

FENOTIPOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADOS EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD DE VALLEDUPAR. FEBRERO A JULIO DE 2013

PHENOTYPES OF ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS ISOLATED IN A HOSPITAL AT THE CITY OF VALLEDUPAR. FEBRUARY TO JULY 2013

Gloria Inés Morales Parra¹, Aracely García Cuan²

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones por *S. aureus* son un problema de salud pública por su perfil de multiresistencia antimicrobiana.

Objetivo: Caracterizar el fenotipo de resistencia en cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Rosario Pumarejo de López de la ciudad de Valledupar.

Materiales y métodos: Se analizaron 50 cepas de *S. aureus* procedentes de pacientes de diferentes servicios en el Hospital Rosario Pumarejo de López de la ciudad de Valledupar, durante los meses de febrero a julio de 2013, para determinar su patrón de susceptibilidad a diferentes antimicrobianos, mediante métodos de microdilución (sistema automatizado Microscan), y antibiograma por difusión Kirby Bauer (KB).

Resultados: Se hallaron 12 fenotipos de resistencia y 8 de ellos con un patrón de multiresistencia a más de tres antimicrobianos. El 50 % de los *S. aureus* presentaron resistencia a la meticilina y fueron aislados con mayor frecuencia de muestras heridas (30 %) y de las áreas de urgencias (14 %) y cirugía (10 %). Además de la oxacilina, los antibióticos que presentaron un mayor porcentaje de resistencia *in vitro* fueron penicilina (98 %), tetraciclina (20 % Kirby Bauer y 30 % microdilución caldo), clindamicina y eritromicina (12 % Kirby Bauer y 16 % microdilución caldo) y ciprofloxacina (8 % Kirby Bauer y 10 % microdilución caldo). Ningún estafilococo presentó el fenotipo de resistencia inducible a clindamicina y penicilina.

Conclusión: Se encontró una resistencia elevada a oxacilina lo cual sugiere la importancia de implementar una mayor vigilancia epidemiológica para monitorear la prevalencia de este patógeno en nuestro medio dadas las implicaciones clínicas que acarrea.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, Susceptibilidad antimicrobiana, Meticilino resistencia.

ABSTRACT

Background: *S. aureus* infections are a public health problem by the profile of antimicrobial multiresistance possessing.

Objective: To characterize the resistance phenotype in *S. aureus* strains isolated from patients treated at Hospital Rosario Pumarejo de Lopez at the city of Valledupar.

Materials and methods: 50 strains of *S. aureus* were analyzed to determine their pattern of susceptibility to different antimicrobials.

Results: 12 resistance phenotypes were found and 8 of them with a pattern of multiple resistance to more than three antimicrobials. 50 % of *S. aureus* were resistant to methicillin and were isolated more frequently from wound samples (30 %) and emergency areas (14 %) and surgery (10 %). Besides oxacillin, antibiotics which had a higher percentage of resistant *in vitro* were penicillin (98 %), tetracycline (20 % Kirby Bauer and 30 % microdilution broth), clindamycin, and erythromycin (12 % Kirby Bauer and 16 % microdilution broth) and ciprofloxacin (8 % Kirby Bauer and 10 % microdilution broth). Any *Staphylococcus* introduced resistance phenotype inducible to clindamycin and penicillin.

Conclusion: High resistance to oxacillin was found, suggesting the importance of implementing greater epidemiological surveillance to monitor the prevalence of this pathogen in our environment because of the entailed clinical implications.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Antimicrobial susceptibility, Methicillin resistance.

Recibido: Octubre 5 de 2013

Aceptado: Diciembre 8 de 2013

1. Bacterióloga y Laboratorista clínico. Especialista en Microbiología médica. Universidad de Santander – UDES. gloriaudes7@hotmail.com
2. Bacterióloga; MSc. Biotecnología. Centro de Investigaciones Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. agarciac@unilibrebaq.edu.co

INTRODUCCIÓN

S. aureus es un importante patógeno causante de infecciones adquiridas en hospitales y la comunidad. Se ha asociado a infecciones sanguíneas, neumonía, absceso pulmonar, bacteriemia, sepsis, endocarditis, pericarditis, meningitis, osteomielitis, artritis, infección de heridas quirúrgicas, de piel y partes blandas y complicaciones en los pacientes que reciben diálisis continua. Este patógeno es el segundo microorganismo aislado en pacientes hospitalizados. El alto grado de resistencia a la oxacilina y a otros antimicrobianos de forma concomitante, limita las opciones terapéuticas con un grave impacto en la mortalidad en pacientes críticos (1). Además del impacto epidemiológico que produce por su amplia y frecuente distribución intra y extra hospitalaria, tiene una compleja y sofisticada patogenicidad que se refleja en elevadas tasas de morbi-mortalidad como consecuencia de su virulencia y los múltiples mecanismos bioquímicos y estructurales, que permiten causar una gran variedad de infecciones graves en el hombre, quizás más que cualquier otra especie bacteriana (2).

