

Artículo Original

Bacteriología

Kasmera 48(1):e48128122019, Enero-Junio, 2020






ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

doi <https://doi.org/10.5281/zenodo.3712378>



Susceptibilidad a meticilina y vancomicina en *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivos

Susceptibility to methicillin and vancomycin in Staphylococcus aureus isolated from blood cultures

Castellano-González Maribel Josefina  ¹, Franquis-Rodríguez Romer Moisés ¹, Perozo-Mena Armindo José ^{2,3}, Sandoval-Castellano Isabelle Virginia ⁴

¹Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Bacteriología General. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ²Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Práctica Profesional de Bacteriología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ³Hospital Universitario de Maracaibo. Centro de Referencia Bacteriológica. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ⁴Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Maracaibo-Zulia. Venezuela

Resumen

Para determinar la susceptibilidad a meticilina y vancomicina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de hemocultivos, se analizaron los registros de pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo durante el período enero 2011-diciembre 2015. Se procesaron 35.341 hemocultivos; 5.072 (14,35%) fueron positivos; en 455 (8,97%) se aislaron 96 cepas de *Staphylococcus aureus* (21,09%), de las cuales, 78 (81,25%) fueron resistentes y 18 (18,75%), sensibles a meticilina. Todos los aislados resultaron sensibles a vancomicina. El 61,45% de las cepas expresó multiresistencia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus aureus* por año, edad y sexo del paciente ($p > 0,05$); pero si según el tipo de unidad y la presencia de co-resistencia antimicrobiana ($p < 0,05$). Los elevados niveles de resistencia a meticilina y la evidencia de fenotipos sensibles a vancomicina con valores elevados de concentración inhibitoria mínima ($> 1 \mu\text{g/ml}$), demandan la vigilancia sistemática del patrón de susceptibilidad antimicrobiana a fin de guiar a los clínicos para elegir la terapia empírica adecuada, contribuyendo al reforzamiento continuo de las precauciones estándar y al establecimiento de las políticas locales de administración y regulación del uso de antimicrobianos.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus*, bacteriemia, hemocultivo, unidades de cuidados intensivos, meticilina, vancomicina, farmacoresistencia bacteriana.

Abstract

To determine susceptibility to methicillin and vancomycin in blood-isolated strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood cultures, patient records entered in the Intensive Care Units of the Autonomous Hospital University Service of Maracaibo were analyzed during the period January 2011-December 2015. 35,341 blood cultures were processed; 5,072 (14,35%) were positive; in 455 (8,97%) 96 strains of *Staphylococcus aureus* (21,09%) were isolated, of which 78 (81,25%) were resistant and 18 (18,75%), sensitive to methicillin. All isolates were sensitive to vancomycin. 61,45% of the strains expressed multi-resistance. No statistically significant difference in the frequency of isolation of *Staphylococcus aureus* per year, age and sex of the patient ($p > 0,05$) was found; but if according to the type of unit and the presence of antimicrobial co-resistance ($p < 0,05$). The high levels of methicillin resistance and the evidence of vancomycin-sensitive phenotypes with high minimum inhibitory concentration values ($> 1 \mu\text{g/ml}$), require systematic monitoring of the antimicrobial susceptibility pattern in order to guide clinicians to choose appropriate empirical therapy, contributing to the continuous strengthening of standard precautions and the establishment of local policies for the administration and regulation of the use of antimicrobials.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, bacteremia, blood cultures, intensive care units, methicillin, vancomycin, bacterial drug resistance.

Recibido: 28-12-2019

Aceptado: 23-02-2020

Publicado: 21-03-2020

Como Citar: Castellano-González MJ, Franquis-Rodríguez RM, Perozo-Mena AJ, Sandoval-Castellano IV. Susceptibilidad a meticilina y vancomicina en *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivos. Kasmera. 2020;48(1):e48128122019. doi: 10.5281/zenodo.3712378

Autor de Correspondencia: Castellano-González Maribel Josefina. E-mail: mjcastellanog@gmail.com

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2020. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

La resistencia a los antimicrobianos es un importante problema de salud mundial y, entre las bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) representa una seria amenaza (1). Es un patógeno oportunista responsable de una amplia gama de infecciones superficiales, así como de infecciones sistémicas asociadas a toxinas, tales como abscesos e invasión de tejidos (2). Es causa principal de infecciones adquiridas en el hospital, asociadas a la atención médica y adquiridas en la comunidad (3). Las infecciones invasivas por *S. aureus* pueden manifestarse de muchas maneras diferentes, siendo la bacteriemia, la manifestación más común (2). Más del 80% de las bacteriemias por *S. aureus* son de origen endógeno, lo que podría ser el resultado de las altas tasas de portadores (2). La bacteriemia causada por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), microorganismo descrito por primera vez en la década de 1960, ahora endémico en muchos hospitales, se asocia con altas tasas de mortalidad, debido a su resistencia a una amplia variedad de antibióticos, incluidos los agentes de último recurso, creando un desafío terapéutico (2).

Entre las bacteriemias hospitalarias, *S. aureus* ocupa los primeros lugares como agente causal, tanto en América como en Europa (4), con una morbilidad mayor cuando el microorganismo es resistente a meticilina (5), razón por la que vancomicina se ha considerado como alternativa de elección para tratar infecciones graves desde hace más de cuatro décadas. Sin embargo, el decremento en la susceptibilidad al glicopéptido en esta bacteria (6) y su asociación con fallas terapéuticas, han preocupado a los médicos durante los últimos años (7).

Los niveles elevados de resistencia a meticilina y la existencia de fenotipos sensibles a vancomicina relacionados con una pobre respuesta terapéutica entre los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* demandan no solo el reforzamiento continuo de las precauciones estándar y del control de antimicrobianos, sino también de la vigilancia sistemática del patrón de susceptibilidad a vancomicina con un método de referencia (5,6).

La infección y colonización con SARM puede ser más frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que en los otros servicios de atención. Las UCI son importantes en la amplia diseminación de SARM, ya que los pacientes son admitidos y luego, transferidos a diferentes servicios y hospitales. En la UCI se incrementa el riesgo de contraer SARM por la gravedad de la enfermedad, duración de la estancia hospitalaria, uso de dispositivos intravasculares y la intensidad de la exposición a todos los factores de riesgo previamente mencionados en pacientes infectados. Las medidas de control de la infección incluyen: la segregación de los pacientes positivos, esfuerzos para erradicar el estado de portador y buenas normas de higiene general, en particular, la desinfección de las manos del personal (8,9).

