

Frecuencia y resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus*

Frequency and antimicrobial resistance in *Staphylococcus*

Castellano G, Maribel¹; Perozo M, Armindo²; Leal A, Juliette¹; Maldonado M, Carla¹.

Cátedra de Bacteriología General. Departamento de Microbiología. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia.

Cátedra de Práctica Profesional de Bacteriología. Escuela de Bioanálisis. LUZ. Centro de Referencia Bacteriológica–Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM).
Autor de correspondencia: mjcastellanog@gmail.com

Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo establecer la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de estafilococos y determinar la resistencia antimicrobiana de las cepas aisladas. Se realizó un estudio retrospectivo, en cepas aisladas en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, durante el período enero 2011 – diciembre 2015. Se obtuvo un porcentaje de aislamiento para *S. aureus* del 61,36% y 38,64% para coagulasa negativa, observándose mayor frecuencia de aislamiento en el área de hospitalización para ambos grupos de microorganismos. Las muestras de piel y tejidos blandos representaron las principales fuentes de aislamiento para *S. aureus*; mientras que para el grupo coagulasa negativa, fueron las muestras de sangre. Todas las cepas fueron sensibles a los glicopéptidos. La resistencia para los b-lactámicos fue acentuada para ambos grupos bacterianos, mostrando variabilidad para macrólidos y lincosamidas y para los restantes antibióticos probados, se encontraron bajos porcentajes de resistencia. Los resultados demuestran que *S. aureus* es la especie más frecuente del género; seguida de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* entre coagulasa negativa. Ambos grupos de microorganismos expresan fenotipos de resistencia a penicilina y eritromicina, sensibilidad a vancomicina y teicoplanina y susceptibilidad variable al resto de antibióticos evaluados.

Palabras clave: *Staphylococcus*; *S. aureus*; resistencia bacteriana a antibióticos.

Abstract

The objective of the present investigation was to establish the frequency of isolation of the different species of staphylococci and to determine the antimicrobial resistance of the isolated strains. A retrospective study was carried out in isolated strains at the Bacteriological Reference Center of the Autonomous Service of the University Hospital of Maracaibo during the period January 2011 to December 2015. A percentage of isolation was obtained for *S. aureus* of 61.36% and 38,64% for coagulase negative, showing a higher frequency of isolation in the hospitalization area for both groups of microorganisms. Skin and soft tissue samples represented the main sources of isolation for *S. aureus*; while for the coagulase negative group, they were blood samples. All strains were sensitive to glycopeptides. Resistance for β -lactams was accentuated for both bacterial groups, showing variability for macrolides and lincosamides and for the remaining antibiotics tested, low percentages of resistance were found. The results show that *S. aureus* is the most frequent species of the genus; followed by *S. epidermidis* and *S. haemolyticus*, among coagulase negative. Both groups of microorganism express phenotypes of resistance to penicillin and erythromycin, sensitivity to vancomycin and teicoplanin and variable susceptibility to the rest of evaluated antibiotics.

Keywords: *Staphylococcus*; *S. aureus*; drug resistance bacterial

Introducción

El género *Staphylococcus* se divide en dos grupos, con base en la presencia o no de la enzima coagulasa, clasificándose como estafilococos coagulasa positiva y negativa, respectivamente. Entre los coagulasa positiva, la especie de mayor interés clínico es *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y los que no producen esta enzima se clasifican, en conjunto, como *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) (1).

Los estafilococos son una de las principales causas de infecciones en humanos, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. Estos microorganismos son responsables, principalmente, de infecciones de piel y partes blandas, bacteriemia, endocarditis y neumonía; pero además producen un creciente número de infecciones relacionadas con la utilización de diferentes tipos de catéteres, prótesis articulares y vasculares y otros dispositivos médicos. Asimismo, los estafilococos poseen una extraordinaria capacidad para desarrollar resistencia a los antimicrobianos (2).

La resistencia antibiótica es un factor que repercute en la evolución del paciente y en el consumo de recursos dentro de las unidades médicas. En la aparición y difusión de resistencia a los antibióticos confluyen dos

factores fundamentales: las medidas de control de la infección y la presión selectiva de los antimicrobianos (3).

Históricamente, los antibióticos β -lactámicos han presentado buena actividad frente a los estafilococos, convirtiéndose en los agentes de primera elección para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos; sin embargo, con la presión selectiva ejercida por el uso de estos antibióticos, se empezó a reflejar muy temprano, la aparición de resistencia en especies de estafilococos, seguida por la resistencia a otras clases de antibióticos (4).

La preocupación actualmente consiste en el incremento de cepas de *S. aureus* resistente a meticilina, conocidas con el acrónimo SARM, aunado al desarrollo de resistencia a otros antibióticos que se consideraban una alternativa, como eritromicina, tetraciclina, aminoglucósidos, quinolonas y cloranfenicol. SARM es un patógeno prevalente en la mayor parte de los hospitales del mundo; no obstante, en los últimos años, se ha detectado un aumento de las infecciones comunitarias por este microorganismo (5).

Como consecuencia de la múltiple resistencia a los antibióticos, el tratamiento de

elección son los glicopéptidos; ahora bien, el reporte de infecciones causadas por cepas de *S. aureus* y SCN con sensibilidad disminuida o con resistencia a glicopéptidos y la variación en los patrones de resistencia a otros antibióticos, son algunos de los factores preocupantes en cuanto al control y tratamiento de la infección por estafilococos (6-7).