La presión selectiva que surge en un ambiente alterado por el uso de antimicrobianos, como frecuentemente se observa en situaciones clínicas, ha favorecido la evolución genética del *S. aureus*, con la consecuente aparición de cepas con diferentes determinantes de virulencia y patrones variables de susceptibilidad, que difieren no solo epidemiológicamente sino también en los tipos de infecciones que producen; así, se reportan cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (MSSA), de *S. aureus* resistentes a meticilina asociadas al ambiente hospitalario (HA-MRSA) y de *S. aureus* resistentes a meticilina asociadas a la comunidad (CA-MRSA) (3). La resistencia a la meticilina en este patógeno está me-

diada por la presencia de la PBP (Penicillin Binding Protein) 2a, codificada por el gen *mecA*. Esta PBP presenta baja afinidad por los beta-lactámicos, lo que le confiere resistencia a la meticilina y a todos los otros miembros de esta familia. Dicho gen se encuentra en un elemento genético móvil llamado "cassette cromosómico estafilocócico" SCCmec. La diseminación de la resistencia se produce de manera horizontal por la transmisión del gen *mecA* (4).

Las infecciones por *S. aureus* meticilino resistentes (MRSA) se han convertido en un problema mundial que afecta la seguridad de los pacientes, ya que se encuentran asociadas a un incremento en la morbi-mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos de atención para las instituciones de salud, los pacientes y sus familias. Estudios realizados demuestran que la tasa de incidencia de infecciones adquiridas en UCI por MRSA varía entre 9,7 y 31,6 % en Europa y entre 9 y 37 % en Estados Unidos, con tasas de mortalidad del 12 al 80 %, en Latinoamérica y algunos países en desarrollo la tasa de incidencia varía entre 7,8 y 18,5 % (5). El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), considera que las infecciones por MRSA se han incrementado en los últimos años y estima que en el 2007 cerca de 94.360 personas contrajeron una infección por este microorganismo y fallecieron aproximadamente 18.650 durante su permanencia en el hospital por complicaciones graves a consecuencia de una infección por MRSA (6).

Teniendo en cuenta la problemática de la creciente resistencia a meticilina y a otros antibióticos beta-lactámicos y no betalactámicos, con la presente investigación se caracterizó el fenotipo de resistencia en cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Rosario Pumarejo de López de la ciudad de Valledupar, de febrero a julio de 2013.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal. La población estuvo representada por 50 cepas de *S. aureus*, recolectadas de heridas, abscesos y secreciones procedentes de diferentes sitios anatómicos. Los *S. aureus* provenían de pacientes internados en diferentes servicios hospitalarios (pediatría, infectología, hospitalización adulto, UCI y maternidad) o que solicitaron los servicios de consulta externa y urgencias durante los meses de febrero a julio de 2013. El patrón de susceptibilidad a diferentes antimicrobianos se realizó por los métodos microdilución en caldo que mide la concentración inhibitoria mínima de cada antibiótico mediante el sistema automatizado Microscan y el antibiograma por difusión de Kirby Bauer (KB) tamizando los antibióticos cefoxitina (30 µg), eritromicina (30 µg), clindamicina (2 µg), tetraciclina (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), gentamicina (10 µg), penicilina (10 µg), trimetoprin/sulfa (1,25/23,75 µg) y cloranfenicol (30 µg). El control de calidad se realizó con la cepa de *S. aureus* ATCC 25923 teniendo en cuenta los lineamientos establecidos por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (M100-S23 2013) (7).

La resistencia a oxacilina se estableció con los métodos de microdilución en caldo, agar dilución con Mueller Hinton suplementado con 4 % de NaCl y 6 µg/mL de oxacilina y el antibiograma por difusión de Kirby Bauer utilizando oxacilina y cefoxitin. Este último antibiótico es un buen marcador de la presencia del gen *mecA* y es un inductor más potente del sistema de regulación de dicho gen, permitiendo detectar mejor esta resistencia, especialmente en cepas heterorresistentes (8).

La resistencia inducible a penicilina se realizó con la prueba de la betalactamasa (nitrocefina) a los *S. aureus* que presentaron un halo de inhibición \geq 29mm (fenotipo sensible), para lo cual se tomó su-

ficiente inóculo con un palillo del borde del halo de inhibición del antibiótico penicilina y se adicionó al disco nitrocefina previamente humedecido con agua destilada y se incubó a 35°C por una hora. La resistencia inducible a la clindamicina se realizó a todos los *S. aureus* que presentaron el fenotipo de resistencia a eritromicina y susceptible o intermedio a la clindamicina mediante la prueba D-Test, depositando los sensidiscos de eritromicina (15µg) y clindamicina (2µg) a una distancia de 15-20mm (centro-centro) e incubando a 35°C por 16-18 horas. Todos los procedimientos y el análisis de los resultados fueron realizados e interpretados de acuerdo con los criterios del CLSI 2013 (7).