La epidemiología de las bacteriemias por *S. aureus* se encuentra en constante cambio (8) y representa un

problema para los sistemas de salud, por cuanto la letalidad asociada se mantiene elevada (10,00-50,00%) (10), influida, en parte, por el sitio de infección y la elección del tratamiento; mientras vancomicina sigue siendo la terapia preferida para SARM, los betalactámicos están fuertemente asociados con resultados superiores en cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM) (11-14).

El incremento en la incidencia de SARM ha dificultado el enfoque inicial del tratamiento de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* y, como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbilidad y en los costos del sistema de salud, debido principalmente, al mayor uso de recursos y a hospitalizaciones más prolongadas (15).

SARM ha tenido una expansión global, con una incidencia más alta en Estados Unidos y algunos países europeos y con menor incidencia en países del norte de Europa y Oceanía. También parece representar una problemática de gran magnitud en los hospitales de Latinoamérica, aunque su caracterización ha sido más difícil por su cambiante epidemiología, incluso entre hospitales de una misma región, por factores que aún son desconocidos (16).

Por las proporciones endémicas que ha adquirido la frecuencia de infecciones por SARM, los estudios se han enfocado en la investigación de las características tanto clínicas como moleculares de estas cepas. Los estudios de epidemiología molecular de SARM han demostrado que solo unos pocos clones son responsables de la propagación epidémica de estos organismos. Se ha reportado la diseminación clonal de cepas resistentes a múltiples fármacos entre hospitales geográficamente separados, e incluso, entre diferentes países y continentes (17-19).

La vigilancia de las cepas SARM es, particularmente, importante porque proporciona una herramienta para seguir los esfuerzos a fin de interrumpir su propagación. Actualmente, se cree que pueden surgir nuevas cepas SARM, en diferentes partes del mundo, por transferencia horizontal del elemento *mec*, determinante genético central para la resistencia a meticilina en *S. aureus*. Por lo tanto, es importante entender la epidemiología de SASM, ya que este proporciona el reservorio genético del cual puede surgir SARM (8,19).

Infortunadamente, sobre la epidemiología de SASM existe poca evidencia reciente a pesar de ser un patógeno implicado tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad (17). Es menester resaltar que la incidencia de infecciones por SASM permanece sin cambios (20). Las tasas de bacteriemias por dicho microorganismo no han disminuido en el tiempo e, incluso, en aquellas zonas geográficas con baja incidencia de resistencia a meticilina, las bacteriemias por SASM prevalecen sobre las bacteriemias por SARM (21). Hoy en día, hay una tendencia creciente en el aislamiento de SASM en casos de bacteriemia y muchas preguntas sobre la mejor terapia para tratar este tipo de afección (22).

La instauración oportuna y adecuada del tratamiento antibiótico empírico, constituye el pilar en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*, el cual se ha asociado con tasas bajas de recaída y mortalidad (22). Además, se ha demostrado que una terapia inadecuada de la bacteriemia es el determinante independiente más importante en cuanto a mortalidad intrahospitalaria. Se ha propuesto que el tratamiento debe ser establecido antes de las 24 horas posteriores a la admisión y se afirma que la administración de la terapia empírica contra una cepa SARM en las primeras 48 horas después de la toma del hemocultivo aumenta la supervivencia en 14 días (1,22). El tratamiento debe ser guiado por la prevalencia local de resistencia antibiótica, la historia del paciente (factores de riesgo individuales) y los datos de estudios clínicos (22).

Debido a las razones anteriormente expuestas, este estudio tuvo como objetivo general: determinar la susceptibilidad a meticilina y vancomicina en cepas de *S. aureus* aisladas de hemocultivos provenientes de pacientes recluidos en las UCI del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), durante un periodo de cinco años (2011-2015). Además, se determinó la frecuencia de aislamiento de este microorganismo y la presencia de resistencia acompañante (co-resistencia antimicrobiana).

Métodos

Tipo y diseño de la investigación: La presente es una investigación cuantitativa, observacional, descriptiva, no experimental, de campo, transversal y de carácter retrospectivo (23). Para su ejecución se llevó a cabo un análisis a partir de la información microbiológica disponible en la base de datos del Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo de Maracaibo (CRB-SAHUM), correspondiente al período enero 2011 a diciembre 2015.

Población y muestra: la población y muestra para la presente investigación estuvo representada por los pacientes hospitalizados en las diferentes UCI del SAHUM a partir de cuyos hemocultivos se logró aislar cepas de *S. aureus* durante el periodo de estudio (n=96).

Criterios de inclusión y de exclusión: se incluyeron todas las cepas de *S. aureus* aisladas de hemocultivos provenientes de pacientes recluidos en las diferentes UCI del SAHUM durante el periodo de estudio. Se excluyeron todos los aislamientos diferentes a *S. aureus*.

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 extendido y coloración de Gram, donde se observaron cocos Gram positivos dispuestos principalmente, en racimos. Para la identificación de especie, se utilizó el sistema automatizado VITEK® (BioMérieux), empleando tarjetas GPI (Gram Positive Identification). Además, se efectuaron las pruebas convencionales catalasa y coagulasa, cuando fue necesario.

De acuerdo con los lineamientos del Instituto para la Estandarización de los Laboratorios Clínicos (CLSI, por sus siglas en inglés) (24), se utilizó el método de Kirby & Baüer para evaluar la susceptibilidad a oxacilina (OXA), utilizando discos de cefoxitina (FOX, 30µg) y la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a vancomicina, mediante el método de dilución en caldo, con el empleo de las tarjetas GPS-112 (Gram positive susceptibility) en el sistema automatizado VITEK 2®. Se calculó, la CIM₅₀, CIM₉₀ y rango. Adicionalmente, se evaluó la susceptibilidad a otros antibióticos de uso clínico común mediante el método de Kirby & Baüer, probándose: penicilina (PG, 10U), eritromicina (E, 15µg), clindamicina (CC, 2µg), amikacina (AK, 10µg), gentamicina (GM, 10µg), rifampicina (RA, 5µg), ciprofloxacina (CIP, 5µg), levofloxacina (LVX, 5µg), moxifloxacina (MXF, 5µg), tetraciclina (TE, 30µg), trimetoprim/sulfametoxazol (TSX,1,25/23,75µg), linezolid (LZD, 30µg), cloranfenicol (C, 30µg) y quinupristina/dalfopristina (QDA, 15µg). Se utilizaron discos de la marca comercial Oxoid®.

