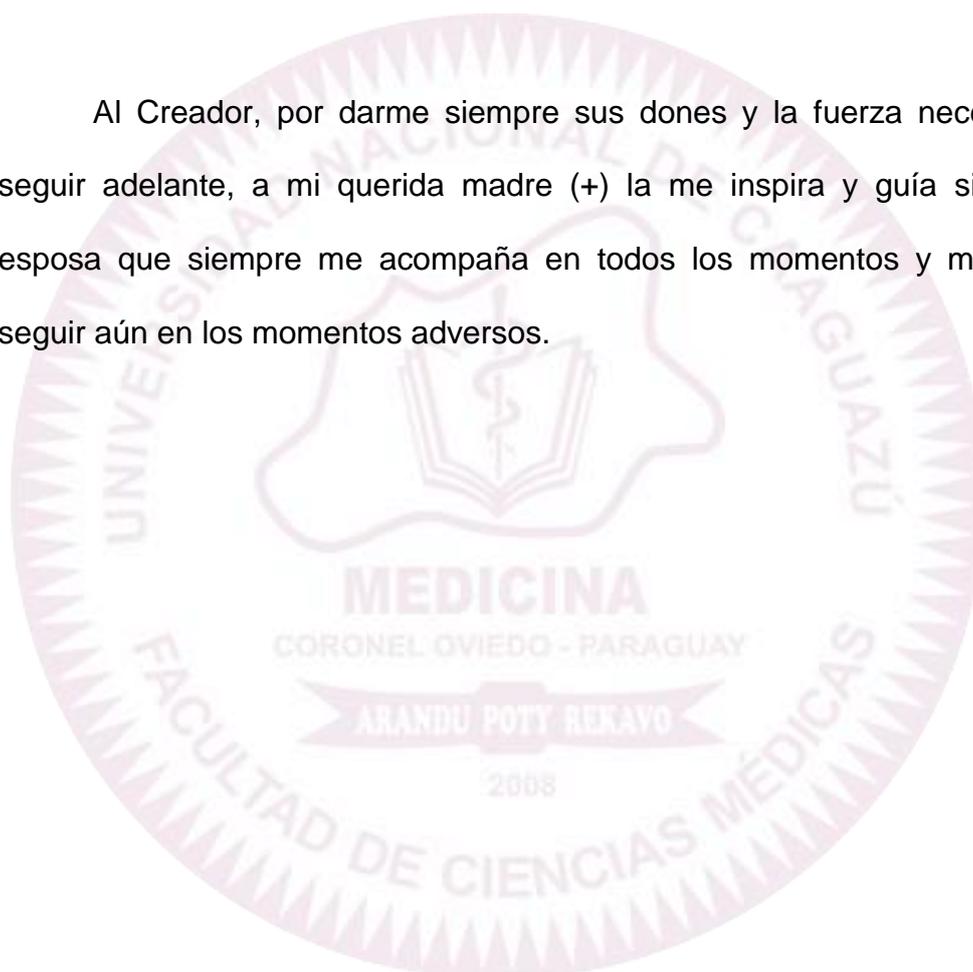


**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Dedicatoria

Al Creador, por darme siempre sus dones y la fuerza necesaria para seguir adelante, a mi querida madre (+) la me inspira y guía siempre y a esposa que siempre me acompaña en todos los momentos y me alienta a seguir aún en los momentos adversos.





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Agradecimientos

En primer lugar a mis formadores, personas con que sus sabidurías siempre me inculcaron el esfuerzo y sacrificio que se debe seguir para conseguir nuestras metas en la vida.

También a mis queridos alumnos que ahora me corresponde formar, con los mismos principios que me enseñaron

A todas las personas que colaboraron en la realización de mi trabajo, por la paciencia y deseo de ayuda permanente que los caracteriza a cada uno de ellos



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Biografía

Dr. Edgar Eugenio Ortega Portillo C.I. N° 2.497.662

Nacido en la ciudad de Cnel. Oviedo, en fecha 15 de noviembre de 1976

Médico Cirujano egresado de la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, en el año 2004.

Especialista en Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional del Este, en Minga Guazú, año 2011.

Especialista en Infectología Clínica reconocida por la Sociedad Paraguaya de Infectología y el Círculo Paraguayo de Médico en el año 2013.

Magister en Administración y Gerencia Hospitalaria, Vía Pro Desarrollo Instituto Superior de Estudio Posgrado, en Asunción en el año 2018.

Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Paraguaya de Infectología de los períodos 2013 – 2015; 2015 – 2017 y 2017 – 2019 en varios cargos.

Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna de los períodos 2015 – 2017 y 2017 – 2019

Miembro de Comité de Ética del Instituto de Previsión Social – Hospital Central

Miembro de la Comisión Nacional de Salud, periodo 2018 2019 y 2020.



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## Índice

Dedicatoria.....	iv
Agradecimientos.....	v
Biografía.....	vi
Índice.....	vii
Lista de Gráficos.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tablas.....	xi
Resumen.....	xii
Ñemombyky.....	xiv
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvii
1- Introducción.....	1
2- Antecedentes de la Investigación.....	3
3- Planteamiento del Problema.....	6
4- Justificación.....	9
5- Objetivos de la investigación.....	11
5.1- General:.....	11
5.2- Específicos:.....	11



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

6-	Fundamento Teórico .....	12
6.1.	Antecedentes.....	12
6.1.	Epidemiología .....	14
6.3.	Principales grupos de antibióticos con actividad frente a <i>S. aureus</i> .....	15
6.4.	Mecanismos de resistencia a la meticilina .....	16
6.5.	Proteínas fijadoras de penicilina en <i>S. aureus</i> resistente a meticilina ....	18
6.6.	Epidemiología molecular de la resistencia a la meticilina .....	20
6.7.	Implicancia médica de la resistencia antibiótica de <i>S. aureus</i> .....	21
7-	Marco Metodológico .....	23
8-	Resultados .....	25
9-	Discusión .....	30
10-	Conclusión .....	33
11-	Recomendaciones .....	34
12-	Referencias Bibliográficas.....	35
13-	Anexo .....	41



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Lista de Gráficos

Grafico 1. Total, de muestras con aislamiento positivo, aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 .....	20
Grafico 2. Total de muestras de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 .....	21
Grafico 3. Total de muestras de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 según servicio de Infectología Clínica y Pediatría.....	22
Grafico 4. Perfil de resistencia global de las muestras de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016. ....	23
Gráfico 5. Progresión de la resistencia a metilina de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 .....	24



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley Nº 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

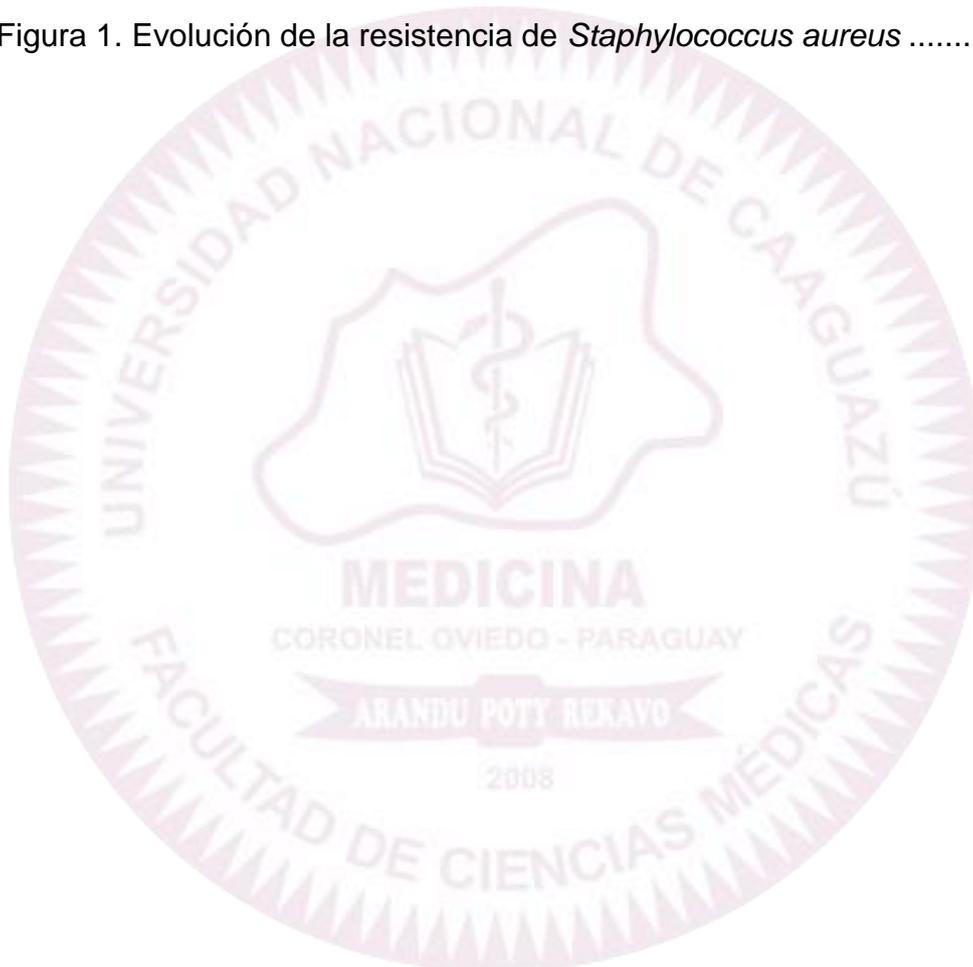


**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Lista de Figuras

Figura 1. Evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* .....8





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley Nº 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Lista de Tablas

Tabla 1 Estructura genética de los diferentes tipos de cassettes cromosomales descritos en <i>Staphylococcus aureus</i> .....	12
---	----





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Resumen

**Introducción:** *Staphylococcus* incluye variedad de especies que actúan como patógenos oportunistas, generando un posible foco de infección en humanos. Los estudios epidemiológicos a nivel mundial muestran un aumento constante en la resistencia a pesar de los esfuerzos por reducir el uso indiscriminado de antibióticos.