En este contexto, para determinar la realidad global de la infección estafilocócica a nivel local, se ha llevado a cabo este estudio encaminado a conocer la frecuencia de aislamiento de especies de estafilococos y la resistencia a los antibióticos de las cepas aisladas en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (CRB-SAHUM).

Material y Método

Tipo y diseño de la investigación: la investigación es de tipo descriptiva, observacional, transversal, de campo y retrospectiva (8).

Población y muestra: la población y muestra para la presente investigación estuvieron representadas por 7.089 cepas de estafilococos aisladas entre enero de 2011 y diciembre 2015 en cultivos de rutina de pacientes atendidos en el CRB-SAHUM, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

Aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: las cepas fueron aisladas siguiendo la metodología convencional para el cultivo de muestras clínicas. De las colonias sospechosas de *Staphylococcus*, se realizó un frotis coloreado con Gram donde se observaron cocos Gram positivos dispuestos en racimos. Además, se efectuaron pruebas manuales como catalasa y coagulasa. Para la identificación de especie de estafilococo se utilizó el sistema automatizado VITEK® (BioMérieux), empleando tarjetas GPI (por sus siglas en inglés, Gram Positive Identification).

Se realizó el antibiograma por el método de difusión en agar (Kirby & Bauer), siguiendo

la normativa vigente del Instituto para la Estandarización de Laboratorios Clínicos (CLSI) (9). Los antibióticos evaluados fueron: penicilina, oxacilina (cefotitina), eritromicina, clindamicina, amikacina, gentamicina, rifampicina, ciprofloxacina, tetraciclina, cotrimoxazol, cloranfenicol y teicoplanina.

La susceptibilidad a vancomicina se determinó mediante el método de dilución, utilizando las tarjetas GPS-112 (Gram positive susceptibility) en el sistema automatizado VITEK®. Se determinó igualmente, la CIM₅₀, CIM₉₀ y rango de la concentración inhibitoria mínima.

Para el control de calidad de las pruebas de susceptibilidad, se utilizaron las cepas: *S. aureus* ATCC 25923, sensible a oxacilina y *S. aureus* ATCC 4330, resistente a oxacilina.

Técnica de recolección de datos: para el registro de la información, se utilizó el programa WHONET™, versión 5,6 (World Health Organization). Se incluyeron todas las cepas de estafilococos aisladas durante el periodo de estudio, independientemente de su procedencia biológica y paciente de origen.

Aspectos bioéticos: debido a la naturaleza del estudio no se requirió el consentimiento escrito de los pacientes; ya que los aislamientos corresponden a muestras obtenidas durante el manejo clínico estándar de los pacientes y no se tomaron muestras exclusivamente para los fines del estudio. Se contó con la aprobación del comité de ética del hospital para llevar a efecto el estudio. La identificación de los pacientes se mantuvo confidencial.

Técnica de análisis estadístico: el análisis estadístico se realizó utilizando el paquete IBM® SPSS® Statistics 20 (SPSS INC, Chicago, IL, USA). Para verificar la asociación entre las variables estudiadas (grupo de estafilococo: *S. aureus* y SCN, tipo de muestra, servicio de hospitalización del paciente y resistencia antimicrobiana), se elaboraron tablas de contingencia (2x2). A continuación, se aplicó la prueba estadística de chi cuadrado (empleando la corrección de continuidad de Yates) o la prueba exacta de Fischer, según

fuera necesario. Adicionalmente, la prueba U de Mann-Whitney permitió comparar los porcentajes de resistencia de ambos grupos de microorganismos a los antibióticos por año. Se utilizó un nivel de significancia de 5% ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Durante el periodo de estudio, se aislaron 7.089 cepas del género *Staphylococcus*; de

las cuales 4.350 (61,36%) fueron identificadas como *S. aureus* y las 2.739 (38,64%) restantes fueron agrupadas como SCN.

La tabla 1 muestra los aislamientos de estafilococos por especie, observándose que la especie predominante fue *S. aureus* (61,36%), seguida de *S. epidermidis* (16,34%), *S. haemolyticus* (6,91%) y *S. hominis* subsp. *hominis* (6,31%).

Tabla 1. *Staphylococcus*. Distribución de especies. CRB-SAHUM. Maracaibo 2011-2015 (n=7.089)

Especie	Número de cepas	Porcentaje
<i>S. aureus</i>	4.350	61,36
<i>S. epidermidis</i>	1158	16,34
<i>S. haemolyticus</i>	490	6,91
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	447	6,31
SCN	404	5,70
<i>S. capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	71	1,00
<i>S. warneri</i>	49	0,69
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealyticus</i>	26	0,36
<i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>saprophyticus</i>	23	0,32
<i>S. simulans</i>	21	0,29
<i>S. sciuri</i> subsp. <i>sciuri</i>	14	0,23
<i>S. intermedius</i>	9	0,13
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	5	0,07
<i>S. auricularis</i>	5	0,07
<i>S. xylosus</i>	5	0,07
<i>S. lentus</i>	5	0,07
<i>S. lugdunensis</i>	4	0,06
<i>S. klossii</i>	2	0,03
<i>S. schleferi</i> subsp. <i>schleferi</i>	1	0,01
TOTAL	7.089	100,00

En la tabla 2 se establece la distribución de *Staphylococcus* por tipo de muestra, evidenciándose que para *S. aureus*, las muestras provenientes de piel y tejidos blandos constituyen la fuente de aislamiento más frecuente (73,26%); mientras que, los SCN fueron recuperados

principalmente a partir de sangre (74,88%). El análisis estadístico evidenció que existe relación significativa entre el grupo de estafilococo y el tipo de muestra del cual provenía el aislamiento ($p < 0,05$).