Para la determinación de los fenotipos o perfiles de resistencia antimicrobiana, cepas resistentes e intermedias fueron tratadas de manera indistinta. Aislamientos con resistencia, al menos, a un agente antimicrobiano fueron considerados de un fenotipo distinto a aquellos completamente susceptibles. Las cepas que mostraron resistencia a tres o más grupos de antibióticos diferentes fueron consideradas como multi-drogo-resistentes (MDR).

Para el control de calidad de las pruebas de susceptibilidad, se utilizaron las cepas: *S. aureus* ATCC®29213 sensible a meticilina y *S. aureus* ATCC®4330 resistente a meticilina; *E. faecalis* ATCC®29212, sensible a vancomicina, y *E. faecalis* ATCC®51299, resistente a vancomicina.

Técnica de Recolección de datos: se revisó la base de datos contentiva de los resultados de todos los hemocultivos procesados en el centro de salud. Los datos de las cepas fueron registrados en una ficha confeccionada para tal fin, que incluyó: edad y sexo del paciente, UCI de hospitalización del paciente, susceptibilidad a oxacilina y vancomicina y perfil de co-resistencia antimicrobiana.

Aspectos bioéticos: debido a la naturaleza del estudio no se necesitó el consentimiento escrito de los pacientes. Se contó con el permiso del comité de ética del hospital para llevar a efecto el estudio. Los resultados de las pruebas y la información de los pacientes fueron codificados en acatamiento a las normas de bioética internacionales para investigación, salvaguardando el principio de confidencialidad (25).

Análisis estadístico: la obtención de la información y la determinación de los porcentajes de resistencia y sensibilidad, se efectuó utilizando el programa WHONET™, versión 5,6 (World Health Organization, WHO). Los datos obtenidos se analizaron usando el programa SPSS IBM para Windows®, versión 24. Las variables categóricas se

expresaron como proporciones y se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher para probar diferencias estadísticas entre los distintos grupos. Adicionalmente, se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para k muestras independientes a fin de comparar la frecuencia de *S. aureus* en los hemocultivos de pacientes de UCI por año. El valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

La frecuencia de aislamiento de *S. aureus* en los hemocultivos procesados en el CRB-SAHUM por año se presenta en la [Tabla 1](#). Durante el período de estudio

(2011-2015) se procesaron 35.341 hemocultivos, de los cuales 5.072 resultaron positivos (14,35%), aislándose 455 cepas de *S. aureus* (8,97%), de las cuales, 96 (21,09%) corresponden a pacientes de UCI; 78 cepas (81,25%) fueron SARM y 18 (18,75%) SASM. Es evidente que *S. aureus* es cada vez más frecuentemente aislado en pacientes con bacteriemia, alcanzando su pico máximo, durante el año 2015 detectándose en el 36% de las muestras analizadas. Se apreció un elevado porcentaje de aislamiento de cepas SARM durante todos los años del estudio ($> 70\%$), destacando el año 2012 con 89,47% de estas cepas; no obstante, las diferencias observadas en la frecuencia de aislamiento de *S. aureus* y SARM por año, no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Tabla 1. Frecuencia de *S. aureus* aislados de hemocultivos en pacientes de UCI. Distribución por Año. CRB-SAHUM

Año	Hemocultivos procesados	Hemocultivos positivos		Cepas de <i>S. aureus</i> aisladas		<i>S. aureus</i> UCI		SARM	
		No	%	No	%	No	%	No	%
2011	3.941	282	7,16	46	16,31	14	30,43	11	78,57
2012	8.865	1.001	11,29	124	12,39	19	15,32	17	89,47
2013	10.145	1.864	18,37	139	7,46	28	20,14	22	78,57
2014	8.868	1.532	17,28	96	6,27	17	17,71	13	76,47
2015	3.522	674	19,14	50	7,42	18	36,00	15	83,33
Total	35.341	5.072	14,35	455	8,97	96	21,09	78	81,25

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CRB-SAHUM: Centro de Referencia Bacteriológica, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. No: número. %: porcentaje

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 20,51 años (DS \pm 22,62; rango: 0-78). La distribución de los aislamientos de acuerdo al grupo etario de los pacientes y la susceptibilidad a meticilina aparece reflejada en la [Tabla 2](#), observándose una mayor frecuencia en el grupo de < 1 año (36 aislamientos; 37,50%); con predominio de SARM (33 cepas, que representan el 91,67% del total de cultivos para ese grupo etario). En el grupo comprendido entre 1 y 10 años de edad, solo se aislaron SARM. Por el contrario, en el grupo entre 31 y 40 años, los SASM fueron más frecuentes (60,00%) y en el grupo de 71 a 80 años, se aislaron por igual los dos tipos de cepas (50,00% para SARM y SASM, respectivamente). En los restantes grupos estudiados, predominaron los SARM. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre la frecuencia de cepas SARM y SASM de acuerdo a la edad del paciente ($p > 0,05$).

Al agrupar las cepas de *S. aureus* aisladas de acuerdo al sexo del paciente del cual proceden, se evidenció que 55 (57,29%) provenían de pacientes femeninos y, 41 (42,71%) de pacientes masculinos ([Tabla 3](#)); SARM fue más frecuente en mujeres con 47 aislamientos del total de cultivos provenientes de pacientes femeninas (85,45%); mientras que SASM fue más frecuente en los hombres con 10 cepas (24,39% del total de cultivos procesados provenientes de pacientes masculinos). No se encontró diferencia significativa entre la frecuencia de cepas SASM y SARM de acuerdo al sexo del paciente ($p > 0,05$).