**Objetivos:** Caracterizar la resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, de corte trasversal. Se recolectaron las muestras de fluidos biológicos de pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical durante el periodo de 2011 a 2016 en el que se buscó aislamiento de *Staphylococcus aureus*. Las muestras fueron cultivadas en Agar Sangre, con identificación básica de género y especie. La identificación final y confirmación de especie se hizo por pruebas bioquímicas y la resistencia a antibióticos por microdilución en caldo por métodos automatizados VITEK®.

**Resultados:** En el periodo de estudio se ha observado un aumento progresivo de la cantidad de cultivos positivos en el laboratorio de bacteriología del IMT. Del total de muestras aisladas en laboratorio, el aislamiento de *S. aureus* representa un promedio anual del 25,8% del total de los cultivos positivos que se aíslan en el laboratorio de bacteriología. los aislamientos en el servicio de pediatría no presentan una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) con respecto a la cantidad de muestras de *S. aureus* aisladas en clínica médica. El perfil de resistencia global encontrada en las cepas de *S. aureus* se observa una amplia resistencia a la oxacilina. La línea de tendencia de la resistencia muestra un claro aumento de la resistencia a la oxacilina en los



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

últimos 5 años, en el año 2015 se observa un leve descenso de la resistencia que no es significativa con respecto a los demás años de estudio ( $p=0.1$ )

**Conclusiones:** La resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016 muestra una amplia resistencia a la oxacilina.

**Palabras clave:** Resistencia, meticilina, epidemiología





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Ñemombyky

Ñepyrumby:

Jehupytyrä:

Mba'e aporä ha mba'apokatuhaicha:

Tembiapogui oseva:

Tempiapo paha:

Ñe'ëndytee:





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley Nº 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Resumo

**Introdução:** O estafilococo inclui uma variedade de espécies que agem como patógenos oportunistas, gerando uma possível fonte de infecção em humanos. Estudos epidemiológicos em todo o mundo mostram um aumento constante da resistência, apesar dos esforços para reduzir o uso indiscriminado de antibióticos.

**Objetivos:** Caracterizar a resistência ao *Staphylococcus aureus* em pacientes hospitalizados no Instituto de Medicina Tropical 2011-2016.

**Material e Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, transversal. Amostras de fluido biológico foram coletadas de pacientes admitidos no Instituto de Medicina Tropical durante o período de 2011 a 2016, nos quais foi solicitado o isolamento de *Staphylococcus aureus*. As amostras foram cultivadas em ágar sangue, com identificação básica de gênero e espécie. A identificação e confirmação final das espécies foram realizadas por testes bioquímicos e resistência a antibióticos por microdiluição em caldo, pelos métodos automatizados VITEK®.

**Resultados:** Durante o período do estudo, foi observado um aumento progressivo no número de culturas positivas no laboratório de bacteriologia IMT. Do total de amostras isoladas em laboratório, o isolamento de *S. aureus* representa uma média anual de 25,8% do total de culturas positivas isoladas no laboratório de bacteriologia. Os isolados no departamento pediátrico não apresentam diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) em relação à quantidade de amostras de *S. aureus* isoladas em uma clínica médica. O perfil geral de resistência encontrado nas linhagens de *S. aureus* mostra uma ampla resistência à oxacilina. A linha de tendência da resistência mostra um claro



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley Nº 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

aumento na resistência à oxacilina nos últimos 5 anos; em 2015, há uma ligeira diminuição na resistência que não é significativa em comparação com os outros anos de estudo ( $p = 0.1$ )

**Conclusões:** A resistência ao *Staphylococcus aureus* em pacientes internados no Instituto de Medicina Tropical 2011-2016 mostra uma ampla resistência à oxacilina.

**Palavras-chave:** Resistência, meticilina, epidemiologia





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## Abstract

**Introduction:** *Staphylococcus* includes a variety of species that act as opportunistic pathogens, generating a possible source of infection in humans. Epidemiological studies worldwide show a steady increase in resistance despite efforts to reduce the indiscriminate use of antibiotics.

**Objectives:** To characterize *Staphylococcus aureus* resistance in hospitalized patients at the Institute of Tropical Medicine 2011-2016.

**Material and Methods:** Descriptive, retrospective, cross-sectional study. Biological fluid samples were collected from patients admitted to the Institute of Tropical Medicine during the period from 2011 to 2016 in which isolation from *Staphylococcus aureus* was sought. The samples were grown in Blood agar, with basic identification of gender and species. The final identification and confirmation of the species was made by biochemical tests and antibiotic resistance by microdilution in broth by VITEK® automated methods.

**Results:** During the study period, a progressive increase in the number of positive cultures was observed in the IMT bacteriology laboratory. Of the total samples isolated in the laboratory, the isolation of *S. aureus* represents an annual average of 25.8% of the total positive cultures that are isolated in the bacteriology laboratory. The isolates in the pediatric department do not present a statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) with respect to the quantity of *S. aureus* samples isolated in a medical clinic. The overall resistance profile found in *S. aureus* strains shows a wide resistance to oxacillin. The trend line of resistance shows a clear increase in resistance to oxacillin in the last 5 years, in 2015 there is a slight decrease in resistance that is not significant compared to the other years of study ( $p = 0.1$ )



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

**Conclusions:** *Staphylococcus aureus* resistance in patients admitted to the Institute of Tropical Medicine 2011-2016 shows a wide resistance to oxacillin.

**Keywords:** Resistance, methicillin, epidemiology





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 1- Introducción

*Staphylococcus aureus* es naturalmente susceptible a prácticamente todos los antibióticos que se ha desarrollado<sup>1</sup>.

La resistencia se adquiere a menudo mediante transferencia horizontal a genes de fuentes externas, aunque la mutación cromosómica y la selección de antibióticos también son importantes. Esta exquisita susceptibilidad de *S. aureus* llevó al descubrimiento de Alexander Fleming de la penicilina, marcando el comienzo de la "era antibiótica"<sup>1</sup>

La penicilina era verdad una droga milagrosa: las infecciones uniformemente fatales podrían ser curadas. Sin embargo, a mediados de la década de 1940, sólo unos pocos años después de su introducción en la práctica clínica, la resistencia a la penicilina se encontró en los hospitales y en una década se había convertido en un problema significativo en la comunidad. *S. aureus* es notable en su capacidad de adquirir resistencia a cualquier antibiótico<sup>2</sup>.

Las infecciones causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial<sup>3</sup>. La carga global de la enfermedad estafilocócica, en particular la causada por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM), está aumentando en muchos países, tanto en el ámbito sanitario como en el de la comunidad<sup>4</sup>.



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

En los Estados Unidos, la aparición de cepas de MRSA asociadas a la comunidad (CA-MRSA) como causa principal de infecciones cutáneas y de tejidos blandos<sup>5</sup>, explica gran parte de este aumento. La rapidez y extensión de la propagación de las cepas de CA-MRSA ha sido notable. Además de los Estados Unidos, se han notificado cepas de CA-MRSA procedentes de Canadá, Asia, América del Sur, Australia y toda Europa, incluidos Noruega, los Países Bajos, Dinamarca y Finlandia, países con una prevalencia históricamente baja de MRSA<sup>6</sup>. Globalmente, las cepas de CA-MRSA han mostrado una notable diversidad en el número de diferentes clones que han sido identificados<sup>5</sup>.

Este trabajo de investigación muestra la vigilancia activa que se realiza en cuanto al perfil de resistencia del *S. aureus* en los pacientes internados en el IMT con el afán de mantener el tratamiento de los pacientes con drogas que no sean accesibles en el país.



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 2- Antecedentes de la Investigación.

Hiramatsu (2001) describió los elementos que llevan genes de resistencia para los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, y el proceso de adquisición de un elemento SCCmec, Las mutacionales que sufren los *S. aureus* para convertirse en el patógeno más difícil de tratar en los hospitales son complejos. Los datos epidemiológicos implican que MRSA se ha embarcado en otra ruta evolutiva como patógeno comunitario, ya que al menos un nuevo elemento SCCmec parece haber tenido éxito en la conversión de cepas de *S. aureus* de la flora humana normal en MRSA<sup>6</sup>.

Para Deurenberg (2007), *Staphylococcus aureus* es una bacteria potencialmente patógena que causa un amplio espectro de enfermedades. *S. aureus* puede adaptarse rápidamente a la presión selectiva de los antibióticos, y esto ha resultado en la aparición y propagación de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). La resistencia a la meticilina y a otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos es causada por el gen *mecA*, que se encuentra en un elemento genético móvil, el cromosoma de cassette estafilocócico *mec* (SCCmec). Hasta la fecha, se han distinguido cinco tipos de SCCmec (I – V) y se han descrito varias variantes de estos tipos de SCCmec. Todos los elementos SCCmec llevan genes para la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, así como genes



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

para la regulación de la expresión de mecA. Además, los tipos SCCmec II y III llevan genes de resistencia a antibióticos no  $\beta$ -lactámicos en plásmidos integrados y un transposón. La epidemiología de MRSA ha sido investigada por electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), tipificación de secuencia multilocus (MLST), tipificación de spa y tipificación SCCmec. Numerosos clones MRSA han surgido y diseminado en todo el mundo. SCCmec ha sido adquirido en al menos 20 ocasiones por diferentes linajes de *S. aureus* sensible a la metilina. Aunque la mayoría de las cepas de MRSA son adquiridas en el hospital (HA-MRSA), ahora se han reconocido las cepas de MRSA adquiridas en la comunidad (CA-MRSA). CA-MRSA es fenotípica y genotípicamente diferente de HA-MRSA. CA-MRSA alberga los tipos SCCmec IV o V, y está asociado con los genes que codifican la leucocidina Pantón-Valentine. La prevalencia de MRSA varía de 0.6% en Holanda a 66.8% en Japón. Esta revisión describe los últimos desarrollos en el conocimiento sobre la estructura de SCCmec, la evolución molecular de MRSA, los métodos utilizados para investigar la epidemiología de MRSA y los factores de riesgo asociados con CA-MRSA y HA-MRSA<sup>7</sup>.