El estudio estadístico se realizó mediante un análisis bivariado (prueba de chi cuadrado) que permitió medir el grado de asociación entre la variable predictiva (antimicrobiano) y la de desenlace (Sensibilidad, Intermedia y Resistencia) tomando un valor de significancia estadística menor a 0,05 y utilizando el programa estadístico SPSS, V. 18.0, el cual permitió comparar la confiabilidad de los dos métodos utilizados para realizar el antibiograma. Para el análisis de las demás variables (resistencia a oxacilina, patrones de resistencia, sitio anatómico y área hospitalaria de los aislamientos) se utilizó el programa estadístico Excel 2007.

RESULTADOS

De las 50 cepas de *S. aureus* analizadas, la mayoría provenían de muestras de heridas 76 % (38) y de las áreas de consulta externa 26 % (13), cirugía 24 % (12), urgencias 20 % (10) y pediatría 14 % (7) (Tablas 1 y 2). La distribución de los *S. aureus* resistentes a oxacilina por muestras clínicas y áreas hospitalarias en este estudio fue del 50 %, siendo mayor en heridas 30 % y las áreas de urgencias 14 %, cirugía 10 %, pediatría 10 % y consulta externa 8 % (Tablas 3 y 4).

Tabla 1. Frecuencia de aislamientos de *S. aureus* según el tipo de muestra clínica

Muestra clínica	n= (%)
Heridas	38 (76)
Secreción ocular	1 (2)
Secreción torácica	1 (2)
Secreción traqueal	1 (2)
Secreción de oído	1 (2)
Secreción de rodilla	1 (2)
Secreción de ombligo	1 (2)
Secreción de cuero cabelludo	1 (2)
Secreción submaxilar	1 (2)
Líquido pleural	1 (2)
Absceso	3 (2)
Total	n=50(100 %)

n: número de aislamientos; %: porcentaje

Tabla 2. Porcentaje de aislamientos de *S. aureus* en relación al área hospitalaria

Área hospitalaria	n= (%)
Consulta externa	13 (26)
Cirugía	12 (24)
Urgencia general	10 (20)
Pediatría	7 (14)
Infectología	2 (4)
Hospitalización adulto	3 (6)
UCI	2 (4)
Maternidad	1 (2)
Total	n=50 (100 %)

n: número de aislamientos; %: porcentaje

Tabla 3. Distribución de MRSA y MSSA según el tipo de muestra clínica

Muestra clínica	MRSA (%)	MSSA (%)
Heridas	15 (30)	23 (46)
Secreción ocular	1 (2)	0
Secreción torácica	1 (2)	0
Secreción de oído	1 (2)	0
Secreción traqueal	1 (2)	0
Secreción de rodilla	1 (2)	0
Secreción de ombligo	0	1 (2)
Secreción de cuero cabelludo	1 (2)	0
Secreción submaxilar	1 (2)	0
Líquido pleural	1 (2)	0
Absceso	2 (4)	1 (2)
Total	n=25 (50 %)	n=25 (50 %)

n: número de aislamientos; MRSA: *S. aureus* meticilino resistentes; MSSA: *S. aureus* meticilino sensibles.**Tabla 4. Distribución de MRSA Y MSSA por área hospitalaria**

Área hospitalaria	MRSA (%)	MSSA (%)
Consulta externa	4 (8)	9 (18)
Cirugía	5 (10)	7 (14)
Urgencia general	7 (14)	3 (6)
Pediatría	5 (10)	2 (4)
Infectología	1 (2)	1 (2)
Hospitalización adulto	1 (2)	2 (4)
UCI	1 (2)	1 (2)
Maternidad	1 (2)	0
Total	n=25 (50 %)	n=25 (50 %)

n: número de aislamientos; MRSA: *S. aureus* meticilino resistentes; MSSA: *S. aureus* meticilino sensibles.

Las cepas de *S. aureus* presentaron 12 patrones de resistencia antimicrobiana. El patrón 1 mostró el fenotipo de resistencia solo a penicilina y fue expresado por 21 cepas (42 %). Los patrones 2, 3 y 4 tuvieron resistencia a dos antimicrobianos. De estos, el patrón 4 con 9 cepas (18 %) evidenció resistencia a penicilina y oxacilina. Los patrones 5 al 12, exhibieron 3 o más perfiles de resistencia a diferentes antimicrobianos, incluyendo el fenotipo de resistencia a oxacilina. De los 50 *S. aureus* estudiados, solo 1 fue de fenotipo silvestre, con sensibilidad para los 8 antibióticos analizados (Tabla 5).