Tabla 2. *S. aureus* aislados de hemocultivos en pacientes de UCI. Distribución según grupo etario y susceptibilidad a meticilina. CRB-SAHUM (2011-2015) (n=96)

Edad (años)	Susceptibilidad a meticilina				Total	%
	SARM		SASM			
	No	%	No	%		
<1	33	91,67	3	8,33	36	37,50
1 a 10	7	100,00	-	-	7	7,29
11 a 20	12	80,00	3	20,00	15	15,63
21 a 30	10	83,33	2	16,67	12	12,50
31 a 40	2	40,00	3	60,00	5	5,21
41 a 50	4	66,67	2	33,33	6	6,25
51 a 60	3	60,00	2	40,00	5	5,21
61 a 70	6	75,00	2	25,00	8	8,33
71 a 80	1	50,00	1	50,00	2	2,08
Total	78	81,25	18	18,75	96	100,00

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CRB-SAHUM: Centro de Referencia Bacteriológica, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; No: número. %: porcentaje

El hospital cuenta con tres UCI: neonatología, para pacientes menores de 28 días de nacidos; pediátrica (UCIP) para pacientes con edades entre 28 días y < 18 años y, la de adultos (UCIA) para pacientes con 18 años o más. Al clasificar los aislados de *S. aureus* de acuerdo al tipo de UCI donde se encontraba hospitalizado el paciente, se demostró que, en conjunto, *S. aureus* fue más

asiduo en la UCIA (39,58%). Sin embargo, al discriminar las cepas de acuerdo a la resistencia a meticilina, se observa que los SARM resultaron prevalentes en las tres UCI analizadas con un 88,89% en neonatología; 90,32% en pediatría y 68,42% en adultos (Tabla 4). Se encontró diferencia significativa entre la frecuencia de cepas SARM y SAMS de acuerdo a la UCI de hospitalización del paciente ($p < 0,05$).

Tabla 3. *S. aureus* aislados de hemocultivos en pacientes de UCI. Distribución según sexo del paciente y susceptibilidad a meticilina. CRB-SAHUM (2011-2015) (n=96)

Sexo	Susceptibilidad a meticilina				Total	%
	SARM		SASM			
	No	%	No	%		
Masculino	31	75,61	10	24,39	41	42,71
Femenino	47	85,45	8	14,55	55	57,29
Total	78	81,25	18	18,75	96	100,00

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CRB-SAHUM: Centro de Referencia Bacteriológica, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; No: número; %: porcentaje

Tabla 4. *S. aureus* aislados de hemocultivos en pacientes de UCI. Distribución según tipo de UCI y susceptibilidad a meticilina. CRB-SAHUM (2011-2015) (n=96)

Tipo de UCI	Susceptibilidad a meticilina				Total	
	SARM		SASM		No	%
	No	%	No	%		
NEO	24	88,89	3	11,11	27	28,13
UCIP	28	90,32	3	9,68	31	32,29
UCIA	26	68,42	12	31,58	38	39,58
Total	78	81,25	18	18,75	96	100,00

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CRB-SAHUM: Centro de Referencia Bacteriológica, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; Neo: neonatología; Unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP); Unidad de cuidados intensivos de adultos (UCIA); SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; No: número; %: porcentaje

En general, las cepas de *S. aureus* presentaron mayores porcentajes de resistencia para PG, OXA, E y CC con 94,79%; 81,25%; 64,58% y 46,87%, respectivamente. No se observó resistencia a LZD, QDA, VA y TEC. Para el resto de los antibióticos probados, la resistencia osciló entre 6,25% y 34,38%. En relación a los fenotipos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS_B), 45 cepas de *S. aureus* (46,88%) aparecieron fenotípicamente resistentes tanto a E como a CC; 17 mostraron resistencia únicamente a E (17,71%); 34 (35,41%) resultaron sensibles a los dos antibióticos y ninguna expresó el fenotipo de resistencia a CC y susceptibilidad a E. Ninguno de los aislados resultó D-test positiva; en consecuencia, todas las cepas resistentes a E y CC, expresaron el fenotipo de resistencia MLS_B constitutivo (Datos no mostrados).

Los porcentajes de resistencia antimicrobiana discriminados según la susceptibilidad a la meticilina se revelan en la Tabla 5. Por su parte, las cepas SARM se

mostraron más resistentes que las cepas SASM; expresando resistencia a todos los antibióticos probados, a excepción de VA, TEC, LZD y QDA, a los cuales también las cepas SASM resultaron sensibles. Estas últimas, solo mostraron resistencia a E (33,33%); TE (22,22%); CC (5,56%) y TSX (5,56%).

Las diferencias observadas en la susceptibilidad antimicrobiana entre los dos grupos de cepas estudiadas (SASM y SARM) fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para PG, E, CC, GM, AK, CIP, LVX, MFX y TSX; pero no para TE, C y RA ($p > 0,05$). En el caso de LZD, VA, TEC y QDA no se pudo calcular el estadístico chi-cuadrado debido a que la susceptibilidad de las cepas fue una constante.

Los valores de la CIM a vancomicina en las cepas de *S. aureus* aisladas de acuerdo a la susceptibilidad a la meticilina se presentan en la Tabla 6; notándose que en el grupo SARM, el mayor porcentaje de cepas expresó una CIM de 1 µg/ml (38,46%); mientras que, para el grupo sensible a este antibiótico, el valor de CIM más frecuente fue el de 0,50 µg/ml (38,89%).

El rango de CIM a vancomicina (0,50 -2,00 µg/ml) y el valor de la CIM₅₀ (1,00 µg/ml) fueron similares en las cepas sensibles y resistentes a meticilina; mientras que la CIM₉₀ fue superior en las cepas SARM (2,00 µg/ml) en comparación con las cepas SASM (1,00 µg/ml). Por su parte, el promedio geométrico de la CIM fue ligeramente mayor para el grupo resistente a meticilina (0,85) que para el sensible a este antibiótico (0,83).

Al analizar los diferentes fenotipos de resistencia antimicrobiana expresados por las cepas de *S. aureus* aisladas, se definieron 39 patrones de resistencia diferentes, encontrándose 3 cepas (3,13%) que se mostraron sensibles a todos los antibióticos probados, 17 cepas (17,71%) resultaron resistentes únicamente a los β-lactámicos y 17 cepas (17,71%) expresaron resistencia a dos grupos de antibióticos, 59 aislamientos (61,46%) aparecieron como MDR. Así, 14 cepas (14,58%) aparecieron como resistentes a 3 grupos de antibióticos; 18 cepas (18,75%) manifestaron resistencia a 4 grupos; 23 cepas (23,96%) fueron resistentes a 5 grupos y, finalmente, 4 cepas (4,17%) demostraron ser resistentes a 6 grupos de antimicrobianos diferentes. Cabe destacar que el mayor número de cepas MDR correspondió a cepas SARM (71,80%). Por su parte, en las cepas SASM se evidenciaron 7 perfiles diferentes de resistencia, resaltando que 16,65% de las mismas se mostraron sensibles a todos los antibióticos probados y el mismo porcentaje, correspondió a cepas con fenotipos MDR (datos no mostrados).

Las diferencias observadas entre los porcentajes de co-resistencia encontrados en las cepas de *S. aureus* están estadísticamente relacionadas con la susceptibilidad a la meticilina ($p < 0,05$).