Estudios recientes como el de Lakhundi S (2018), tienen los mismo conceptos de que el *Staphylococcus aureus*, sigue siendo un importante patógeno humano, tiene una colección de factores de virulencia y la capacidad de adquirir resistencia a la mayoría de los antibióticos. Esta capacidad se ve



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

aumentada aún más por la aparición constante de nuevos clones, lo que convierte a *S. aureus* en una "superbacteria". El uso clínico de meticilina ha dado lugar a la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Las últimas décadas han sido testigos de la existencia de nuevos clones MRSA. A diferencia del MRSA tradicional que reside en los hospitales, los nuevos clones pueden invadir los entornos de la comunidad e infectar a las personas sin predisponer los factores de riesgo. Esta evolución continúa con la acumulación del reservorio MRSA en animales de compañía y alimentos. Esta revisión se centra en impartir una mejor comprensión de la evolución de MRSA y su caracterización molecular y epidemiología. Primero describimos el origen de MRSA, con énfasis en la naturaleza diversa del cromosoma mec de cassette estafilocócico (SCCmec). *mecA* y sus nuevos homólogos (*mecB*, *mecC* y *mecD*), tipos SCCmec (se han descubierto 13 tipos SCCmec hasta la fecha) y se discuten sus criterios de clasificación. Luego, la revisión describe varios métodos de tipificación aplicados para estudiar la epidemiología molecular y la naturaleza evolutiva de MRSA. Comenzando con los métodos históricos y continuando con los enfoques avanzados del genoma completo, la tipificación de colecciones de MRSA ha arrojado luz sobre el origen, la propagación y las vías evolutivas de los clones de MRSA<sup>8</sup>.



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

### 3- Planteamiento del Problema

El *Staphylococcus aureus* permanece en silencio como nuestra flora natural y, sin embargo, a veces amenaza nuestra vida como un patógeno tenaz. Además de su capacidad para burlar a nuestro sistema inmunitario, su fenotipo de resistencia a múltiples fármacos lo convierte en una de las bacterias patógenas más intratables en la historia de la quimioterapia con antibióticos. Conquistó prácticamente todos los antibióticos que se han desarrollado desde la década de 1940<sup>9</sup>.

En 1961, se encontró el primer MRSA entre los aislados clínicos de *S. aureus*. Entonces MRSA prevaleció en todo el mundo como un patógeno hospitalario multirresistente<sup>9</sup>.

En 1997, se aisló la cepa MR50 Mu50 con susceptibilidad reducida a la vancomicina. El *S. aureus* intermedio de vancomicina (VISA), llamado así según los criterios de CLSI, fue el producto de la mutación adaptativa de *S. aureus* contra la vancomicina que durante mucho tiempo había sido el último recurso para la infección por MRSA. Aquí, describimos la base genética de la notable capacidad de *S. aureus* para adquirir resistencia a múltiples antibióticos, y proponemos un nuevo paradigma para la quimioterapia futura contra los patógenos multirresistentes<sup>9</sup>.



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

En la resistencia antibiótica y el *S. aureus*, los objetivos principales para los antibióticos son (i) la envoltura celular, (ii) el ribosoma y (iii) los ácidos nucleicos. Varios objetivos nuevos surgieron de programas recientes de descubrimiento de fármacos dirigidos, incluida la proteasa ClpP y FtsZ de la maquinaria de la división celular. La resistencia puede desarrollarse mediante la transferencia horizontal de determinantes de resistencia codificados por elementos genéticos móviles, como plásmidos, transposones y el cromosoma de cassette estafilocócico o por mutaciones en genes cromosómicos<sup>10</sup>.

La resistencia adquirida horizontalmente puede ocurrir por uno de los siguientes mecanismos: (i) modificación e inactivación enzimática del fármaco, (ii) modificación enzimática del sitio de unión al fármaco, (iii) flujo de salida del fármaco, (iv) mecanismos de derivación que implican la adquisición de un fármaco nuevo blanco resistente, (v) desplazamiento del fármaco para proteger el blanco. La adquisición de resistencia por mutación puede ser el resultado de (i) la alteración del objetivo del fármaco que impide que el inhibidor se una, (ii) la desrepresión de las bombas de eflujo de resistencia a múltiples fármacos codificadas cromosómicamente y (iii) las mutaciones escalonadas múltiples que alteran la estructura y composición de la célula pared y / o membrana para reducir el acceso de drogas a su objetivo, es por eso, que la vigilancia de la resistencia debe ser constante<sup>11</sup>.



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

Pregunta de investigación. Cuál es el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical, entre los años 2011-2016?





# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 4- Justificación

La epidemia mundial de resistencia a los antibióticos está en peligro de poner fin a la edad de oro de la terapia con antibióticos. La resistencia impacta en todas las áreas de la medicina y hace que la terapia empírica exitosa sea mucho más difícil de lograr. *Staphylococcus aureus* demuestra una capacidad única para responder rápidamente a cada nuevo antibiótico con el desarrollo de un mecanismo de resistencia, comenzando con la penicilina, hasta el más reciente, linezolid y daptomicina<sup>12</sup>.

El *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) se ha vuelto endémico en los hospitales de todo el mundo. Se ha informado de resistencia a los nuevos agentes antimicrobianos: linezolid, vancomicina, teicoplanina y daptomicina, y también el miedo a la resistencia a pandrug. Este estudio se llevó a cabo para conocer el patrón de resistencia a los antimicrobianos de MRSA a los antibióticos más nuevos, para saber que cualquier aislamiento es ampliamente resistente a los medicamentos (XDR) / resistente al pandrug (PDR), estreptogramina B macrólido-lincosamida inducible (iMLSB) y resistencia a la mupirocina. Treinta y seis aislamientos de MRSA resistentes al antibiótico probado de forma rutinaria fueron probados para la lista de antibióticos por un



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

grupo de expertos internacionales. Los aislamientos fueron probados por iMLSB y resistencia a la mupirocina por el método de difusión en disco<sup>13</sup>.

De 385 MRSA, 36 (9.35%) aislamientos de MRSA fueron resistentes al antibiótico probado rutinariamente. Entre estos 36 aislamientos de MRSA, ninguno de nuestros aislamientos fue XDR / PDR o mostró resistencia a cefalosporinas anti-MRSA (ceftarolina), ácidos fosfónicos, glucopéptidos, gliciliclinas y fucidanos. Se observó menor resistencia en oxazolidinonas (2,78%), estreptograminas (5,56%), lipopéptido (5,56%). Treinta y cuatro (94.44%) aislamientos mostraron resistencia constitutiva MLSB (cMLSB) y dos (5.56%) fenotipos iMLSB. Se observó resistencia a la mupirocina de alto y bajo nivel en 13 (36.11%) y seis (16.67%), respectivamente, estos datos son similares a los reportados por varios autores, lo que hace necesaria la vigilancia activa del perfil de resistencia del *S. aureus*<sup>14-17</sup>.



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 5- Objetivos de la investigación

### 5.1- General:

5.1.1- Caracterizar la resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical, entre los años 2011-2016

### 5.2- Específicos:

5.2.1- Determinar la incidencia de aislamiento positivo de *Staphylococcus aureus* en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016

5.2.2- Clasificar los aislamientos positivos de *Staphylococcus aureus* por servicio

5.2.3- Caracterizar el Perfil de resistencia global de las muestras de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016

5.2.4- Evaluar la progresión de la resistencia a meticilina de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 6- Fundamento Teórico

### 6.1. Antecedentes

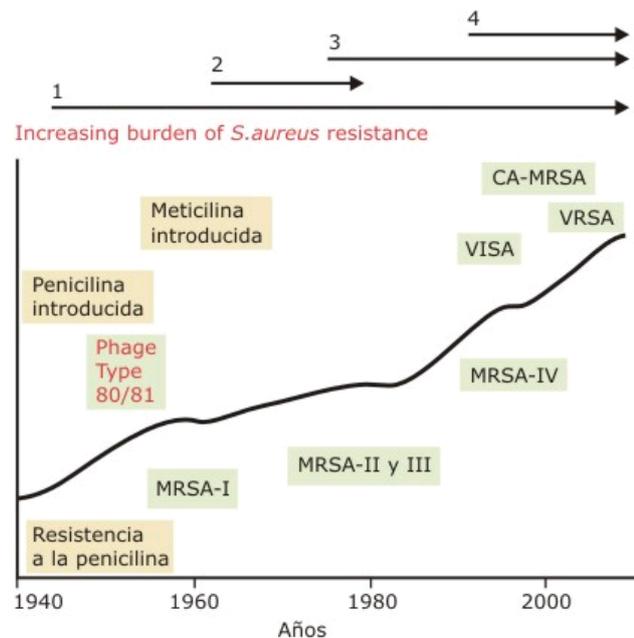
La historia evolutiva de los cambios en la resistencia del *S. aureus* se inicia en la década del 40 donde se reportan tasas de mortalidad por bacteriemia causadas por este germen del 82% en USA<sup>15</sup> y la introducción de benzilpenicilina en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas con gran éxito hasta mediados de los años 50 donde el número de muestras de *S. aureus* aislados de hemocultivos en hospitales mostraban altos niveles de resistencia a la penicilina.

Este mecanismo de resistencia involucra la adquisición de un plásmido capaz de degradar el antibiótico antes de que sea capaz de llegar a la célula blanco. Así en 1959 la introducción de la meticilina para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a la penicilina pereció dar un respiro en cuanto al fracaso en el tratamiento hasta la década del 60 en donde se reportan los primeros casos de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) en Europa<sup>16</sup>.