Tabla 5. Patrones de resistencia obtenidos en las cepas de *S. aureus*

Patrón	N	Antimicrobiano que expresa resistencia	n	%
1	1	P	21	42
2	2	P-TE	2	4
3	2	PO-CIP	1	2
4	2	P-OX	9	18
5	3	P-OX-TE	5	10
6	3	P-OX-CIP	1	2
7	4	P-OX-TE-GN	1	2
8	4	P-OX-TE-CIP	1	2
9	5	P-OX-TE-CC-E	5	10
10	5	P-OX-CIP-CC-E	1	2
11	6	P-OX-TE-CC-E-GN	1	2
12	7	P-OX-TE-CIP-CC-E-SXT	1	2
Total			49	98 %

P: penicilina, OX: oxacilina; TE: tetraciclina; CIP: ciprofloxacina, E: eritromicina; GN: gentamicina; SXT: trimetoprim/sulfa, CC: clindamicina, N: número de antimicrobianos; n: número de cepas; %: porcentaje

Al analizar el perfil de susceptibilidad del *S. aureus* a los antibióticos testados se pudo observar que la penicilina fue el antibiótico con mayor resistencia (98 %). Solo un *S. aureus* presentó sensibilidad a este antibiótico y al realizar la prueba de la Betalactamasa (cefina) para determinar la resistencia de tipo inducible a este antimicrobiano resultó negativa para este fenotipo. El segundo fenotipo de resistencia que predominó en este estudio fue para la oxacilina, con una frecuencia del 50 %. La tetraciclina presentó un patrón relativamente alto (30 % con CIM y 20 % con KB). En macrólidos y lincosamidas el fenotipo de resistencia fue 16 %. Al realizar la prueba del D-Test a todos los *S. aureus* que presentaron el fenotipo de resistencia a eritromicina y susceptible o intermedio a la clindamicina, no se encontró resistencia inducible a clindamicina. Se obtuvieron

patrones de resistencia relativamente bajos para ciprofloxacina (10 % CIM y 8 % KB), trimetoprin/sulfa (2 % CIM) y gentamicina (4 % CIM) (Tabla 6).

Al analizar el comportamiento del perfil de resistencia a la metilina de los 25 aislamientos de *S. aureus* que portaron este fenotipo, se pudo observar que las cepas 24, 25 y 49, presentaron disparidad cuando se tamizó con los métodos microdilución en caldo, difusión en agar (Kirby Bauer) y screening a oxacilina (Tabla 7). Como se puede observar, la cepa 24, mostró el fenotipo sensible a oxacilina cuando se utilizó microdilución en caldo (CIM). De igual manera, con el método anteriormente referenciado y a pesar que la cepa 25 fue catalogada como resistente a oxacilina, se reportó una señal de alarma (*), indicando que el valor documentado

Tabla 6. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *S. aureus* por Kirby Bauer (KB) y microdilución en caldo (CIM)

Antibióticos	Variables					
	S		I		R	
	KB (%)	CIM (%)	KB (%)	CIM (%)	KB (%)	CIM (%)
Eritromicina	39(78)	39(78)	5(10)	3(6)	6(12)	8(16)
Ciprofloxacina	42(84)	42(84)	4(8)	3(6)	4(8)	5(10)
Clindamicina	40(80)	41(82)	4(8)	1(2)	6(12)	8(16)
Trimetoprin/Sulfa	49(98)	49(98)	1(2)	0(0)	0(0)	1(2)
Tetraciclina	35(70)	33(66)	1(10)	2(4)	10(20)	15(30)
Penicilina	1(2)	1(2)	0(0)	0(0)	49(98)	49(98)
Gentamicina	48(96)	48(96)	2(4)	0(0)	0(0)	2(4)
Cefoxitin	25(50)	25(50)	0(0)	0(0)	25(50)	25(50)
Oxacilina	25(50)	25(50)	0(0)	0(0)	25(50)	25(50)

S: Sensibilidad; I: Intermedio; R: Resistente; KB: Kirby Bauer; CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

Tabla 7. Comportamiento del perfil de resistencia a metilina por los métodos microdilución en caldo, difusión en agar y screening a oxacilina