Tabla 5. *S. aureus* aislados de hemocultivos en pacientes de UCI. Resistencia antimicrobiana de acuerdo a la susceptibilidad a meticilina. CRB-SAHUM (2001-2015) (n=96)

Antibiótico	SARM (n=78)						SASM (n=18)					
	Resistentes		Intermedios		Sensibles		Resistentes		Intermedios		Sensibles	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
PG	78	100,00	0	0	0	0	13	72,22	-	-	5	27,78
OXA	78	100,00	0	0	0	0	-	-	-	-	18	100,00
AK	21	26,92	3	3,85	54	69,23	-	-	1	5,56	17	94,44
GM	39	50,00	6	7,69	33	42,31	-	-	1	5,56	17	94,44
RA	7	8,97	1	1,28	70	89,74	-	-	-	-	18	100,00
CIP	33	42,31	2	2,56	43	55,13	-	-	-	-	18	100,00
LVX	20	25,64	12	15,38	46	58,97	-	-	-	-	18	100,00
MFX	23	29,49	9	11,54	46	58,97	-	-	-	-	18	100,00
TSX	32	41,02	3	3,85	43	55,13	1	5,56	-	-	17	94,44
CC	40	51,28	4	5,13	34	43,59	1	5,56	-	-	17	94,44
E	50	64,10	5	6,41	23	29,49	6	33,33	1	5,56	11	61,11
C	6	7,69	0	0	72	92,31	-	-	-	-	18	100,00
TE	10	12,82	0	0,00	68	87,18	4	22,22	-	-	14	77,78
QDA	0	0	0	0	78	100,00	-	-	-	-	18	100,00
LZD	0	0	0	0	78	100,00	-	-	-	-	18	100,00
TEC	0	0	0	0	78	100,00	-	-	-	-	18	100,00
VA	0	0	0	0	78	100,00	-	-	-	-	18	100,00

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CRB-SAHUM: Centro de Referencia Bacteriológica, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; PG: penicilina; OXA: oxacilina; AK: amikacina; GM: gentamicina; RA: rifampicina; CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; MFX: moxifloxacina; TSX: trimetoprim/sulfametoxazol; CC: clindamicina; E: eritromicina; C: cloranfenicol; TE: tetraciclina; QDA: quinupristin/dalfopristin; LZD: linezolid; TEC: teicoplanina; VA: vancomicina; No: número; %: porcentaje.

Tabla 6. *S. aureus* aislados de hemocultivos en pacientes de UCI. Concentración inhibitoria mínima a vancomicina. Distribución de acuerdo a la susceptibilidad a meticilina. CRB-SAHUM (2011-2015) (n=96)

CIM (µg/l)	SARM		SASM	
	No	%	No	%
0,50	15	19,23	7	38,89
0,75	20	25,64	2	11,11
1,00	30	38,46	6	33,33
2,00	13	16,67	3	16,67
TOTAL	78	100,00	18	100,00

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CRB-SAHUM: Centro de Referencia Bacteriológica, Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; CIM: Concentración inhibitoria mínima; µg/l: microgramos/Litro; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; No: número; %: porcentaje.

Discusión

Es frecuente encontrar en la UCI a pacientes, severamente, comprometidos por cuadros de origen infeccioso, ya sean adquiridos en la comunidad y que constituyan el motivo de ingreso, o adquiridos a nivel intrahospitalario como complicación de otro proceso patológico de base. El adecuado conocimiento de los microorganismos que predominan en cada institución, permite una rápida y eficiente instauración de medidas terapéuticas, tendentes a asegurar mejores desenlaces para los pacientes que desarrollan estos cuadros infecciosos (26).

Las infecciones hospitalarias más comunes en UCI son las infecciones del torrente sanguíneo, siendo los microorganismos grampositivos los más frecuentemente aislados en los hemocultivos provenientes de estos pacientes, entre los cuales, los estafilococos coagulasa negativa, *S. aureus* y *Enterococcus* spp. ocupan los tres primeros lugares (26).

La frecuencia general de bacteriemia por *S. aureus* fue de 8,97%. Arias y col (27), en su trabajo, que reúne la mayor cohorte de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* en América Latina hasta la fecha, incluyendo pacientes de hospitales seleccionados de nueve países, desde México hasta Argentina, reportan una frecuencia de 2,53% en México; 4,89% en Venezuela; 8,52% en Ecuador; 11,65% en Guatemala; 12,57% en Argentina; 12,99% en Perú; 13,75% en Chile; 15,73% en Colombia y 17,22% en Brasil. Al comparar los resultados se evidencia que la frecuencia de este patógeno prácticamente se ha duplicado con respecto a los valores nacionales anteriores; aunque sigue siendo inferior a los correspondientes a Brasil y Colombia, que presentan los índices más altos.

Dentro de la búsqueda bibliográfica realizada para esta investigación, no se encontraron publicaciones sobre porcentajes de *S. aureus* en hemocultivos provenientes de pacientes recluidos en las UCI a nivel regional, por lo que se compararon las frecuencias observadas con los reportes internacionales, apreciándose valores considerablemente más bajos en regiones de Turquía (0,90%-3,5%) (26,28), Paquistán (9,90%) (29), Nueva Bombay, India (14,7%) (30,31); mientras que otras áreas manifiestan

una frecuencia de aislamiento comparable, como por ejemplo, España (26,70%) (32).

Las cepas SARM exhibieron un evidente predominio en esta investigación, correspondiéndoles un 81,25% del total de cepas probadas. Este porcentaje es inusualmente elevado en comparación a los mencionados en la literatura científica donde se encuentran porcentajes que varían entre 6,2% y 66% (26,30,31). Es importante recalcar que, desde su aparición en ambientes hospitalarios, SARM se ha convertido en un grave problema de salud pública que se ha extendido por todo el mundo. En la mayoría de los países, este microorganismo es motivo de preocupación para los programas de control de infecciones hospitalarias, especialmente en las UCI, donde puede causar graves complicaciones y está relacionado con un pobre resultado para el paciente, su familia, y los proveedores de salud (33).

La bacteriemia por *S. aureus* fue más frecuente en los menores de un año (37,50%) con predominio de cepas SARM (91,67%), reportes similares a los expresados por Cobos-Carrascosa y col (32), en cuyo estudio el grupo de edad más afectado fue el de los bebés menores de 1 año, como se ha descrito en publicaciones anteriores (34). En relación a la frecuencia de aislamiento de acuerdo al sexo del paciente, *S. aureus* productor de bacteriemia fue más común entre pacientes femeninos (57,29%); en oposición a lo observado en otras investigaciones que describen la asociación de una mayor incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus* entre los hombres (26,35,36).