Tabla 2. *Staphylococcus*. Distribución por tipo de muestra CRB-SAHUM.

Maracaibo 2011 – 2015 (n=7.089)

Tipo de Muestra	S. aureus (n=4.350)		SCN (n=2.739)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Catéter	149	3,43	301	10,99
Sangre	414	9,52	2.051	74,88
Líquidos estériles*	95	2,18	139	5,07
Orina	39	0,90	36	1,32
Piel y tejidos blandos	3.187	73,26	211	7,70
Exudado nasal	404	9,29	-	-
Exudado faríngeo	10	0,23	-	-
Espuito	25	0,57	1	0,04
Ambiente	27	0,62	-	-
TOTAL	4.350	100,00	2.739	100,00

*Líquidos estériles: Líquido céfalo raquídeo, sinovial, pleural y abdominal.

En la tabla 3 se presenta la distribución de las cepas de *Staphylococcus* según los servicios de atención médica al paciente, advirtiéndose que ambos grupos de microorganismos fueron aislados principalmente de pacientes hospitalizados, tanto adultos como pediátricos,

y, en menor proporción de las áreas de atención ambulatoria y las unidades de cuidados intensivos. Se demostró que existe asociación estadísticamente significativa entre el grupo de estafilococo y el servicio de atención médica ($p < 0,05$).

Tabla 3. *Staphylococcus*. Distribución según servicio de atención al paciente CRB-SAHUM. Maracaibo 2011 – 2015 (n=7.089)

Servicio de Atención al Paciente	S. aureus (n=4.350)		SCN (n=2.739)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Hospitalización Adultosa	1.980	45,52	825	30,12
Hospitalización Pediátríab	758	17,43	619	22,60
Ambulatorio Adultosc	699	16,07	206	7,52
Ambulatorio Pediátrícod	478	10,98	534	19,50
UCI Adultose	246	5,66	372	13,58
UCI Pediátríaf	166	3,82	181	6,61
Otros Centros	5	0,11	-	-
Desconocido	18	0,41	2	0,07
TOTAL	4.350	100,00	2.739	100,00

Hospitalización adultos (cirugía, medicina interna, trauma, nefrología, neumonología, urología, oncología, oftalmología, otorrinolaringología, maternidad, gastroenterología, hematología, infectología, pabellón, cardiología, reumatología, neurología y ginecología).

Hospitalización Pediatría (todos los servicios de pediatría, neonatología, Fundación Innocens Hogar para la vida).

Ambulatorios Adultos (emergencia de adultos, consulta externa, epidemiología, nutrición y dietética, odontología, dermatología).

Ambulatorio Pediátrico (emergencia pediátrica).

UCIA: Unidad de cuidados intensivos para adultos

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátrica

La tabla 4 compara la resistencia antimicrobiana de las cepas de estafilococos

aisladas durante el periodo de estudio, revelándose que las especies de SCN fueron, en general, más resistentes que *S. aureus*. Es evidente que para *S. aureus*, la resistencia fue más frecuente a los β -lactámicos (penicilina y oxacilina), seguida de eritromicina, gentamicina, tetraciclina y ciprofloxacina; mientras que para el grupo de SCN, se encontró un mayor número de cepas resistentes a los β -lactámicos, seguidas de eritromicina, ciprofloxacina, clindamicina y cotrimoxazol. Todas las cepas presentaron una baja o moderada resistencia a amikacina, rifampicina y cloranfenicol, con valores comprendidos entre 1,52% y 20,08%. La totalidad de cepas de estafilococos probadas se mostró completamente sensible a vancomicina y teicoplanina. En el caso de *S. aureus*, el rango de CIM a vancomicina fue de 0,5 a 2mg/ml, con una CIM₅₀ de 1mg/ml y una CIM₉₀ de 2mg/ml y para los SCN, el rango de CIM a vancomicina fue de 1mg/ml a 2mg/ml, con una CIM₅₀ de 1mg/ml y una CIM₉₀ de 2mg/ml. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grupo de estafilococo y la resistencia a cada antimicrobiano probado ($p < 0,05$).

Tabla 4. *Staphylococcus*. Resistencia antimicrobiana. CRB-SAHUM. Maracaibo 2011 – 2015 (n=7.089)

Antibiótico	<i>S. aureus</i> (n=4.350)		SCN (n=2.739)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Penicilina	4.219	96,99	2.710	98,94
Oxacilina	3.231	74,28	2.473	90,29
Amikacina	782	17,98	550	20,08
Gentamicina	1.093	25,13	1.369	49,98
Rifampicina	122	2,80	388	14,17
Ciprofloxacina	935	21,49	1.469	53,63
Cotrimoxazol	160	3,68	1.386	50,60
Clindamicina	1.124	25,84	1.406	51,33
Eritromicina	2.473	56,85	2.110	77,04
Cloranfenicol	66	1,52	272	9,93
Tetraciclina	1.023	23,52	1.023	37,35
Vancomicina	-	-	-	-
Teicoplanina	-	-	-	-

La tabla 5 revela la resistencia antimicrobiana de *S. aureus* por año de estudio, encontrándose 97,57% como porcentaje máximo de resistencia a penicilina (2.011), seguido de 77,83% para oxacilina (2.013); 66,67% para clindamicina (2.015); 53,99% para eritromicina (2.103) y 29,41% para el resto de los antibióticos evaluados, a excepción de los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) para los cuales no se observó la aparición de resistencia. Por su parte, para los SCN, la resistencia antimicrobiana por año se comunica en la tabla 6, obteniéndose hasta un 100% de cepas resistentes a penicilina

(2.015); 97,66% de resistencia a oxacilina (2.011); 84,11% de resistencia a eritromicina (2.011) y 65,90% de resistencia a cotrimoxazol (2.013). Para el resto de los antibióticos probados (sin incluir los glicopéptidos), el máximo de resistencia encontrada fue de 58,30% para gentamicina (2.012). No se observó resistencia a los glicopéptidos entre las cepas de este grupo. Cabe destacar que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de estafilococos entre 2011 y 2015 ($p > 0,05$).