Cepa	Microdilución en caldo (CIM: µg/ml)		Antibiograma por difusión (Kirby Bauer: mm)		Screening a oxacilina (4 % de NaCl y 6 µg/ml de oxacilina)
	Cefoxitin	Oxacilina	Oxacilina	Cefoxitin	
24	≤ 4 µg/ml <i>mecA</i> : (-)	Resistente: > 2 µg/ml	R: 8	R: 7	Positivo
25	> 4 µg/ml <i>mecA</i> : (+)	R*: 1,0 µg/ml	R: 6	R: 6	Positivo
49	> 4 µg/ml <i>mecA</i> : (+)	Resistente: > 2 µg/ml	S: 16	S: 25	Negativo

* Valor por fuera de lo estipulado

no está dentro de los valores de resistencia estipulados para este antibiótico ($> 2 \mu\text{g/ml}$). A su vez, la cepa 49 en el antibiograma por microdilución en caldo, presentó el fenotipo de resistencia para cefoxitin y oxacilina y sensibilidad con Kirby Bauer y el screening a oxacilina fue negativo.

La Tabla 8 muestra el análisis estadístico para determinar la asociación entre la variable predictiva (antimicrobiano) y la de desenlace (Sensibilidad, Intermedia y Resistencia). Se calculó para cada una de estas variables la Media (\bar{X}), Desviación estándar (DE) y su Significancia estadística (p). Al extrapolar y graficar los resultados obtenidos en esta tabla en la Figura 1 y teniendo en cuenta que el nivel de significancia del estudio fue de 0,05 y el límite de la zona de aceptación de 1,96, se puede determinar que la variable de Sensibilidad ($p= 0,03$), Intermedia

($p= 0,75$) y Resistencia ($p= 0,29$) para los dos métodos, arrojaron resultados confiables, demostrando que ambos presentan un riesgo bajo de error ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

En este trabajo los aislamientos de *S. aureus* a partir de muestras de heridas fue del 76 %. Múltiples estudios han documentado un aumento significativo en el número de aislados procedentes de heridas. Cuevas reporta 52,4 % (9); Navascués, 46,15 % (10); Álvarez, 51,7 % (11); Morales, 46 % (12); Bonino, 38 % (13) y Bermejo, 56,5 % (14). Al analizar la frecuencia de aislamientos del *S. aureus* por áreas hospitalarias, se pudo observar que el área de consulta externa fue la sección en donde se obtuvo un mayor porcentaje, con frecuencia de 26 %, resultados concordantes con los trabajos de Lizarazu (15) y Chamero (16), quienes documentaron aislamientos en consulta externa, de 64,2 % y 47,3 % respectivamente. La presencia de este patógeno en esta área, probablemente se debe a que el personal de salud intrahospitalario colonizado sirve como reservorio (17), aumentando así la prevalencia de este patógeno en personas no hospitalizadas.

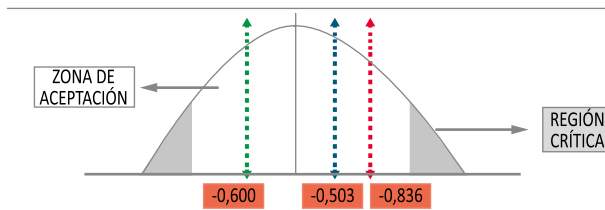
En esta investigación, los *S. aureus* con resistencia a la metilina se aislaron en mayor proporción de los servicios de urgencias (14 %), cifras muy inferiores a las reportadas por Norton en un estudio realizado en la Orinoquia colombiana, quien encontró que la segunda área hospitalaria de donde se aisló esta bacteria fue la de urgencias con 49,8 % (1). La mayor frecuencia de aislamientos de MRSA tanto en el área de urgencias como en las muestras de heridas de partes blandas podría explicarse porque las infecciones de pacientes no hospitalizados, por este patógeno, constituyen un importante motivo

Tabla 8. Análisis estadístico del uso de los métodos de difusión Kirby Bauer (KB) y de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Dato Estadístico	Métodos					
	S		I		R	
	KB	CIM	KB	CIM	KB	CIM
\bar{X}	34,9	34,7	2,6	1,2	12,5	14,2
DE	15,7	15,8	2,13	1,35	16,7	16,2
p	0,035		0,75		0,29	
Media: (\bar{X})	Desviación estándar: (DE)			Significancia estadística: (p)		

S: Sensibilidad; I: Intermedia R: Resistente; KB: Kirby Bauer; CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

Figura 1. Análisis estadístico según el tipo de estudio. Distribución de dos medias muestrales



Zona de aceptación: demarcada de 0 a 1,96

Región crítica: rangos mayores de 1,96

Línea verde: variable de resistencia

Línea azul: variable de sensibilidad

Línea roja: variable intermedia

Fuente: Elaboración propia

de consulta en este servicio (14), al cual pueden acudir casos con un amplio espectro de severidad, destacándose los asociados a neumonía necrotizante, empiema, sepsis, bacteremia, piomiositis, osteomielitis, fascitis necrotizante, émbolos sépticos y eventualmente la muerte (18).