Como se ha indicado previamente, el grupo etario con mayor frecuencia de aislamiento para SARM fue el de menores de un año. Considerando estos resultados y el hecho que la prematuridad está en aumento en la población general, es evidentemente necesario que los programas de control en las UCI neonatales y pediátricas sean más meticulosos en el manejo de los factores de riesgo asociados con la bacteriemia por *S. aureus* a fin de lograr una disminución general en la incidencia de este patógeno (32).

Existen numerosas publicaciones en relación a la resistencia a los antibióticos de *S. aureus* (26,27,30,32,37-39); sin embargo, si se restringe la búsqueda a cepas provenientes de hemocultivos de pacientes recluidos en UCI, la información disponible está mucho más restringida.

Los pacientes en la UCI son más propensos que otros a ser colonizados o infectados por patógenos resistentes a los antimicrobianos, por lo tanto, las tasas de resistencia son significativamente mayores en pacientes atendidos en la UCI que en pacientes recluidos en otros servicios, situación de la que no escapa *S. aureus* (3,5,29).

Se ha descrito que la resistencia a meticilina entre cepas de *S. aureus* está aumentando. Estudios de vigilancia realizados en América Latina, Asia, África y Europa encontraron que, aproximadamente, el 80% de las cepas de *S. aureus* aisladas en UCI son resistentes a meticilina (26,39), afirmación que se sustenta en los resultados obtenidos en esta investigación donde se

encontró un 81,25% de cepas SARM. Puesto que la frecuencia de SARM nosocomial, constituye un indicador general de la eficiencia de los programas de control de infecciones (26), esta elevada frecuencia pudiera ser determinada por la flexibilidad con que se aplican las medidas de control epidemiológico intrahospitalarias, si se considera que los principales reservorios de SARM son los sujetos infectados o colonizados, y que la transmisión de la bacteria se lleva a cabo, predominantemente, de persona a persona (5). Además, la mayor gravedad de las infecciones estafilocócicas y el aumento de la mortalidad asociada, posiblemente estén relacionados con el aumento de las infecciones por SARM con cepas asociadas a la comunidad, las cuales son, con frecuencia, más virulentas (1).

El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición horizontal del gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil grande, conocido como cassette cromosomal estafilocócico *mec* ("staphylococcal cassette chromosome *mec*", SCC*mec*). Este cassette no es endógeno de esta bacteria y se encuentra integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a penicilina (PBP) de 78 kDa, llamada PBP2a, la cual presenta baja afinidad para meticilina y todos los antibióticos β -lactámicos que se han desarrollado, incluyendo las isoxazolil penicilinas (por ejemplo, oxacilina). La PBP2a es una transpeptidasa de clase B, de alto peso molecular que cataliza la formación de puentes cruzados en el peptidoglucano de la pared celular bacteriana. Asistida por el dominio transglicosilasa, la PBP2a nativa de *S. aureus*, asume la función de la biosíntesis de la pared celular en presencia de antibióticos β -lactámicos cuando las PBP normales estén inhibidas por los antibióticos (40).

El aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos glicopéptidos para microorganismos grampositivos es un problema importante en las UCI (24). La literatura internacional especializada informa que la mayoría de las cepas SARM también son resistentes a otros antibióticos, por lo que se requiere el uso de los antibióticos glicopéptidos, como VA, para el tratamiento; sin embargo, se ha incriminado una disminución de la susceptibilidad a VA como causa de fallos terapéuticos. En consecuencia, el uso racional de estos antibióticos y la vigilancia continua mediante pruebas de susceptibilidad, han sido reportados como una alternativa para controlar la diseminación de cepas de estafilococos con susceptibilidad reducida a VA (41).

Coincidentes con los reportes de otros autores (5,24) con respecto a la susceptibilidad a VA, todas las cepas de *S. aureus* se mostraron sensibles. No obstante, la tasa de microorganismos con CIM ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ representó el 54,17% (52/96). Esta proporción es inferior al rango de 86,00-92,00%, referido por el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY (programa universal para monitorear las enfermedades infecciosas), durante 2002-2006, respectivamente, para centros médicos latinoamericanos (42). Tal diferencia pudiera estar determinada por dos características intrínsecas de las

unidades médicas; la presión selectiva ejercida por el uso de VA o el método con el cual se determina la susceptibilidad a dicho antimicrobiano (5).

El procedimiento utilizado para determinar la susceptibilidad a VA depende de los recursos de las unidades médicas. El método de referencia es la dilución en caldo o en agar (24). Sin embargo, el E-test® y los métodos automatizados son los más utilizados en los laboratorios clínicos; mientras que el primero categoriza los microorganismos susceptibles como "intermedios", los métodos automatizados, como el Vitek 2®, clasifican las bacterias con susceptibilidad intermedia como "sensibles a VA" (43). La menor proporción de los aislados con CMI \geq 1 $\mu\text{g/ml}$ encontrada pudiera relacionarse con una presión selectiva menor sobre la población bacteriana estudiada. Finalmente, debe destacarse que a pesar que todos los aislados estudiados fueron sensibles a VA; el 16,67% (16/96) mostró una CIM de 2 $\mu\text{g/ml}$. Este dato es relevante porque se evidencia la existencia actual de un fenotipo asociado con mayor mortalidad entre los enfermos con bacteriemia causada por SARM cuya CIM a VA es $>$ 1 $\mu\text{g/ml}$ cuando son tratados con este antibiótico (5), lamentablemente, en esta investigación, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio no se tuvo acceso a la historia clínica del paciente como tal, por lo cual no se pudo determinar la tasa de mortalidad de los pacientes incluidos, lo cual representa la principal limitante de esta investigación.

El porcentaje encontrado de *S. aureus* con susceptibilidad disminuida a VA fue exactamente igual para cepas SARM y SASM; pero inferior al manifestado en un estudio realizado en centros médicos argentinos, brasileños y chilenos (42), donde, además, se demostró que el porcentaje de cepas con esta característica ha disminuido entre los periodos 1999-2002 y 2003-2006, siendo más pronunciado para cepas SASM.