Tabla 5. *S. aureus*. Resistencia antimicrobiana por año. CRB-SAHUM. Maracaibo 2011 – 2015 (n=4.350)

Antibiótico	2011 n=370		2012 n=1.040		2013 n=1.326		2014 n=1.143		2015 n=471	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Penicilina	361	97,57	1.000	96,15	1.287	97,10	1.113	97,38	458	97,24
Oxacilina	277	74,86	763	73,37	1.032	77,83	829	72,53	330	70,06
Amikacina	51	13,78	154	14,81	285	21,49	207	18,11	85	18,05
Gentamicina	81	21,89	v	17,12	390	29,41	330	28,87	114	24,20
Rifampicina	15	4,05	41	3,94	34	2,56	25	2,19	7	1,49
Ciprofloxacina	71	19,19	213	20,48	322	24,28	235	20,56	94	19,96
Cotrimoxazol	23	6,22	40	3,85	40	3,02	35	3,06	22	4,67
Clindamicina	76	20,54	254	24,42	472	35,60	487	42,61	314	66,67
Eritromicina	180	48,64	542	52,11	716	53,99	440	38,49	232	49,26
Cloranfenicol	15	4,05	43	4,13	8	0,60	-	-	-	-
Tetraciclina	101	27,30	292	28,08	230	17,35	300	26,25	100	21,23
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teicoplanina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 6. SCN. Resistencia antimicrobiana por año. CRB-SAHUM. Maracaibo 2011 – 2015 (n=2.739)

Antibiótico	2011 n=214		2012 n=693		2013 n=915		2014 n=628		2015 n=289	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Penicilina	209	97,66	683	98,56	901	98,47	628	100,00	289	100,00
Oxacilina	209	97,66	610	88,02	829	90,60	573	91,24	252	87,20
Amikacina	46	21,50	186	26,84	208	22,73	74	11,78	36	12,46
Gentamicina	88	41,12	404	58,30	560	61,20	173	27,55	144	49,83
Rifampicina	33	15,42	90	12,99	124	2,15	100	15,92	41	14,19
Ciprofloxacina	74	34,58	396	57,14	554	60,55	264	42,04	181	62,63
Cotrimoxazol	133	62,15	408	58,87	603	65,90	105	16,72	137	47,40
Clindamicina	90	42,06	343	49,49	447	48,85	446	13,65	80	27,68
Eritromicina	180	84,11	542	78,21	716	78,25	440	70,06	205	12,69
Cloranfenicol	30	14,02	112	16,16	130	14,21	-	-	-	-
Tetraciclina	57	26,64	130	18,76	229	25,03	150	23,89	70	24,22
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teicoplanina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

De las 17 especies coagulasa negativa identificadas y el grupo de cepas reportadas simplemente como SCN, casi todas las cepas se mostraron multi-resistentes (MDR, expresaron resistencia a 3 o más familias de antibióticos), a

excepción de los aislamientos de *S. auricularis* y *S. klossii* que expresaron resistencia a 2 grupos de antibióticos y *S. schleferi* subsp. *schleferi* que fue resistente sólo a penicilina G (Tabla 7).

Tabla 7. SCN. Porcentaje de resistencia antimicrobiana por especie. CRB-SAHUM. Maracaibo 2011 – 2015 (n=2.739)

Especie	Antibiótico										
	Penicilina G	Oxacilina	Amikacina	Gentamicina	Rifampicina	Ciprofloxacina	Cotrimoxazol	Clindamicina	Eritromicina	Cloranfenicol	Tetraciclina
<i>S. epidermidis</i>	99,80	88,80	35,30	58,90	23,50	50,40	60,00	50,00	78,10	19,90	20,00
<i>S. haemolyticus</i>	99,40	98,70	16,90	60,90	9,00	66,70	54,60	60,00	89,80	7,60	19,10
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	98,40	88,00	6,20	23,50	3,80	31,80	62,30	50,00	82,70	19,20	30,70
SCN	97,70	88,20	21,90	52,10	15,60	52,50	62,30	44,60	80,00	12,40	24,00
<i>S. capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	94,30	75,00	-	50,00	10,00	87,50	-	57,10	80,00	3,10	20,00
<i>S. warneri</i>	85,70	75,00	7,70	16,70	-	16,70	42,90	50,00	57,10	9,10	40,00
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealyticus</i>	100,00	100,00	14,30	50,00	-	100,00	-	50,00	75,00	75,00	-
<i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>saprophyticus</i>	100,00	93,30	37,50	50,00	-	50,00	50,00	50,00	75,00	33,33	-
<i>S. simulans</i>	100,00	50,00	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
<i>S. sciuri</i> subsp. <i>sciuri</i>	100,00	91,70	20,00	50,00	20,00	42,90	66,70	33,33	70,00	11,10	22,20
<i>S. intermedius</i>	100,00	83,30	-	-	-	-	-	-	100,00	-	33,33
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	100,00	100,00	-	-	-	100,00	-	-	100,00	66,70	-
<i>S. auricularis</i>	100,00	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
<i>S. xylosus</i>	100,00	100,00	-	-	-	100,00	-	-	100,00	-	-
<i>S. lentus</i>	100,00	100,00	-	50,00	-	-	100,00	-	-	-	-
<i>S. lugdunensis</i>	100,00	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. klossii</i>	100,00	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. schleferi</i> subsp. <i>schleferi</i>	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Discusión