La frecuencia de aislamientos de este MRSA a partir de herida quirúrgica obtenida en nuestro estudio (30 %), concuerda con otros (19, 20, 21) que documentan prevalencias de 55 %, 29 % y 42,7 % respectivamente. Esta frecuencia podría deberse al tipo de cirugía practicada y a la ausencia del mecanismo de barrera que ofrece la piel con la consecuente colonización e infección por este patógeno (21, 22).

En los últimos años se ha documentado aumento en el patrón de resistencia a meticilina en *S. aureus*. El elemento central de la resistencia a meticilina es la adquisición del gen *mecA*, integrado en el cromosoma bacteriano. Este gen codifica para una proteína de unión a penicilina (PBP) denominada PBP2A, la cual presenta baja afinidad para los antibióticos β -lactámicos (23). Además, el patógeno integra plásmidos y transposones que le confieren resistencia a antibióticos no β -lactámicos como eritromicina, tetraciclina, kanamicina y lincosamidas (24). La prevalencia de MRSA obtenida en este trabajo fue de 50 %, presentando similitud con varios estudios a nivel mundial, aunque existen diferencias entre países e instituciones como lo demostraron Antunes (25), García (26), Adnan (27), Tamariz (28), Amaya (29) y Coignard (30), quienes documentaron resistencia a este antibiótico con frecuencias de 44 %, 45 %, 51 %, 58 %, 64 % y 80,5 %, respectivamente. De igual manera, las mayores prevalencias de *S. aureus* meticilino resistentes, han sido notificadas en países desarrollados, especialmente en la región del oeste del Pacífico, con porcentajes que varían

desde 23,6 % en Australia a más del 70 % en Japón y Hong Kong, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como en infecciones nosocomiales. En Europa las prevalencias varían desde ≤ 2 % en Suiza a 54,4 % en Portugal, mientras en Canadá es 5,7 % y Estados Unidos 34,2%. Los países de América Latina con mayor prevalencia de MRSA son Brasil 33,7 %, Argentina 42,7 % y Chile 46,3 % (31).

La frecuencia del fenotipo de resistencia a la penicilina encontrado en esta investigación (98 %), concuerda con la documentada a nivel mundial para este antibiótico (32, 33, 34, 35, 36, 37), documentan la cual ha sido reportada en 100 %, 98 %, 97 %, 95 %, 97 % y 100 %, respectivamente. En la actualidad todos los aislados de *S. aureus* de origen hospitalario y más de 85 % de los de origen comunitario son resistentes a la penicilina. Esto se debe a la adquisición de genes que codifican enzimas que inactivan la penicilina e impiden al agente antibacteriano bloquear la síntesis de la pared celular, al no unirse a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) que aceleran el entrecruzamiento de los componentes de la pared (16).

En esta investigación *S. aureus* presentó un fenotipo de resistencia moderadamente elevado para tetraciclina (20 % Kirby Bauer y 30 % microdilución caldo), eritromicina (12 % Kirby Bauer y 16 % microdilución caldo), clindamicina (12 % Kirby Bauer y 16 % microdilución caldo) y ciprofloxacina (8 % Kirby Bauer y 10 % microdilución caldo), por lo que habría que considerar el uso de otros agentes antimicrobianos más costosos y de uso hospitalario (38). Estos patrones de resistencia limitan las opciones terapéuticas contra las infecciones del MRSA (23). Por otro lado, debe limitarse el uso empírico de estos antimicrobianos (39, 40, 41).

Al comparar los resultados obtenidos con los méto-

dos de Kirby Bauer y microdilución en caldo (CIM) (Tabla 6), se pudo observar que el fenotipo de resistencia para la mayoría de los antibióticos analizados, con excepción de penicilina y oxacilina, fue ligeramente más frecuente, cuando se evaluaron por microdilución en caldo. Estas diferencias probablemente son debidas a que este último método, proporciona información cuantitativa, puede realizarse de forma automatizada y semi-automatizada brindando la oportunidad de hacer identificaciones más precisas amparándose en programas computarizados que permiten elaborar información muy específica acerca de la interpretación de las pruebas, costos, dosis y detalles sobre pruebas o antibióticos adicionales (42); además, no se ve afectado por el sinnúmero de variables del método de Kirby Bauer (concentración del inóculo, medio de cultivo, grosor del medio de cultivo, tiempo y temperatura de incubación), que de no ser tenidas en cuenta, podrían inhibir el crecimiento de la población de *Staphylococcus aureus* heterorresistentes, que necesitan de estas condiciones para que expresen el fenotipo de resistencia, con las consecuentes limitaciones de sensibilidad y especificidad (38). Sumado a lo anterior, el antibiograma por difusión es una prueba manual cualitativa, subjetiva en la mayoría de los casos (salvo cuando se lee con el equipo Autoassay Biomic), y dispendiosa cuando se realiza en grandes volúmenes, ya que el operador debe realizar la siembra del inóculo y la distribución de los antibióticos de forma manual, lo que requiere mayor tiempo tanto en su realización como para la lectura de los resultados (43).