Existe evidencia creciente que muestra un incremento sostenido en las CIM a glicopéptidos en cepas de *S. aureus*, un proceso conocido como "MIC creep", sin embargo, existen resultados controversiales (42,43). Cabe destacar que, al momento de analizar los resultados obtenidos, debe tenerse en cuenta que el incremento de la CIM se puede perder después del almacenamiento y el subcultivo del aislamiento (37).

La resistencia completa a VA en *S. aureus* (CIM \geq 16 $\mu\text{g/ml}$) es conferida por el operón *vanA* codificado en el transposón *Tn1546*, proveniente de un plásmido de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) que puede ser adquirido por *S. aureus* durante eventos de conjugación (43). Afortunadamente, esta resistencia es rara, a pesar del amplio uso de este antibiótico para el tratamiento de infecciones graves por SARM. La baja prevalencia de *S. aureus* resistente a VA puede atribuirse a una condición física asociada al costo de la adquisición de resistencia mediada por *vanA*, infrecuencia de la transferencia horizontal de genes de enterococos en *S. aureus*, presencia de robustos sistemas de restricción/modificación que evitan la captación de ADN

extraño y, la especificidad de linaje de ciertas cepas de *S. aureus* para captar plásmidos enterocócicos (43).

Adicionalmente a OXA y VA, este estudio determinó la susceptibilidad antimicrobiana a los aislamientos de *S. aureus* frente a otros antibióticos de uso común, encontrándose que la mayoría de las cepas resultaron resistentes a PG (94,79%), hallazgo concordante con los reportes de otros autores (39,41). Esta resistencia se debe a la producción de penicilinasas (β -lactamasas) y es conferida por una penicilinasasa plasmídica, inducible, que inactiva PG, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas; es inactivada por los inhibidores de β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) y no hidroliza las cefalosporinas. En la actualidad, más del 90% de las cepas de *S. aureus* han desarrollado resistencia a PG. Sin embargo, cuando la cepa es sensible, este antibiótico constituye una droga de primera línea y de amplio uso; además, presenta una buena disponibilidad con relación a otros antimicrobianos, dado su bajo costo y su toxicidad selectiva; debido a que actúa inhibiendo la síntesis del peptidoglucano, principal constituyente de la pared celular bacteriana, la cual no está presente en las células eucariotas del hospedero (38,41).

Los aminoglicósidos se utilizan a menudo sinérgicamente en combinación con betalactámicos o glicopéptidos, especialmente, para el tratamiento de infecciones estafilocócicas complicadas (44). Sin embargo, actualmente, SARM ha adquirido resistencia a una amplia gama de antibióticos, incluidos los aminoglicósidos (44,45). El principal mecanismo de resistencia a este grupo de antibióticos es la inactivación por enzimas modificadoras de aminoglicósidos (EMA), que están codificadas por elementos genéticos. Clínicamente, las EMA más comunes en estafilococos son ANT (4') -I, AAC (6')/APH (2'') y APH (3) -III, que modifican los aminoglicósidos de importancia terapéutica, incluyendo tobramicina, gentamicina y kanamicina, respectivamente (44).

En este trabajo, la resistencia observada para los aminoglicósidos fue de 46,87% para GM y de 26,05% para AK. Por su parte Djuric y cols. (46) declaran un 83,30% de resistencia a GM, el cual alcanza un 100,00% cuando se trata de cepas resistentes a meticilina. Las diferencias observadas en los porcentajes de resistencia a los aminoglicósidos pueden obedecer a variaciones en la prevalencia de las EMA de acuerdo al área geográfica y a las políticas vigentes de uso de los antibióticos implicados (44).

Entre las quinolonas, se obtuvo mayor porcentaje de resistencia a CIP seguida de MFX y LVX, confirmando que la resistencia a fluoroquinolonas en *S. aureus* es frecuente lo que complica el manejo terapéutico de las bacteriemias por esta especie (26). Estos resultados concuerdan con la afirmación que la resistencia a quinolonas se desarrolla gradualmente, así cepas con mutaciones en *grlA* permanecen sensibles a las quinolonas más nuevas (LVX y MFX); aunque son resistentes a CIP. Por otra parte, cuando existe resistencia a las nuevas quinolonas, se debe a la presencia de dobles mutantes (*grlA* y *grlB*). Además, esta resistencia, cuando

es de bajo nivel, puede ser debida a la presencia de bombas de eflujo, que tienen la capacidad de transportar fluoroquinolonas. La presencia de la enzima AAC(6')-Ib-cr, variante de la enzima AAC(6')-Ib y codificada en genes transportados por plásmidos, produce una N-acetilación en el sustituto de piperazinil en algunas fluoroquinolonas, incluyendo norfloxacin y CIP, lo que reduce su actividad antimicrobiana (dos o tres veces). Estos mecanismos no son exclusivos y pueden estar presentes en forma conjunta o individual en cada célula bacteriana (47).

La resistencia detectada para las quinolonas fue comparable a la referida por Cugati y cols. (38) (35,00%) y ligeramente más baja que la reportada por Dharmapalan y cols. (32) (40,00%), ambos en India. Por su parte, Cuny y cols. (37) informan 95,90% de resistencia a quinolonas en Alemania.

La incidencia de la resistencia a macrólidos y lincosamidas en *S. aureus* varía ampliamente entre países e instituciones y en el tipo de mecanismo de resistencia prevalente en los aislamientos entre distintos hospitales y áreas geográficas (48). Los resultados obtenidos demuestran elevados porcentajes de resistencia tanto para E como para CC, en cepas resistentes y sensibles a meticilina; aunque los porcentajes fueron menores en las cepas SASM, observaciones concordantes con las publicaciones de otros investigadores (37,38), que también señalan que la resistencia a meticilina, generalmente, se acompaña de resistencia a otros grupos de antibióticos.

Ninguna de las cepas de *S. aureus* probadas mostró resistencia inducible a CC, resultados diferentes a los enunciados por Janapatla y cols. (48), quienes señalan que la incidencia del fenotipo MLS_{ii} es mayor en SASM (8,00%) que en SARM (4,00%) y, que los determinantes genéticos de este fenotipo de resistencia varían entre los dos grupos de cepas. Además, estos autores refieren que entre las cepas SARM predomina el fenotipo MLS_{bc}, tal como se describe en esta investigación.