Los estafilococos son una causa importante de infecciones hospitalarias y adquiridas en la comunidad, reportándose informes anteriores de programas centinela que muestran el predominio de *S. aureus* sobre las diferentes especies coagulasa negativa pertenecientes al género (10,11), tal como se observó en esta investigación, ya que se obtuvo mayor frecuencia de aislamiento para *S. aureus* (61,36%) que para los SCN (38,64%). Así, *S. aureus* está posicionada como la bacteria con mayor importancia patogénica dentro de

este género, a pesar de que esta especie, en ocasiones, puede estar presente en la microbiota normal como un comensal; sin embargo, no debe ignorarse la creciente capacidad infecciosa de los SCN, puesto que se obtuvo aislamientos frecuentes de *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* subsp. *hominis* y, en menor frecuencia de *S. capitis* subsp. *capitis*, *S. warneri*, *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus* y *S. cohnii* subsp. *urealyticus*, los cuales pueden comportarse como patógenos oportunistas (12).

Se ha establecido que, entre los SCN, las especies más frecuentemente involucradas

en patología humana son: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* y *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus*, que en conjunto alcanzan hasta el 80% de los casos; el resto se debe a *S. lugdunensis*, *S. hominis* subsp. *hominis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. capitis* subsp. *urealyticus*, *S. auricularis*, *S. cohnii* subsp. *urealyticus*, entre otras, con frecuencias de aislamiento que oscilan entre 1,14 y 7,60% (7,11,13). La frecuencia aquí observada de SCN aislados en diferentes tipos de muestras, provenientes de pacientes hospitalizados o ambulatorios, coinciden con estos reportes, ya que, la especie más frecuentemente involucrada en infecciones humanas fue *S. epidermidis*, seguida de *S. haemolyticus*. El resto de las especies del grupo fueron halladas en menor cuantía, presentando de 1 a 5 aislamientos durante los años del estudio, lo cual representa una frecuencia de aislamiento inferior al 1% (0,01% a 0,69%), por debajo de las reportadas por la literatura consultada (7,11).

Se obtuvo una gran variedad de muestras positivas para *S. aureus* provenientes de distintos orígenes. A pesar de la variedad biológica, la muestra que se convirtió en la principal fuente de aislamiento para este patógeno fue piel y tejidos blandos (73,26%), corroborando que la bacteria más importante como flora transitoria de la piel, y por lo tanto, implicada en infecciones cutáneas, es *S. aureus* (14). De igual forma, este hallazgo coincide con los de Bermejo y col (15), quienes indican un 63,80% de aislamientos de esta bacteria a partir de muestras de piel y tejidos blandos.

Para *S. aureus*, el segundo espécimen de mayor peso infeccioso fue la muestra de sangre, señalándolo como posible agente causal de bacteriemias o sepsis dentro de la población atendida con una frecuencia de 9,52%, respectivamente; resultados inferiores a los encontrados en el estudio de Nazar y col (16), quienes establecen a *S. aureus* como la segunda bacteria causante de bacteriemias. Según Mensa y col (17), *S. aureus* puede producir diversas enfermedades, invadir cualquier órgano o tejido y originar bacteriemia, siendo unos de los microorganismos con mayor capacidad de originar metástasis por vía hematogena,

originando bacteriemia persistente o infección crónica.

Los exudados nasales ocuparon el tercer lugar como muestra de origen para *S. aureus* (9,29%), comportamiento que no es de extrañar, ya que el principal nicho ecológico de este microorganismo en humanos, lo constituyen las fosas nasales anteriores, las cuales son fuentes potenciales de infección y un factor de riesgo elevado para subsiguientes infecciones invasivas (18).

El grupo restante de muestras constituidas por líquidos estériles, orina, esputo y exudado faríngeo, presentaron porcentajes de aislamiento realmente bajos comparados con los obtenidos para los principales tipos de muestras. Así, en las infecciones del tracto respiratorio inferior, *S. aureus* es poco frecuente a menos que se trate de pacientes adultos hospitalizados o niños que presentan infección por el virus de la influenza (19). Esta afirmación encuentra soporte en los resultados de la presente investigación, donde la frecuencia de aislamiento de esta bacteria en muestras de esputo apenas alcanzó el 0,57%.

En relación a las muestras de líquidos estériles, la frecuencia observada fue de 2,18%; resultados similares a los expresados por Gómez y col (20), quienes informan un 5,36% de cepas de *S. aureus* aisladas de líquidos articulares y 1,79% de líquido pleural. Por su parte, la muestra de orina permitió recuperar 0,90% de cepas de *S. aureus*, porcentaje inferior al referido por Chiavassa y col (21), que manifiestan entre 3,4% y 7,8% para esta bacteria, dejando a otros microorganismos, particularmente los bacilos gramnegativos, como los principales agentes etiológicos de las infecciones urinarias.