En esta investigación se procesaron tres antibiogramas por difusión (Kirby Bauer) al día y se tuvieron en cuenta todas las variables referenciadas anteriormente para lograr detectar *in vitro* el fenotipo de resistencia a meticilina en *S. aureus*, logrando así consistencia con los resultados obtenidos en el antibiograma de microdilución en caldo.

CONCLUSIONES

S. aureus presentó un alto porcentaje de resistencia a penicilina y meticilina. Las cepas metilino resistentes exhibieron un fenotipo de multirresistencia a tetraciclina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, trimetoprin/sulfa y gentamicina. No se encontró ningún estafilococo con el fenotipo de resistencia inducible a penicilina ni clindamicina.

S. aureus metilino resistente se aisló en mayor proporción a partir de muestras de heridas y de las áreas de consulta externa y cirugía. Estos hallazgos unidos a su alta prevalencia de la resistencia a la meticilina, sugieren la importancia de implementar una mayor vigilancia epidemiológica, para monitorear la prevalencia de MRSA nosocomiales y comunitarios en nuestro medio y sus fenotipos de multirresistencia, dadas las implicaciones clínicas que acarrea este patógeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez N, Pavas N, Rodríguez E. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infect. [Serie en Internet]. 2010 Sep [citado 9 Jul 2013]; 14(3):167-73. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922010000300003&lng=en
2. Robert C, Moellering Jr. MRSA: the first half century. J. Antimicrob. Chemother. 2012; 67(1):4-11.
3. Moreillon P, Que Y, Glauser M. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6ª ed. Philadelphia: Churchill-Livingston; 2005.

4. López MJ. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en la comunidad: la emergencia de un patógeno. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2011; 71(6).
5. Douglas S. The direct medical costs of health-care-associated infections in us hospitals and the benefits of prevention. Disponible en: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf
6. SARM en entornos médicos. [página de Internet]. Atlanta: CDC. 2007; [actualizado 23 Sep 2012; citado 5 Oct 2012]. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/sarmenfermedad.html>. Acceso 12 de noviembre 2012.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standard for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational Supplement. January 2013. M100-S23; 30(1):61-73.
8. Cercenado E, Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos Gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(8):541-53.
9. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26(5):269-77.
10. Navascués A, García-Irure JJ, Guillén F. Situación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital de Navarra (2000-2002). Anales Sis San Navarra [serie en Internet]. 2004 Abr [citado 26 Feb 2013]; 27(1): [aprox 4 páginas]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000100003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272004000100003>
11. Álvarez E, Espino M, Contreras R. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* procedentes de la comunidad Revista CENIC. Ciencias Biológicas [Serie en Internet]. 2008 Ene [citado 25 Feb 2013]; 1(2):[aprox 6 páginas]. Disponible en: <http://redalyc.org/articulo.oa?id=181223609005>
12. Morales G, Yaneth M, Katuska M. Caracterización de la resistencia *in vitro* a diferentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus* spp. en una institución hospitalaria de la ciudad de Valledupar entre enero y julio de 2009. Rev. Cienc. Salud. 2012; 10(2):169-77.
13. Bonino A, Broggi A, Gnesetti A, Pujadas M. Infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido en la comunidad: análisis de la población pediátrica asistida en el Hospital Policial de Uruguay, 2004. Arch Pediatr Urug. 2007; 78(1):41-7.
14. Bermejo V, Cahn P, Duarte A, Elbert G, Erbin M, Spadaccini L. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios. Rev. Medicina. 2012; 72(4):283-6.
15. Lizarazu M, Mollinedo M, Núñez C, Ortega C, Parra D. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* coagulasa positiva en estetoscopios, linternas y tensiómetros. Rev. Científica. 2009; 7(1):20-2.
16. Chamero S, Farias T, Flores M, Ortega S, Reyes I. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Cienfuegos. Rev. Electrónica Portales Médicos; 2010.
17. Danitz CP, Francisco PP. Prevalencia de portadores nasales asintomáticos de *Staphylococcus aureus* metilino-resistente y su relación con factores de riesgo y protectores en el personal de salud del Hospital General