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

**Figura 1.** Evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus*.



**Fuente:** Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Review Microbiology*. 2009;7:629-41

MRSA es actualmente el patógeno resistente a los antibióticos más comúnmente identificado en los hospitales de los Estados Unidos<sup>17</sup>. Aunque el 25,9% de las cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes ambulatorios eran resistentes a la meticilina<sup>9</sup>, la mayoría de estas cepas se recuperaron de individuos que probablemente las habían adquirido en el entorno sanitario<sup>18</sup>. Sin embargo, su asociación con el cuidado de la salud puede haber sido indirecta; Los contactos domésticos de individuos con MRSA



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

adquirido en el hospital (HA-MRSA) tienen un riesgo significativamente mayor de colonización por MRSA<sup>19</sup>. Sin embargo, en un desarrollo evolutivo reciente y dramático, la infección con nuevas cepas adquiridas en la comunidad de MRSA (CA-MRSA) en individuos previamente sanos sin una asociación directa o indirecta con instalaciones de atención médica ha surgido como un nuevo e importante problema de salud pública<sup>11</sup> (Figura 1).

## 6.2. Epidemiología

La importancia del *S. aureus* como patógeno radica en que se comporta como un oportunista que forma parte de la microbiota humana, se sabe que entre el 20% y 50% de la población mundial es portadora del mismo en las fosas nasales, y el 30% de forma permanente en piel y tracto gastrointestinal.

La manera más frecuente de infección es cuando las barreras mecánicas se rompen y permiten el ingreso de esta bacteria hasta los tejidos profundos.

El *S. aureus* constituye una de las principales causas de infecciones nosocomiales que se traslado a la comunidad, causando frecuentemente infecciones de piel y partes blandas, bacteriemia y en casos más graves, endocarditis y neumonía. A nivel hospitalario, se encuentra relacionada con infecciones del catéter y prótesis<sup>5</sup>.

---



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

### 6.3. Principales grupos de antibióticos con actividad frente a *S. aureus*

Los betalactámicos constituyen el primer grupo terapéutico en la lucha de las infecciones contra *S. aureus*. Las penicilinas resistentes a penicilinasas (principalmente penicilinas isoxazólicas como la cloxacilina y oxacilina), asociaciones de una penicilina y un inhibidor de betalactamasas, las cefalosporinas (especialmente las de primera generación como cefazolina) y los carbapenems son las que tienen mayor actividad intrínseca frente a las cepas sensibles a meticilina<sup>7</sup>.

En nuestra población no se han encontrado cepas resistentes a la vancomicina, por lo que constituye uno de los posibles tratamientos contra la infección por *S. aureus* resistente a la meticilina o en cepas sensibles a meticilina en pacientes alérgicos a los Betalactámicos.

En países donde la vancomicina resulta ineficaz, se recurre a la Daptomicina, o Linezolid que presenta actividad bacteriostática en cepas tanto sensibles como resistentes a la meticilina. A diferencia de la daptomicina no presenta actividad frente a poblaciones en el seno de biopelículas ni microorganismos intracelulares y el sinergismo que presenta con la rifampicina es moderado<sup>7</sup>.

Además de los citados, también se emplean en la terapéutica otros grupos con actividad frente a *S. aureus* como los aminoglucósidos (gentamicina) o las



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino), aunque se desaconseja su uso en monoterapia<sup>7</sup>.

## 6.4. Mecanismos de resistencia a la meticilina

Actualmente la resistencia a antimicrobianos en la mayoría de los patógenos bacterianos y en especial en *S. aureus*, se ha convertido en un problema clínico, epidemiológico y de salud pública reconocido en todo el mundo<sup>5</sup>.

Se han descrito, al menos, tres mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los  $\beta$ -lactámicos, en muchas ocasiones relacionados entre sí: producción de  $\beta$ -lactamasas, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP) modificadas o supernumerarias, conocida como resistencia intrínseca a meticilina<sup>11</sup>.

Las penicilinas resistentes a la penicilinasas (oxacilina, meticilina, cloxacilina, etc.) y las cefalosporinas, poseen una estructura molecular que las protege frente a la acción de la  $\beta$ -lactamasas. Sin embargo, el género *Staphylococcus* ha desarrollado mecanismos más complejos de resistencia frente a este grupo de antimicrobianos. El mecanismo de resistencia a meticilina de *S. aureus* se asocia en general a la síntesis de una nueva PBP (PBP2a ó PBP2') de 78 kDa con baja afinidad por la meticilina y el resto de los  $\beta$ -lactámicos. El determinante genético de esta proteína es de naturaleza cromosómica (gen *mec*). Este gen contiene loci distintos, el *mecA*, que codificaría la



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

PBP2a, y el mecR o gen regulador<sup>20</sup>. Las cepas SARM con resistencia verdadera o intrínseca a meticilina poseerían los marcadores gen mecA y PBP2a<sup>14</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1** Estructura genética de los diferentes tipos de *cassettes* cromosomales descritos en *Staphylococcus aureus*

SCC <i>mec</i>	Complejo de genes <i>mec</i>	Estructura del complejo de genes <i>mec</i>	Complejo de genes <i>ccr</i>	Genes <i>ccr</i>
I	Clase B	<i>IS1272-ΔmecR1-mecA-IS431</i>	Tipo 1	<i>ccrA1, ccrB1</i>
II	Clase A	<i>mecI-mecR1-mecA-IS431</i>	Tipo 2	<i>ccrA2, ccrB2</i>
III	Clase A	<i>mecI-mecR1-mecA-IS431</i>	Tipo 3	<i>ccrA3, ccrB3</i>
IV	Clase B	<i>IS1272-ΔmecR1-mecA-IS431</i>	Tipo 2	<i>ccrA2, ccrB2</i>
V	Clase C2	<i>IS431-mecA-ΔmecR1-IS431</i>	Tipo 5	<i>ccrC1</i>
VI	Clase B	<i>IS1272-ΔmecR1-mecA-IS431</i>	Tipo 4	<i>ccrA4, ccrB4</i>
VII	Clase C1	<i>IS431-mecA-ΔmecR1-IS431</i>	Tipo 5	<i>ccrC1</i>
VIII	Clase A	<i>mecI-mecR1-mecA-IS431</i>	Tipo 4	<i>ccrA4, ccrB4</i>
IX	Clase C2	<i>IS431-mecA-ΔmecR1-IS431</i>	Tipo 1	<i>ccrA1, ccrB1</i>
X	Clase C1	<i>IS431-mecA-ΔmecR1-IS431</i>	Tipo 7	<i>ccrA1, ccrB6</i>
XI	Clase E	<i>blaZ-mecC-mecR1-mecI</i>	Tipo 8	<i>ccrA1, ccrB3</i>

Adaptado de Liu et al. 2016. Microb Pathog 2016;101:56-67<sup>21</sup>.

La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina es compleja, diferenciándose inicialmente dos tipos de cepas, unas con resistencia homogénea, o de alto nivel, y otras con resistencia heterogénea, que representan la forma más habitual. En este caso, sólo una población minoritaria de células expresaría dicha cualidad. Además, resulta necesario, para una buena expresión de la resistencia, una serie de condiciones de cultivo adecuadas (pH neutro, medios hipertónicos, incubación



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

prolongada a 35 °C, etc.). Dentro de este grupo de cepas heterorresistentes se describen, a su vez, tres niveles según el porcentaje de población que exprese dicha resistencia.

Se han descrito también otras modalidades de resistencia en las que no se demuestra la presencia del gen *mecA* ni de la PBP2a, como son la denominada *borderline*, con niveles de resistencia bajos por hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas, y la resistencia modificada (*mod-SA*) por alteración de las PBPs 1,3 y 4. Así, en los mecanismos de resistencia, están implicados otros genes con sus diferentes loci, incluyendo el gen *bla* (para  $\beta$ -lactamasa) y el gen *fem* (factor esencial de resistencia a meticilina)<sup>6</sup>.

## **6.5. Proteínas fijadoras de penicilina en *S. aureus* resistente a meticilina**

Es importante entender el mecanismo de acción de los  $\beta$ -lactámicos que se conoce universalmente como PBP (del inglés *penicillin-binding protein*)<sup>13</sup>.

Las PBPs corresponden a enzimas, principalmente con función transpeptidasa, que participan en el entrecruzamiento de las hebras de peptidoglicano (PG), específicamente entre las cadenas laterales de naturaleza aminoacídica que están unidas al ácido N-acetilmurámico<sup>22</sup>. Con este entrecruzamiento de hebras de PG la

---



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

bacteria logra resistencia frente a la lisis osmótica. Es precisamente esta etapa de síntesis la que inhibe el  $\beta$ -lactámico (la etapa extracelular), aprovechándose de su homología estructural con el sustrato natural de las PBPs, el dipéptido terminal D-alanina-D-alanina<sup>23</sup>. En otras palabras, la PBP (transpeptidasa) forma un complejo acil-enzima con el  $\beta$ -lactámico y no con el dipéptido (su sustrato natural), intermediario que, por lo demás, es sumamente estable, lo que determina una inhibición irreversible de la PBP. La estabilidad del complejo acil-enzima entre la PBP y el antimicrobiano viene determinado molecularmente, ya que el anillo  $\beta$ -lactámico ocupa el sitio activo de la enzima e impide que se acomode en éste una molécula aceptora del grupo acilo o una potencial molécula de agua que permita la hidrólisis del complejo<sup>24</sup>.

Todas las cepas de *S. aureus* poseen cuatro tipos de PBPs: PBP1, PBP2, PBP3 y PBP4. Las primeras tres tienen función transpeptidasa y corresponden a PBPs de alto peso molecular, siendo PBP2 la única bifuncional, es decir, además posee función transglicosilasa. PBP4 es la única de bajo peso molecular y participa en procesos de división, remodelado y reciclado de PG. Ninguna de estas PBPs nativas tiene regulación alostérica<sup>25</sup>.



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 6.6. Epidemiología molecular de la resistencia a la meticilina

El mecanismo de resistencia a la meticilina se descubrió en 1981 con la identificación de proteínas de unión a penicilina de afinidad reducida en MRSA<sup>26</sup>. La proteína alterada, PBP2a (PBP2 'en el Reino Unido), retiene la actividad transpeptidasa efectiva mientras tiene una afinidad reducida por la penicilina y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos disponibles. PBP2a exhibe tanto una constante de velocidad reducida para la acilación por  $\beta$ -lactamas como constantes de disociación elevadas. Estos 2 factores, que actúan juntos, impiden la acilación de PBP2a y, por lo tanto, dan como resultado la resistencia de  $\beta$ -lactama<sup>27</sup>.