Para el grupo de SCN, se obtuvo dos tipos de muestras con mayor frecuencia de aislamiento. La primera de ellas, fue la muestra de sangre (74,88%) y, la segunda, los catéteres (10,99%). Los hemocultivos también son reflejados en la literatura como una buena fuente de aislamiento para este grupo de microorganismos. Herrera y col. (11) en su estudio, señalan las especies de SCN como principales agentes causales de bacteriemias con 73,5% de aislamientos, seguidos en tercer lugar

por *S. aureus* con 15,56%. Otro estudio realizado por Saltigeral y col. (22), también refiere a los SCN como agentes predominantes en casos de bacteriemias (48,2%), principalmente *S. epidermidis*. Al ser los SCN comensales a nivel de piel, es fácil su extravasación al torrente sanguíneo, favoreciendo el desarrollo de sepsis y bacteriemias en cualquier individuo. De acuerdo a la literatura, los estafilococos, en especial, las especies coagulasa negativas y, en menor grado, *S. aureus* son los agentes etiológicos más frecuentes de las infecciones relacionadas con catéteres (23), afirmaciones sustentadas por los resultados de la presente investigación.

La frecuencia de los SCN en las muestras provenientes de piel y tejidos blandos, esputo y líquidos estériles fue baja ($\leq 7,70\%$), resultados comparables a los expresados por Álvarez y col (24) en su estudio (3%-15%). Para las muestras de orina, la frecuencia observada fue de 1,32%, la cual es inferior a la expuesta por Chiavassa y col (21) en Argentina, quienes indican una frecuencia de SCN que varía entre 6,8% y 7,1%, demostrando la variabilidad geográfica en la prevalencia de estos microorganismos.

Como es conocido, el género estafilococos, en especial *S. aureus*, es uno de los patógenos que se aísla con mayor frecuencia en el ambiente hospitalario (10). Acorde con esta afirmación, las unidades de hospitalización adulta y pediátrica, que abarcan un amplio número de servicios, presentan el mayor porcentaje de aislamiento a lo largo de los 5 años de estudio (45,52% y 17,43%, respectivamente); resultados comparables con los de Gómez y col. (20), que indican hasta 53,10% de aislamientos de *S. aureus* a partir de pacientes hospitalizados.

En el caso de los SCN, la situación fue similar, encontrándose 30,12% y 22,60% de estos microorganismos en pacientes hospitalizados adultos y pediátricos, respectivamente. Estos resultados se correlacionan con los de Fariña y col. (7) que expresan un estudio con un resultado de 64 cepas aisladas de SCN, en un periodo de dos años, de los cuales hasta un 42,2%, provenía de los servicios de hospitalización, aunque la frecuencia observada es menor.

El aislamiento de especies de estafilococos en pacientes de UCI es usual; sin embargo, la frecuencia encontrada en esta investigación es baja (5,66% para *S. aureus* y 3,82% para SCN en UCIA y 13,58% para *S. aureus* y 6,61% para el grupo SCN en UCIP), lo que concuerda con los reportes de Pérez y col (24), quienes expresan un 6% de aislamientos para estafilococos en estos pacientes, probablemente por la mayor observación de las políticas de seguridad y de uso racional de antibióticos implementados en esta dependencia.

En lo que a resistencia antimicrobiana se refiere, las cepas del género *Staphylococcus* a lo largo del tiempo, han desarrollado mecanismos de resistencia que impiden el cumplimiento de las estrategias terapéuticas con medicamentos de uso convencional. Este es el caso de los antibióticos de tipo b-lactámico, primer grupo de elección para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias de este género; más, sin embargo, se pudo evidenciar en el presente estudio como la resistencia para penicilina y oxacilina fue la más frecuente, realidad que no se aleja de la expuesta por varios estudios que muestran a los b-lactámicos como el principal grupo de antibióticos a los cuales *S. aureus* ha desarrollado resistencia (7,25-27).

Las diferentes tasas anuales de resistencia a oxacilina observadas, tanto en las cepas de *S. aureus* como en las de SCN, no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, la relativa estabilidad de la resistencia a los largo de los años del estudio puede ser un reflejo positivo de las medidas de control de infección básica adecuadas, implementación regular de detección de la resistencia a este antimicrobiano, la decolonización para individuos en el grupo de alto riesgo y programas exitosos de educación sobre SARM (28).

En general, tanto para *S. aureus* como para el grupo de SCN, predominaron las cepas sensibles a los aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), lo que conlleva a pensar que estos antibióticos todavía pueden ser útiles en la terapéutica de las infecciones por estos microorganismos. La resistencia a gentamicina fue superior que a amikacina, esto puede obedecer a que la gentamicina es la más usada de

los aminoglucósidos; sin embargo, la amikacina es más resistente a la inactivación por parte de la mayoría de las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos que afectan a la gentamicina, tobramicina y kanamicina (29).

La resistencia observada a las quinolonas (ciprofloxacina) resultó similar a la descrita por Morales y col (30) en Colombia, quienes refieren 17% de resistencia en *S. aureus* y 12% en SCN, porcentajes muy por debajo de los descritos por Gade y col (31), quienes expresan un 92,50% de resistencia a este antimicrobiano. De acuerdo a estos autores, las quinolonas y, en especial, la ciprofloxacina, no pueden ser utilizadas como antibiótico de primera elección en el tratamiento de infecciones estafilocócicas, particularmente, las producidas por cepas resistentes a oxacilina, ya que se ha reportado un constante incremento de la resistencia y, además, las cepas resistentes a ciprofloxacina tienden a mostrar un incremento en la resistencia a otros antibióticos, como los aminoglicósidos (31).