- de las Fuerzas Armadas. *Rev Mex Patol Clin*. 2010; 57(4):196-204.
18. García C. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Acta Méd*. 2011; 28(3).
 19. Wilson M, Otth M, Medina G, Otth L, Fernández H, Arce M, et al. Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia. *Rev Méd Chile*. 2007; 135(4):596-601.
 20. Castellano M, Ginestre M, González A, Perozo R, Rincón G, Vivas, M. Tipificación molecular y fenotípica de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) en un hospital universitario. *Rev Chil Infect*. 2009; 26(1):39-48.
 21. Almeida E, Da costa A, Gir E, Pimenta F, Vanzato I. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* na saliva de trabalhadores de saúde. *Rev. Colombia Médica*. 2011; 42(2):Supl 1:10-16.
 22. López D, Hernández M, Saldívar T, Sotolongo T, Valdés O, et al. Infección de herida quirúrgica. Aspectos epidemiológicos. *Revista Cubana Médica Militar*. 2007; 36(2).
 23. Velázquez ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente. *Salud pública Méx* [serie en Internet]. 2005 Oct [citado 01 agosto 2013]; 47(5): [aprox 7 páginas]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000500009&lng=es
 24. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera* [serie en Internet]. 2010 Jun [citado 01 agosto 2013]; 38(1): [aprox 12 páginas]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003&lng=es
 25. Antunes W, Costa M, Motta C, Pinto M, Souza J, Souza V. Prevalência de *staphylococcus aureus* meticilinaresistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologigeral em Manaus-Amazonas. *Rev*. 2009; 38(2):83-92.
 26. García O, Montoya J. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* en los hemocultivos tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de Adultos del Hospital Universitario San Jorge de Pereira. 2012 Tesis de posgrado. Disponible en: <http://recursosbiblioteca.utp.edu.co/tesisd/textoyanexos/579353G216.pdf>
 27. Adnan H, Boubaker B, Han X, Hiramatsu K, Ito T, Jemili B, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant Panton-valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* clones disseminating in Tunisian hospitals and in the community. *Rev. BMC Microbiology*. 2013; 13(2):2-8.
 28. Tamariz J, Agapito A, Horna G, Tapia E, Vicente W, Rito M, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered*. 2010; 21(1):1-8.
 29. Amaya, N. Resistencia bacteriana en unidad de cuidados intensivos adultos de la Clínica Medilaser, Neiva-Colombia, entre enero y diciembre de 2008. *Rev. Facultad de Salud-RFS*. 2009; 1(2):31-7.
 30. Coignard B, Rahib D. Infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans les établissements de santé, France, 2005-2008 Analyse épidémiologique des données transmises dans le cadre des bilans standardisés des activités de lutte contre les infections nosocomiales. *Rev. Maladies infectieuses. Institut de Veille Sanitaire*. 2009;1(1):40-5.

31. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. Revista Argentina de Microbiología. 2010; 42:199-202.
32. Alvarez JA, Ramirez AJ, Mojica-Larrea M, Huerta JR, Guerrero JD, Rolon AL, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a general hospital: epidemiological overview between 2000-2007. Rev Invest Clin. 2009; 61:98-103.
33. Díaz M, Gastelbondo B, Muñoz A, Tovar C, Vargas Y. Vigilancia Epidemiológica de la Resistencia Bacteriana en Instituciones Hospitalarias de la ciudad de Montería, octubre 2008-marzo 2009. Revista médica. 2009; 8(2):1-5.
34. González M, González, L, Juárez I, Nadal L. Frecuencia de colonización de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un grupo de niños en edad escolar. Revista de enfermedades infecciosas de pediatría. 2007; 2(80):87-91.
35. Melzer M, Eykyn S, Gransden W, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. Clin. Infect. Dis. 2003; 37(11):1453-60.
36. Guzmán Lista MC, Lozada Oca RA. Detección de *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes aislados de pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Rev. Soc. Ven. Microbiol. [serie en Internet]. 2007 [citado 04 agosto 2013]; 27(1): [aprox 15 páginas]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562007000100009&lng=es
37. Gonzales L, Morffi T, Nadal L, Vallin C, Contreras R, Raura G. Estado de la resistencia a meticiina en el género *Staphylococcus* spp y detección de Enterococcus spp vancomicina resistentes en hospitales de Cuba. En: Rev Cubana Farm. 2005; 39:1-2.
38. Sandra L, Piña E, Paz A, Torres E. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, octubre 2012; 32(3):88-94.
39. Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A Review. Pharmacotherapy. 2005; 25(8):74-85.
40. Kaplan SL. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005; 24(6):457-8.
41. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. NEJM. 2006; 666-4.
42. Liu C, Chambers H. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. Antimicrob Ag Chemother. 2003; 47(10):3040-5.
43. Crespo M. La resistencia bacteriana: ¿estamos preparados para detectarla? Asociación Colombiana de Infectología. 2005; 9(1):31-45.