Los análisis genéticos evolutivos han demostrado que el gen *mecA* se ha transferido a *S. aureus* (MSSA) susceptible a la meticilina en 20 ocasiones, habiendo surgido en  $\geq 5$  linajes filogenéticamente distintos (así como resurgiendo dentro de linajes individuales)<sup>17</sup>. Se ha sugerido que la aparición de PBP2a inicialmente fue el resultado de un evento de recombinación que involucra los genes que codifican una PBP existente y una  $\beta$ -lactamasa inducible<sup>18</sup>. Es probable que las cepas donantes que se convirtieron en la fuente de PBP2a hayan sido estafilococos coagulasa negativos, con *Staphylococcus sciuri* identificado como un candidato principal<sup>9</sup>. Un estudio reciente de 44 aislados de *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la meticilina de la sangre de pacientes con endocarditis de válvula protésica de 1973 a 1983 encontró que el 2% tenía SCCmec tipo I, el 34% tenía tipo II, el 28% tenía tipo III y el 36% tenía

---



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

tipo IV<sup>11</sup>. La introducción de mecA de las especies de donantes putativos en cepas de MSSA que ya se han adaptado con éxito a entornos hospitalarios y a la comunidad, a su vez, ha creado clones de HA-MRSA y CA-MRSA epidémicos exitosos<sup>15</sup>.

## **6.7. Implicancia médica de la resistencia antibiótica de *S. aureus***

La sospecha clínica y/o determinación microbiológica de una cepa MRSA cambia por completo la conducta terapéutica ante una infección. Generalmente son infecciones difíciles de manejar y con un mayor costo. Debemos recordar que las cepas MRSA son, por origen, resistentes a todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monolactámicos y carbapenémicos). Las infecciones por CA-MRSA pueden tratarse con otros antimicrobianos de acción antiestafilocócica, como: clindamicina, clotrimoxazol, fosfomicina, doxiciclina, rifampicina, vancomicina y teicoplanina; sin embargo, los HA-MRSA son genéticamente multirresistentes, y son los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) su indicación terapéutica<sup>14</sup>.

Nuevos antimicrobianos con acción antiestafilocócica han entrado al mercado. El linezolid, perteneciente al grupo de las oxazolidononas, ha demostrado por muchos estudios ser más efectivo que la vancomicina para el tratamiento de estas infecciones<sup>28</sup>, aunque ya se han descrito cepas de MRSA resistentes a este



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

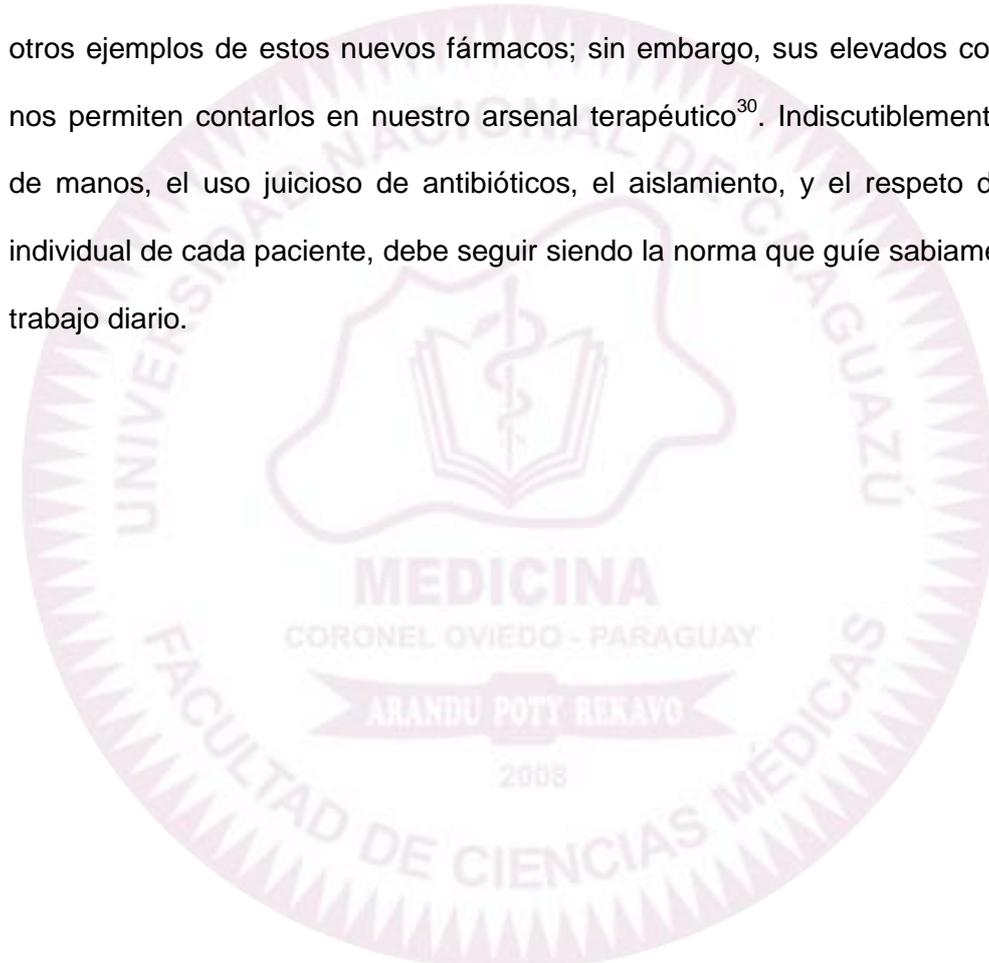


**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

antimicrobiano mediante una mutación en el gen que codifica la subunidad 23S del ARNr<sup>29</sup>.

La telavancina, la dalbavancina, la daptomicina, el ceftobiprol y la tigeciclina son otros ejemplos de estos nuevos fármacos; sin embargo, sus elevados costos aún no nos permiten contarlos en nuestro arsenal terapéutico<sup>30</sup>. Indiscutiblemente, el lavado de manos, el uso juicioso de antibióticos, el aislamiento, y el respeto de la unidad individual de cada paciente, debe seguir siendo la norma que guíe sabiamente nuestro trabajo diario.





**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 7- Marco Metodológico

### 7.1- Tipo y diseño general del estudio:

Observacional retrospectivo de corte trasverso

### 7.2- Universo y población del estudio:

Pacientes pediátricos y adultos que acudieron al Instituto de Medicina Tropical para internación en el periodo de 2011-2016

### 7.3- Selección y tamaño de la muestra:

Se tomó como muestra la población total.

### 7.4- Unidad de análisis y observación:

Resultados de laboratorio de cada paciente con aislamiento de *Staphylococcus aureus*

#### 7.4.1 - Criterios de inclusión:

Aislamiento positivo de *Staphylococcus aureus* con antibiograma

#### 7.4.2- Criterios de exclusión:

- *S. aureus* aislados de hisopados nasales.
- *S. aureus* aislados más de una vez de un mismo paciente

### 7.5- Variables o categoría de análisis

Aislamiento



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

Perfil de resistencia

### **7.5.1- Definición operacional de variables o categoría de análisis**

Aislamiento: detección de bacteria en una muestra biológica normalmente estéril.

Perfil de resistencia: resultados de resistencia antibiótica.

### **7.6- Procedimientos para la recolección de la información, instrumentos a utilizar, métodos para el control de calidad de los datos:**

Se utilizó como instrumento una planilla de Excel creada para este estudio con los datos requeridos para el análisis del perfil de resistencia del *S. aureus*

### **7.7- Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación con sujetos humanos.**

Al utilizar datos de aislamientos bacteriano, no se consideró necesario identificar a los pacientes con datos personales por lo que se garantiza el resguardo de los datos de los pacientes.

### **7.8- Plan de análisis:**

Se analizaron los datos en porcentajes y valores absolutos.

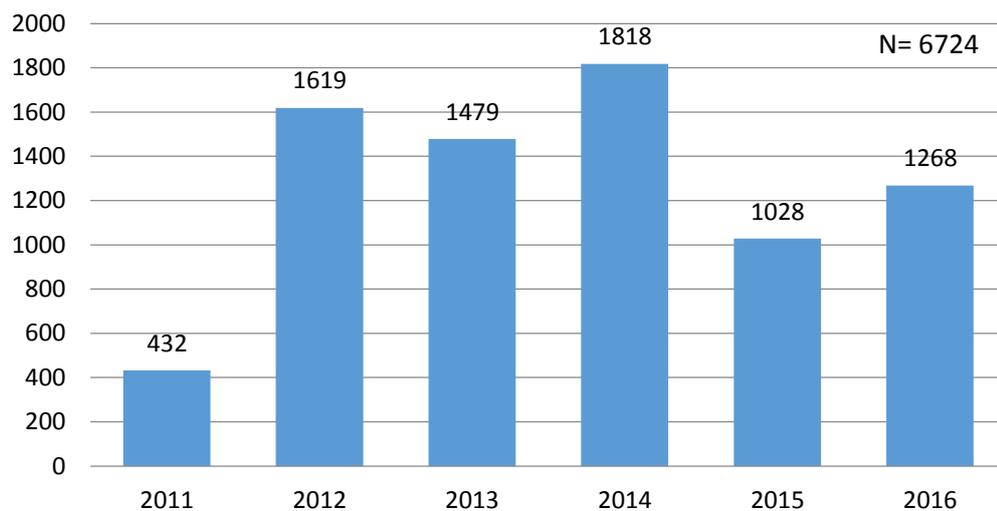


**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## 8- Resultados

En el periodo de estudio se ha observado un aumento progresivo de la cantidad de cultivos positivos en el laboratorio de bacteriología del IMT (Gráfico 1) tanto en el servicio de clínica médica de adultos y pediatría.