Los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS_B) son antibióticos usados comúnmente en el tratamiento de las infecciones por estafilococos y, especialmente, para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cepas SARM. El uso continuado de estos antimicrobianos ha ocasionado la aparición de resistencia al grupo MLS_B, que cuenta con las variables de resistencia constitutiva (MLS_{Bc}) y la variable inducible (MLS_{Bi}) (32). En el caso particular de esta investigación, dentro del grupo de macrólidos, solo se evaluó la resistencia a eritromicina y, como representante de las lincosamidas, se tomó clindamicina. Por lo general, el patrón de resistencia anual presentado fue similar, lo que lleva a pensar que la resistencia cruzada tipo MLS_B pudiese estar implicada. Morales y col (32), obtuvieron cifras inferiores en su estudio, donde la resistencia para ambos antibióticos alcanzó hasta un 18%.

Para los viejos antimicrobianos, cotrimoxazol, cloranfenicol y rifampicina, la resistencia fue mayor en los SCN que en *S. aureus*, como lo confirman los hallazgos de otros autores. Para cotrimoxazol, Morales y col (30), encontraron un 8% de resistencia en *S. aureus*

y 15% en los SCN. Por su parte, Martínez y col (33), detectaron apenas un 3,8% de resistencia en *S. aureus* y Fariña y col (34) manifiestan una resistencia variable según la especie de SCN: 30,8% para *S. epidermidis*; 69,2% para *S. haemolyticus* y total sensibilidad para *S. lugdunensis*. En el caso del cloranfenicol, se reportan valores de resistencia de hasta 30,8% para el grupo SCN (34) y de apenas un 2% para *S. aureus* (30). Por su parte, Perazzi y col (35) refieren un porcentaje de resistencia inferior al 10% para rifampicina; por lo que estos antimicrobianos permanecen como de segunda elección ante infecciones no graves por estos patógenos. En el caso particular de *S. aureus*, los bajos porcentajes de resistencia a este grupo de antibióticos, permiten inferir que en la región, continúa circulando el clon cordobés (37), que reemplazó al sudamericano multirresistente previamente descrito (35,36).

Todas las cepas de estafilococos evaluadas se mostraron sensibles a los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), resultados que avalan las afirmaciones de otros investigadores, por lo cual constituyen una alternativa terapéutica en casos graves de infección estafilocócica, debiendo ser utilizadas con extremo cuidado y con el apoyo de los resultados microbiológicos, para evitar la aparición de mutantes resistentes y su posterior diseminación (11,39,40).

Tomando como base los resultados obtenidos se puede concluir que *S. aureus* es la especie patógena más frecuente del género; seguida de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, entre los coagulasa negativa. Ambos grupos de microorganismos expresan comúnmente fenotipos de resistencia a penicilina y eritromicina, sensibilidad a vancomicina y teicoplanina y susceptibilidad variable al resto de antibióticos evaluados. Es evidente que los estafilococos son los agentes etiológicos de infecciones de diversa índole. Su gran prevalencia los hace patógenos de interés clínico, sobre todo en ciertos tipos de afecciones. Además, cuentan con diversos mecanismos de resistencia antimicrobiana, que conllevan a la aparición de bacterias más virulentas que generan infecciones severas, de difícil resolución. En consecuencia, es importante, el seguimiento periódico del comportamiento

bacteriano ante los antibióticos, de esta manera, se puede identificar precozmente aquellos agentes contraproducentes para el tratamiento de infecciones por estos microorganismos, y establecer las medidas de control a fin de evitar la diseminación global de cepas resistentes.

Referencias Bibliográficas

1. Herrera M, Moya T, Beckles A, Guevara J, Vargas J, Yock I. 1994. Patrón de sensibilidad de las cepas de *Staphylococcus* sp. aisladas en el Hospital Nacional de Niños en un período de 9 meses. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica)*.1994;29:37-44.
2. Klevens M, Morrison M, Frindkin S, Reingold A, Petit S, Gershman K, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad y factores de riesgos para la salud. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1991–1993.
3. López M, Barcenilla F, Amaya R, Garnacho J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva*. 2011;35(1):41-53.
4. Llarrull L, Fisher J, Mobashery S. Bases moleculares y el fenotipo de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus* y conocimientos sobre nuevos β -lactamas que satisfagan el desafío. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4051-4063.
5. Marco F. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Gastroenterol Hepatol Contin*. 2004;3(3):134-137.
6. Lelièvre H, Lina G, Jones M, Olive C, Forey F, Roussel-Delvallez M, et al. Emergency and propagation in French hospitals of *Staphylococcus* the MRSA increase of susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J. Clin. Microbiol*. 1999;37(11):3452-3457.
7. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R, et al. *Staphylococcus* coagulasa-negativa clínicamente significativos. Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev Chil Infectol*. 2013;3(5):480-488.
8. Arias F. El Proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. Quinta edición. Caracas, Venezuela: Editorial Episteme;2006.p.21-24.
9. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2017.p.56-63.
10. Diekema D, Pfaller M, Schmitz F, Smayevsky J, Bell J, Jones R, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis*. 2001;15(32) Suppl 2:S114-132.
11. Herrera M, Herrera M, Vargas A, Moya T, Yock I. Sensibilidad antimicrobiana de 4015 cepas de *Staphylococcus* sp. 1995-2000. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica)*. 2001;36(1-2):15-29.
12. Martínez C. Caracterización fenotípica y genotípica de *Staphylococcus* coagulasa negativos resistentes a linezolid emergentes en un hospital de distrito durante los años 2012 – 2013. Trabajo final de grado en Biotecnología. Escuela Técnica Superior de Ingeniería Agronómica y del Medio Natural. Universidad Politécnica de Valencia, España.2014.
13. Predari S. Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39(1):1-3.

14. Saavedra J, Santos M, González F, Hernández T, Navarro M. Infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica. Tercera Edición. Capítulo 17. Editorial Ergón. Asociación Española de Pediatría. Madrid, España. 2011. p.159-175.
15. Bermejo V, Spadaccini L, Elbert G, Duarte A, Erbin M, Cahn P. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios. Medicina (Buenos Aires). 2012;72(4):283-286.
16. Nazar J, Lavados A, Daher O, Bischoff M. Análisis microbiológico, epidemiológico y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia en el Hospital Zonal de Esquel en el período 2007-2009. Rev Argent Microbiol. 2010;42(3):151-164.
17. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter. 2013;26(Suplemento 1):1-84.
18. De Cueto M, Pascual A. Microbiología y Patogenia de las Infecciones Producidas por *Staphylococcus aureus*. Primera edición. Barcelona, España. ICG MARGE, SL. 2009. p.15-32.
19. Hageman J, Uyeki T, Francis J, Jernigan D, Wheeler J, Bridges C, et al. Severe Community-acquired Pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 Influenza Season. Emerg Infect Dis. 2006;12(6): 894–899.
20. Gómez L, Núñez D, Perozo A, Bermúdez J, Marín M. *Staphylococcus aureus* con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo – Venezuela. Kasmera. 2015;44(1):53-65.
21. Chiavassa L, Vaschalde G. Prevalencia y perfil de resistencia de microorganismos en infecciones del tracto urinario. Rev Asociación Bioquímica Argentina. 2008;22(3):11-18.
22. Saltigeral A, Valenzuela A, Avendaño E, Plascencia S, Martínez D. Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el “Hospital Infantil Privado”. Rev. enferm. infecc. Pediatr. 2007;20(80):99-105.
23. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(2):115–124.
24. Pérez N, Pavas N, Rodríguez E. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infectio. 2010;14(3):167-173.
25. Oth L, Wilson M, Bustamante N, Fernández H, Oth C. Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes y portadores en la ciudad de Valdivia, Chile. Rev Chil Infect. 2009;25(3):175-178.
26. Mamani E, Luján D, Pajuelo G. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. An Fac Med Lima. 2009; 67(2):120-124.
27. Nodarse R. Estafilococos multirresistentes: uso del disco de oxacilín como marcador de resistencia a antibióticos. Rev Cub Med Mil. 2001;30(1):7-10.
28. Ragbetli C, Parlak M, Bayram Y, Guducuoglu H, Ceylan N. Evaluation of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* isolates by years. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. Volume 2016, Article ID 9171395, 4 pages, 2016. doi:10.1155/2016/9171395.

29. Ghotasloua R, Aghazadeh M, Ahangarzadeh Rezaee M, Moshafi M, Moshafi H, Hojabri Z, et al. The prevalence of aminoglycoside-modifying enzymes among coagulase negative staphylococci in Iranian pediatric patients. *J Infect Chemother.* 2014;20 (9):569-573.
30. Morales G, Yaneth M, Chávez K. 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) 5-13.
31. Gade N, Qazi M. Fluoroquinolone Therapy in *Staphylococcus aureus* Infections: Where Do We Stand?. *J Lab Physicians.* 2013;5(2): 109–112.
32. Morales G, Giovanetti M, Zuleta A. Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar, Colombia. *Rev. Ciencia. Salud.* 2016;14(2):223-230.
33. Martínez A, Montes de Oca M, Alemañ J, Marrero I, Reyna R. Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. *Medisur.* 2017;15(2):210-216.
34. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R, et al. *Staphylococcus* coagulasa-negativa clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev. Chil. Infectol.* 2013;30(5):480-488.
35. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol.* 2012;42(3):199-202.
36. Morales M, Ruiz C. Diferencias en la resistencia a los antimicrobianos de cepas de *Staphylococcus aureus* obtenidas de diversas fuentes de aislamiento. *Rev. Centro Inv (Mex.).* 2006;72(5):45-64.
37. Gardella N, Picasso R, Predari S, Lasala M, Foccoli M, Benchetrit G, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Buenos Aires Teaching Hospitals: replacement of the multidrug resistant South American clone by another susceptible to rifampin, minocycline and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Argent Microbiol.* 2005; 37: 156-160.
38. Da Silva M, Texeira L, Ramos R, Predari S, Castello L, Famiglietti A, et al. Spread of the brazilian epidemic clone of a multiresistant MRSA in two cities in Argentina. *J Med Microbiol.* 2000;49:187-192.
39. Espinosa F, Hart M, Halley M, Martínez M, Pardo A. Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”. *Rev Cubana Med.* 2008;47(4):1-8.
40. Lazo G, Mamani E, Vargas E, Camacho J, Sahonero O. Sensibilidad y resistencia en el antibiograma del *Staphylococcus aureus* en pacientes del Hospital Clínico Viedma. *Rev Cient Cien Med.* 2013;16(2):15-17.