**Gráfico 1. Total, de muestras con aislamiento positivo, aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016. N= 6724**



Fuente:



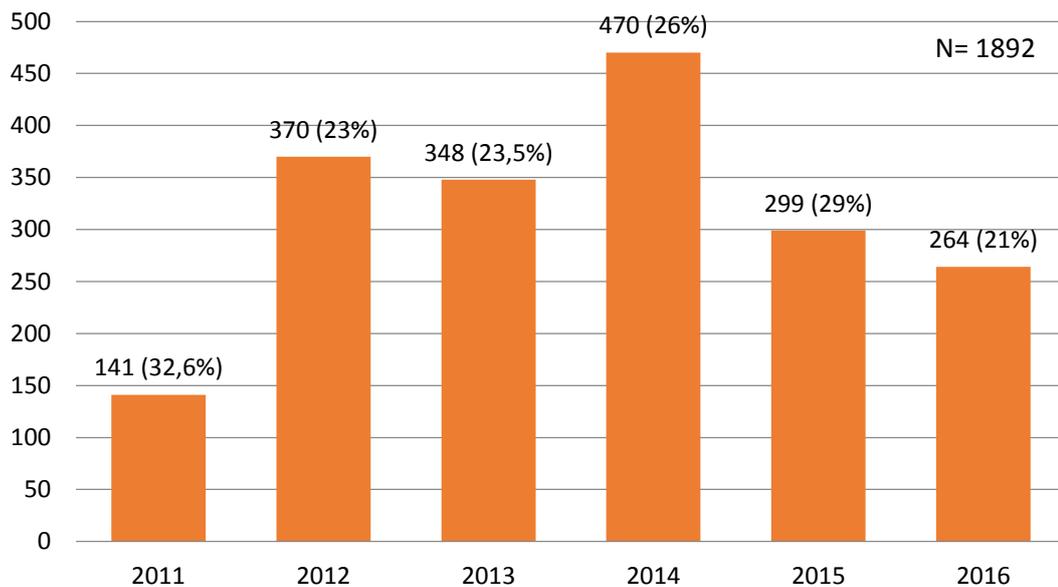
# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

**Grafico 2. Total de muestras de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016. N= 1892**

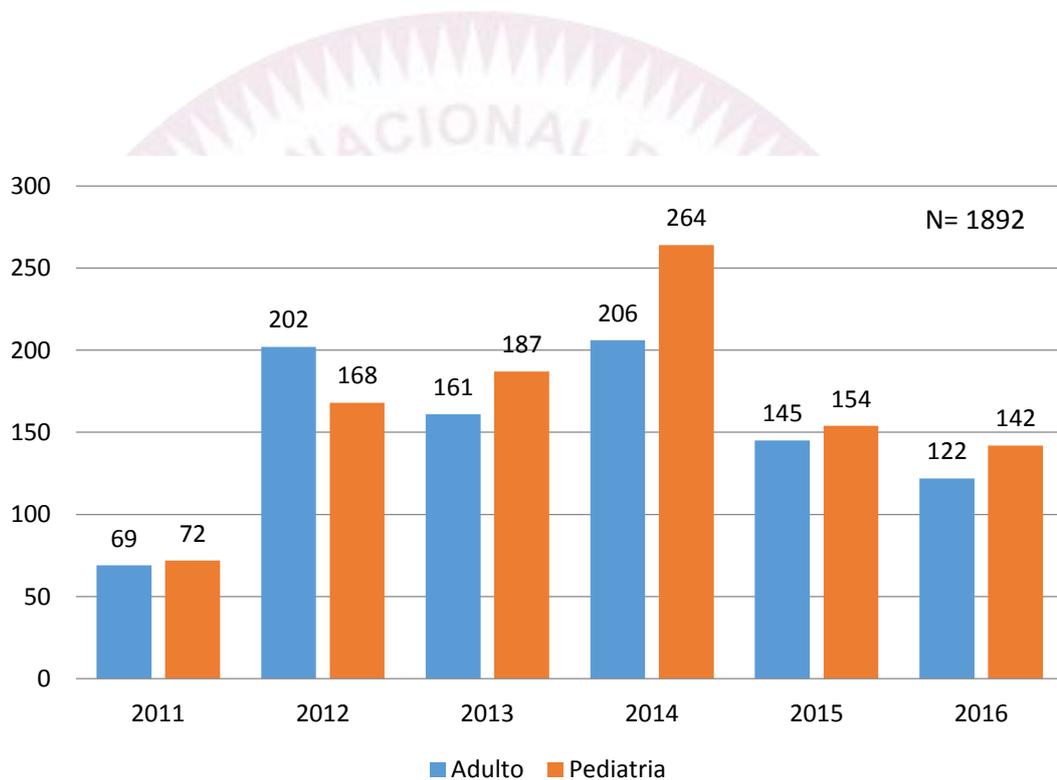


Del total de muestras aisladas en laboratorio, el aislamiento de *S. aureus* representa un promedio anual del 25,8% del total de los cultivos positivos que se aíslan en el laboratorio de bacteriología.



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

**Grafico 3. Total de muestras de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 según servicio de Infectología Clínica y Pediatría. N= 1892**



El gráfico 3 nos muestra que los aislamientos en el servicio de pediatría no presentan una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) con respecto a la cantidad de muestras de *S. aureus* aisladas en clínica médica.



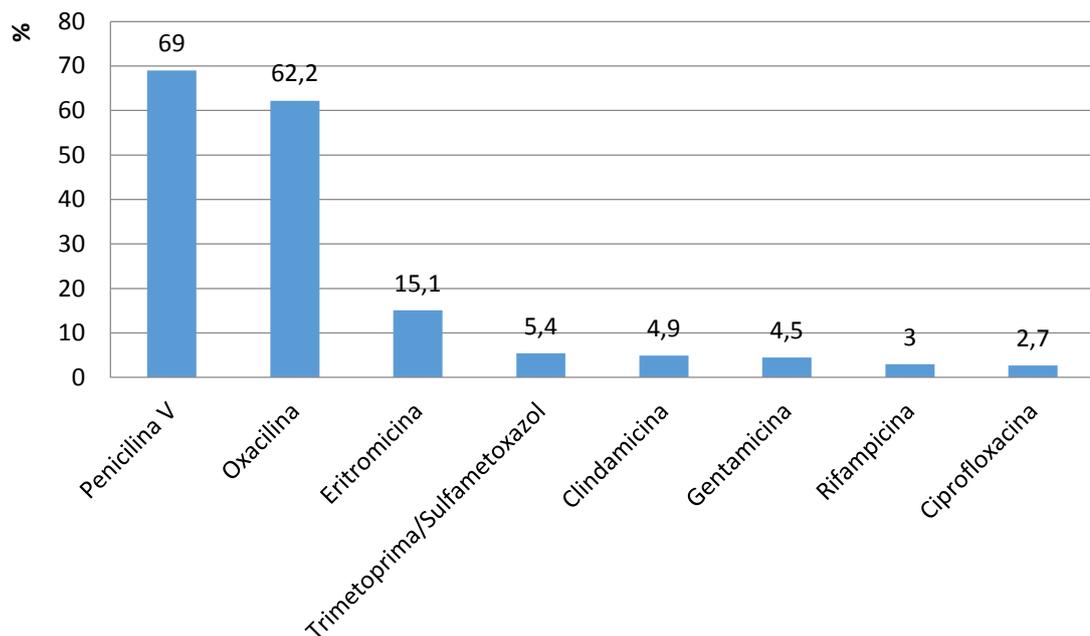
# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

**Grafico 4. Perfil de resistencia global de las muestras de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016.**



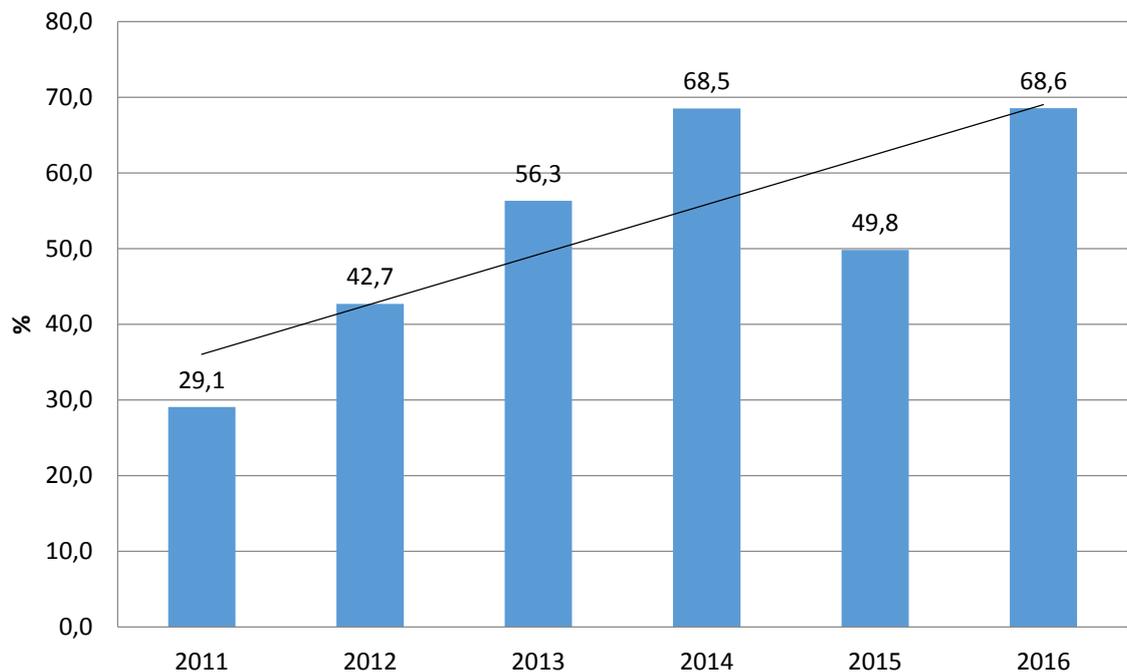
Fuente:

El perfil de resistencia global encontrada en las cepas de *S. aureus* se observa una amplia resistencia a la oxacilina.



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

**Gráfico 5. Progresión de la resistencia a meticilina de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016.**



Fuente:

La línea de tendencia de la resistencia muestra un claro aumento de la resistencia a la oxacilina en los últimos 5 años, en el año 2015 se observa un leve descenso de la resistencia que no es significativa con respecto a los demás años de estudio ( $p=0.1$ )



## 9- Discusión

*S. aureus* es un importante microorganismo que en el período estudiado supuso el 24,7 % del conjunto de los aislamientos (1.892) que se dieron en el Laboratorio de Microbiología del Instituto de Medicina Tropical. En Perú, Tamariz y cols<sup>31</sup>. realizaron un estudio en aislamientos comunitarios de *S. aureus* en tres hospitales de Lima. En el mismo se obtuvo un 29,3 % de prevalencia de dicho microorganismo y la mayoría de los aislamientos provenían de heridas de piel y tejidos blandos.

El laboratorio de bacteriología se encuentra realizando la vigilancia de la resistencia a *Staphylococcus aureus* desde el año 2005, en donde el porcentaje de resistencia a la meticilina no era más del 10% con una tasa de recuperación bacteriológica menor a la actual.

El rápido aumento del aislamiento de *Staphylococcus aureus* en nuestra Institución obliga a mantener la vigilancia activa de la resistencia antibacteriana, no solamente del *S. aureus*, sino de todos los gérmenes aislados en el laboratorio de Bacteriología. Con el paso del tiempo, vemos como el volumen de recuperación de aislamientos positivos fue en aumento.



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

La última vez que se describió el estado del MRSA fue en el 2.009 con el trabajo de Sanabria G, et all “Infección de piel y partes blandas causadas por *S. aureus* adquirido en la comunidad en niños hospitalizados en un centro de Referencia en Paraguay: 8 años de vigilancia”, donde el MRSA en infecciones de piel y partes blandas llegaba a un % global de 23,3% y en infecciones invasivas 23,5 %, en el servicio de adultos se presentaron datos de 33 % para infecciones de piel y partes blandas y 17 % para infecciones invasivas, en nuestra serie, 2 años después, podemos ver cómo esa realidad se ha más que duplicado llegando al 52 % de resistencia del *S. aureus* a la oxacilina, tanto en el servicio de pediatría como en el de adultos.

En América, se ha encontrado la emergencia de MRSA comunitario. En Estados Unidos, en un estudio prospectivo realizado en el período de 1999 a 2001, se concluyó que esta variante representó el 60 % de los aislamientos<sup>32</sup>. En Brasil, un análisis en individuos no hospitalizados encontró la presencia de SARM comunitarios en 7,5 % de todos los aislados de *S. aureus*<sup>33</sup>. En Uruguay, una investigación entre 2002 y 2004, en una institución de asistencia médica, informó que los aislados comunitarios se incrementaron de 4 a 23 % durante el período de análisis<sup>34</sup>. En Colombia se aisló en el 73 % de las infecciones estafilocócicas<sup>35</sup>. En otros países de Sudamérica se han reportado niveles crecientes de SARM-AC, lo que ha llevado a calificarlo como un

---



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

problema emergente, obligando a implementar diversas medidas para su control<sup>36</sup>.

La resistencia antimicrobiana tiene un efecto obvio en el tratamiento del paciente individual y repercusiones en la comunidad en general. Su vigilancia es fundamental para proponer medidas sobre el uso racional de los antimicrobianos. La información local de los laboratorios de microbiología con control de calidad adecuado debe utilizarse para crear programas de educación continuada, para quienes prescriben antimicrobianos y para definir políticas de control de las infecciones. Con la información regional se pueden definir pautas de tratamiento empírico, modificar la disponibilidad de fármacos, así como conocer el verdadero impacto de la resistencia bacteriana en la morbilidad y mortalidad<sup>37</sup>.



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 10- Conclusión

La incidencia de aislamiento positivo de *Staphylococcus aureus* en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 se mostró en aumento hasta el 2014.

Ambos servicios, tanto pediatría como clínica médica, presentan aislamientos similares.

La resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016 muestra una amplia resistencia a la oxacilina

La progresión de la resistencia a metilina de *Staphylococcus aureus* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del IMT 2011-2016 se mantiene en aumento.



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

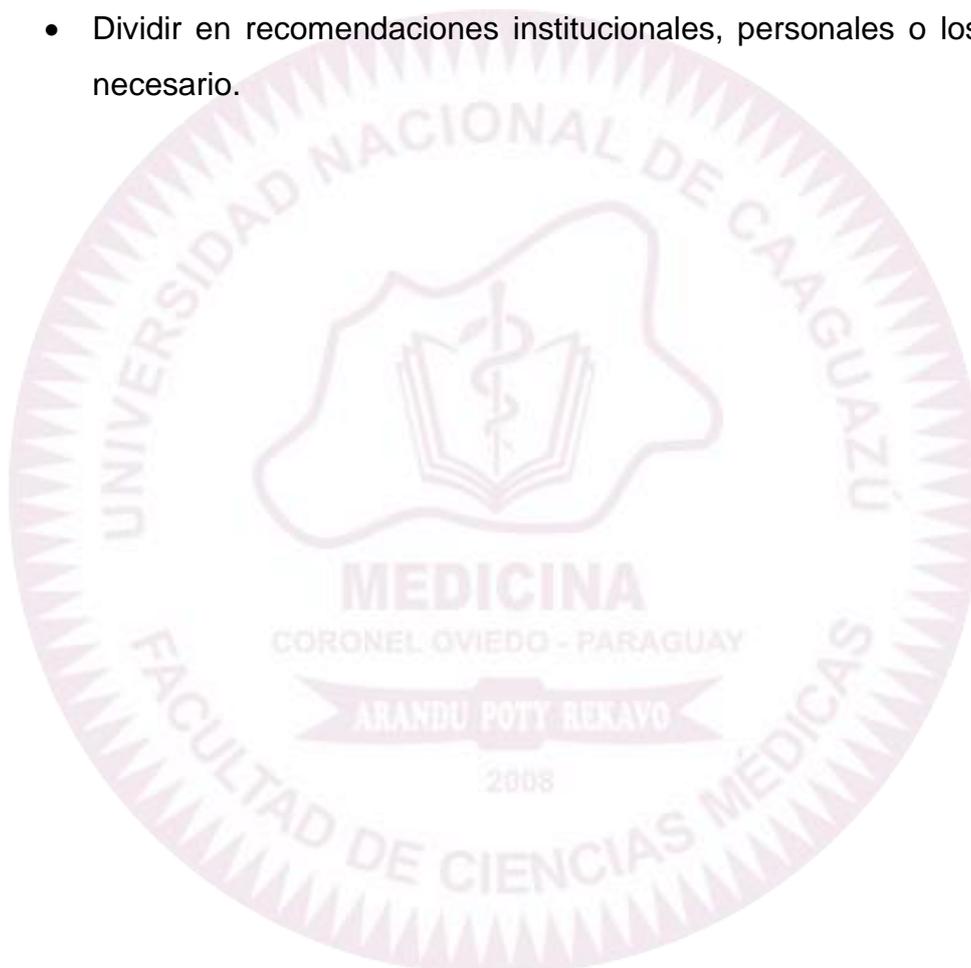


**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

### 11- Recomendaciones

- Dividir en recomendaciones institucionales, personales o los que fuera necesario.





## 12- Referencias Bibliográficas

1. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis. 2008;46:752–60
2. Kazakova SV, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. N Engl J Med. 2005;352:468–75
3. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet. 2006;368:874–85
4. Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. Arch Intern Med. 2008;168:1585–91
5. Keiichi Hiramatsu, Longzhu Cui, Makoto Kuroda, Teruyo Ito. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Volume 9, Issue 10, 1 October 2001, Pages 486-493. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02175-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02175-8)
6. R.H.Deurenberg, C.Vink S.Kalenic, A.W.Friedrich, C.A.Bruggeman, E.E.Stobberingh. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Microbiology and Infection. Volume



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

13, Issue 3, March 2007, Pages 222-235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>

7. Sahreena Lakhundi, Kunyan Zhang. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018 Sep 12;31(4). pii: e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18. Print 2018 Oct

8. Ellis MW, Schlett CD, Millar EV, et al. Prevalence of nasal colonization and strain concordance in patients with community-associated *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:1251-6

9. Siddiqui AH, Koirala J. Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Treasure Island: StatPearls Publishing; 2019

10. Boswihi SS, Udo EE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An update on the epidemiology, treatment options and infection control. Curr Med Res and Pract 2018;8:18-24

11. Agarwala S, Lad D, Agashe V, Sobti A. Prevalence of MRSA colonization in an adult urban Indian population undergoing orthopedic surgery. J Clin Orthop Trauma 2016;7:12-6

12. Li B, Webster TJ. Bacteria Antibiotic Resistance: New Challenges and Opportunities for Implant-Associated Orthopaedic Infections. Orthop Res 2018;36:22-32



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

13. EARSS Annual Report. 2007. <http://www.rivm.nl/earss/news/index.jsp>
14. Kulkarni AP, Nagvekar VC, Veeraraghavan B, et al. Current Perspectives on Treatment of Gram- Positive Infections in India: What Is the Way Forward? *Interdiscipl Perspect Infect Dis* 2019;2019:7601847
15. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect Dis.*2008;198:336–43
16. Carter, A.P., Clemmons, W. M. Brodersen, D.E. Morgan-Warren, R.J. Wimberly, B.T. y Ramakrishnan. V. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interaction with antibiotics. *Nature* 2000. 407:340–348
17. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospitals, *Clin Infect Dis*, 2004, vol. 38 (pg. 78-85)
18. Charlesbois ED Pedreau-Remington F, Kreiswirth B, et al.Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *Clin Infect Dis*, 2004,vol. 39 (pg.47-54)
19. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Review Microbiology*. 2009;7:629-41



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

20. Liu J, Chen D, Peters B M, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Microb Pathog 2016; 101: 56-67
21. Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H, Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62 (4): 1371-414
22. Mason JW, Chugh R, Patel A, et al. Electrocardiographic Effects of a Supratherapeutic Dose of WCK. 2349, a Benzoquinolizone Fluoroquinolone. Clin Transl Sci 2019;12:47-52
23. Tipper D J, Strominger J L. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. Proc Natl Acad Sci U S A 1965; 54 (4): 1133-41
24. Peacock S J, Paterson G K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Annu Rev Biochem 2015; 84: 577-601
25. Acebrón I, Chang M, Mobashery S, Hermoso J A. The allosteric site for the nascent cell wall in penicillin-binding protein 2a:an Achilles' hell of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Med Chem 2015; 22 (14): 1678-86
26. Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S. The basis for resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a (PBP2a) of



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Biol Chem*, 2004, vol. 279 (pg. 40802-6)

27. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid *versus* vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteremia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:923-9

28. Roberts SM, Freeman AF, Harrington SM, Holland SM, Murray PR, Zelazny AM. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in two pediatric patients receiving low-dose linezolid therapy. *Pediatric Infect Dis J.* 2006;25(6):562-4

29. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, Hallin M, De Ryck R, Vanhoof R, et al. *In vitro* activity of ceftobiprole, tigecycline, daptomycin, and 19 other antimicrobials against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from a national survey of Belgian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(8):2680-5

30. Tamariz J, Agapito J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered.* 2010;21:4-11.

31. The Centers for Disease Control and Prevention. CDC Reminds Clinical Laboratories and Healthcare Infection Preventionists of their Role in the Search and Containment of Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*(VRSa). 2011



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

32. Mattana CM, Satorres SE, Sosa A, Fusco M, Alcará LE. Antibacterial activity of extracts of *Acacia aroma* against methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus*. *Braz J Microbiol.* 2010;41:581-7
33. Dilworth TJ, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier RC. Beta-lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone. *Antimicrob Agents Chemother.* Epub. In Press 106 *J Mol Med.* 2014;92:103-6
34. Pérez N, Baquero HG, Rojas SP, Torres HM, Forero LC, Gutiérrez FM, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad en la Orinoquía colombiana; reporte de casos. *Acta Col Cuidado Intensivo.* 2010;10:181-91
35. Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:110-7
36. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med* 2017;90:269-81
37. Sahida S, Hardy K, Abbasi W, McMurray C, Malik S, Wattal C, et al. Epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Pakistan and India. *J Med Microbiol.* 2010;59:330-7



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ



Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## 13- Anexo

### 13.1. Instrumento de recolección de datos

**Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social  
Instituto de Medicina Tropical**

COD. ENTRADA: \_\_\_\_\_ FECHA: / / HORA: \_\_\_\_\_

**IV. DATOS DEL LABORATORIO DE BACTERIOLOGÍA**

NOMBRE Y APELLIDO: \_\_\_\_\_ Sala: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Material: \_\_\_\_\_ Dx: \_\_\_\_\_  
 Color/Aspecto: \_\_\_\_\_ Obs.: \_\_\_\_\_

*Examen en fresco / sed. Urinario (40 x)*

Leucocitos: \_\_\_\_\_ Acum. Leucocitarios: \_\_\_\_\_ Hematies: \_\_\_\_\_  
 Cel. epit. planas: \_\_\_\_\_ Levaduras: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

Recuento de colonias: \_\_\_\_\_ UFC/ml  
 Coloración de Gram: \_\_\_\_\_  
 Coloración de Ziehl- Neelsen: \_\_\_\_\_  
 Tinta China: \_\_\_\_\_  
 Cultivo : se aíslan: 1.- \_\_\_\_\_  
 2.- \_\_\_\_\_  
 3.- \_\_\_\_\_

WHONET	Cargado		Por		Fecha:		Pruebas bioquímicas/otros
	Halo	1	Halo	2	3	3	
Antibiótico		S.I.R.		S.I.R.	Halo	S.I.R.	1 2 3
Acido nalidixico							TSI
Amoxicilina							Citrato:
Amoxi+Clavulanico							LDC:
Ampicilina							ODC
Ampic+ Sulbactam							H2S:
Aztreonam							INDOL
Carbencilina							Motilidad:
Cefalosp. 1aG.							Ureasa:
Cefepime							Dnasa:
Cefixima							Oxidasa:
Cefotaxima							Latex St. Aureus:
Cefoperazona							Bilis Esculina:
Cefoxitina							NaCl:
Ceftazidima							PYR:
Cefuroxima							Novobiocina:
Cloranfenicol							Optoquina:
Clindamicina							Bacitracina:
Ciprofloxacina							Colistin:
Colistin							
Coltrimoxazo(TMS)							
Eritromicina							<b>HEMOCULTIVO - REPIQUES</b>
Ertapenem							1er. Repique:
Gentamicina 10ug							F1:
Gentamicina 120 ug							F2:
Imipenem							F3:
Levofloxacina							
Meropenem							2do. Repique:
Minociclina							F1:
Nitrofurantoina							F2:
Norfloxacina							F3:
Oxacilina							
Penicilina							
Piperacilina							
Piper + Tzobact.							
Polimixina B							
Rifampicina							
Streptomina 120ug							
Teicoplanina							
Tetraciclina							
Vancomicina							

BLEE Sinergia Ac: Barionico EDTA Amp C Test D+ Cl/Embio

**S: Sensible I: Intermedio R: Resistente**

Firma \_\_\_\_\_



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## 13.2. Carta de aprobación del permiso para ejecución del trabajo

Asunción, 24 de Noviembre de 2017

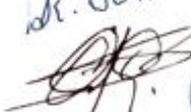
Señor  
Prof. Dr. Antonio Arbo  
Presente

De mi consideración,

Por la presente, tengo el agrado de dirigirme a usted a los efectos de solicitarle el permiso correspondiente para ingresar a la institución a su digno cargo a realizar un estudio de investigación con el título: "Progresión de la resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016".

Los datos requeridos serán recabados a partir de los datos estadísticos en los archivos del laboratorio de bacteriología, con el compromiso de la más absoluta discreción con los datos personales para realizar tan importante estudio, guardando todos los recaudos de ética en la investigación.

Esperando una favorable acogida a esta solicitud, le saludo con mi mayor respeto.

Dr. Juan Carlos  
  


  
Dr. Edgar Eugenio Ortega Portillo  
C.I. N° 2.497.662



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ



Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## 13.3- Carta de aprobación del protocolo de investigación por parte del tutor metodológico



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ  
Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA



CARTA DE APROBACIÓN DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019.

Coronel Oviedo, 7 de diciembre de 2019

Señor:  
Dr. Carlos Miguel Rios González, Director  
Dirección de Investigación, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Caaguazú.

En mi condición de tutor temático o metodológico de la Tesis de grado o posgrado titulado: "Progresión de la resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016", certifico que el trabajo realizado cumple con las exigencias académicas y metodológicas establecidas; así como con los requisitos de forma del trabajo, de citación y de bibliografía. Por lo anterior, confirmo que el documento ha sido evaluado y aceptado por mi persona..

A continuación, confirmo los datos del autor:  
Nombres y apellidos completos: Dr. Edgar Eugenio Ortega Portillo  
No. Documento de identidad: 2.497.662

Atentamente,

Firma \_\_\_\_\_

Nombre del tutor: Prof. Dra. Elvira Giménez

No. Documento de identidad: 458.716



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

---

## 13.4- Carta de aprobación del borrador final de investigación por parte del tutor temático y/o metodológico



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ  
Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA



CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO, DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019.

---

Coronel Oviedo, 7 de diciembre de 2019

Señor:  
Dr. Carlos Miguel Rios Gonzalez, Director  
Direccion de Investigación, Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Nacional de Caaguazu.

En mi condición de tutor temático del protocolo de investigación titulado: "Progresión de la resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016", certifico que el trabajo realizado cumple con las exigencias académicas y metodológicas establecidas; así como con los requisitos de forma del trabajo, de citación y de bibliografía. Por lo anterior, confirmo que el documento ha sido evaluado y aceptado por mi persona..

A continuación, confirmo los datos del autor:  
Nombres y apellidos completos: Dr. Edgar Eugenio Ortega Portillo  
No. Documento de identidad: 2.497.662

Atentamente,

Firma \_\_\_\_\_  
Nombre del tutor: \_Prof. Dra. Elvira Giménez

No. Documento de identidad: 458.716



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ



Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## 13.5- Carta de declaración de conflicto de intereses



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ  
Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA



DOCUMENTOS DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERES, DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019.

### DOCUMENTO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERES

Conforme a lo establecido en las directrices de la Dirección de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Caaguazú, es necesario comunicar por escrito la existencia de alguna relación entre el estudiante y cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés.

Un potencial conflicto de interés puede surgir de distintos tipos de relaciones, pasadas o presentes, tales como labores de contratación, consultoría, inversión, financiación de la investigación, relación familiar, y otras, que pudieran ocasionar un sesgo no intencionado del trabajo de los firmantes de este manuscrito.

**Título de la tesis de grado o posgrado:** Progresión de la resistencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016

- El estudiante firmante del trabajo en referencia, declara que \_NO\_ existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.
- A continuación, declaran los siguientes potenciales conflictos de interés:

\_\_\_\_\_

Nombre del Autor y Firma: Edgar Eugenio Ortega Portillo



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ



Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**FORMATO DE TESIS DE GRADO Y POSGRADO, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019 DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ.**

## 13.6- Carta de autoría



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZU  
Sede Coronel Oviedo  
Creada por Ley N° 3.198 del 04 de mayo de 2007  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS DE GRADO Y POSGRADO, DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ, APROBADO POR RES. CD N° 141/2019.

### DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS DE GRADO

Yo, Edgar Eugenio Ortega Portillo, con documento de identificación número 2.497.662, y estudiante de medicina la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Nacional de Caaguazú, en relación con el Tesis de grado/posgrado titulado Progresión de la resistencia de Staphylococcus aureus en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical 2011-2016 presentado para su defensa y evaluación en el curso, declara que asume la originalidad de dicho trabajo, entendida en el sentido de que no ha utilizado fuentes sin citarlas debidamente. Asimismo, asume toda la responsabilidad que esta acarree.

Coronel Oviedo, 7 de diciembre de 2019

Firma.: \_\_\_\_\_