Los resultados obtenidos demuestran que, en el hospital, la CC es un antibiótico eficaz para tratar las infecciones por *S. aureus* causadas por cepas resistentes MLS_{bc}. Sin embargo, los laboratorios clínicos deben informar la resistencia inducible a CC mostrada *in vitro* mediante la prueba D en *S. aureus* (SASM y SARM), y los médicos que prescriben CC para tratar infecciones debidas a las cepas MLS_{ii} deben vigilar continuamente al paciente para evitar el fracaso de la terapia. Sin embargo, el uso de CC debe estar prohibido en infecciones graves causadas por estas cepas (48).

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro, ampliamente utilizadas en la medicina humana y veterinaria, como promotora del crecimiento en animales e incluso, para el tratamiento de infecciones bacterianas en plantas. En consecuencia, no debe sorprender, que la resistencia a TE, codificada por variedad de determinantes, sea prevalente en un amplio rango de bacterias. Sin embargo, este antibiótico, relativamente económico, es todavía en algunos países, el segundo antibiótico más frecuentemente prescrito (después de las

penicilinas) para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, incluyendo las estafilocócicas (49).

La resistencia a TE es el segundo fenotipo de resistencia más común en SARM en ciertas áreas geográficas como: Polonia, Turquía y Bulgaria. Esta resistencia también era prevalente en Inglaterra previo a mediados de los 90's; a partir de los cuales, se ha observado un descenso de la resistencia, probablemente relacionado con la diseminación epidémica de cepas SAMR, susceptibles a TE (50). Al parecer este descenso, se ha producido también a nivel local, ya que la resistencia encontrada frente a TE, resultó relativamente baja (17,71%); lo cual puede reflejar la escasa aplicación de este antibiótico en el tratamiento de diversas infecciones humanas, incluidas las ocasionadas por SARM. De hecho, el porcentaje de resistencia obtenido para TE es muy inferior al reportado por Dekker y cols. (39) en Ghana (57,10%); lo cual reafirma el conocimiento que las cepas clínicas de *S. aureus* provenientes de África muestran altas tasas de resistencia a antibióticos como TE; pero también se caracterizan por presentar baja resistencia a otros antibióticos indicados para tratar las infecciones por bacterias grampositivas. Esto podría obedecer a la administración frecuente y repetida de antibióticos disponibles localmente, seleccionando así la resistencia (39); situación diferente a la existente en Alemania, donde Cuny y cols. (37) exponen apenas un 3,80% de resistencia a este antibiótico, lo cual refleja su uso menos frecuente en la terapéutica de infecciones por *S. aureus*.

La resistencia global a TSX fue de 37,50%. La literatura presenta porcentajes de resistencia mucho menores para este antibiótico ($\leq 5,00\%$) (37), lo cual puede deberse a su empleo restringido en el ambiente hospitalario. TSX es un antibiótico de amplio espectro con excelente biodisponibilidad y penetración tisular, que actualmente ha sido evaluado como una opción de tratamiento alternativa para infecciones invasivas por SARM (49). La alta tasa de resistencia observada en este trabajo es un hallazgo sorprendente y alarmante ya que el uso indiscriminado de este antibiótico en la terapia empírica de las infecciones estafilocócicas puede conducir a la rápida aparición de resistencia (49). Cabe destacar que, en su estudio, Nurjadi y cols. (51) advierten que la práctica actual de detección de resistencia contra TSX, en lugar de cribado para la resistencia a trimetoprim y sulfametoxazol por separado, obstaculiza en gran medida la vigilancia, lo que permite que la resistencia antimicrobiana emerja en silencio.

Al igual que en otros estudios, se detectó muy poca resistencia a RA y C (< 10,00%) (37,39). Todos los aislamientos de *S. aureus*, tanto las cepas SARM como las SASM, fueron altamente susceptibles a C; antimicrobiano que se usa muy raramente debido a la reacción adversa de anemia aplásica irreversible que provoca. Los bajos porcentajes de resistencia encontrados permiten sugerir que se emprendan estudios de riesgo-beneficio para reconsiderar su uso en el manejo de cepas patógenas de SARM. Por su parte, la RA es un agente antiestafilocócico de primera línea. No obstante, algunos estudios sugieren

que la combinación con VA puede tener efectos antagónicos. La resistencia a RA se desarrolla rápidamente si se usa como monoterapia, y puede ser más probable que ocurra si hay una infección con una alta carga bacteriana; por lo tanto, si se usa para el tratamiento de bacteriemia o endocarditis por *S. aureus*, es recomendable esperar hasta que los hemocultivos del paciente resulten negativos para añadir RA y minimizar el riesgo de aparición de resistencia (52).

Acorde con referencias internacionales, todos los aislamientos resultaron completamente sensibles a VA, TEC, LZD y QDA, por lo que todavía constituyen drogas de primera línea para la antibioticoterapia de las infecciones por *S. aureus* en la localidad (5,26,37,38).

Conforme a las apreciaciones de Sabater y cols (53), la presencia de co-resistencia a otros antimicrobianos fue más prevalente en las cepas SARM que en las SASM, reafirmando que todos los aislamientos SAMR son, significativamente, menos sensibles a los antibióticos, en comparación con los aislados SAMS, lo cual obedece a la gran variedad de determinantes de resistencia que puede albergar el SCCmec de *S. aureus*.

Del total de cepas estudiadas, 59 (61,46%) fueron MDR, resultados consistentes con estudios en otros países (39,41). Esto podría reflejar la administración frecuente y repetida de antibióticos disponibles localmente, seleccionando así la resistencia y resultando en altas frecuencias de MDR (39). La multiresistencia observada constituye una complicación desde el punto de vista del manejo terapéutico adecuado para tratar a los pacientes afectados de infecciones por cepas SAMR, así como controlar su diseminación y evitar brotes de infecciones nosocomiales (31,32). El patrón de multiresistencia más frecuentemente encontrado implica resistencia a β -lactámicos (PG y OX), aminoglicósidos (AK y GM), macrólidos (E) y quinolonas (CIP, LVX y MFX) y estuvo presente en el 11,46% de los aislamientos de *S. aureus* y en el 14,10% de las cepas SARM, respectivamente. Entre las cepas SASM, el perfil más común expresó, únicamente, resistencia a PG y correspondió al 44,48% de los aislamientos de este grupo. Estos resultados son similares a los descritos por Sabater y cols. (53) y Oteo y cols. (54) en sus estudios.

La literatura describe que en el caso de SARM, la transmisión es predominantemente monoclonal. En la mayoría de los casos están asociados con un único genotipo, bien definido. La propagación de este clon epidémico de SARM se favorece en el entorno hospitalario por el aumento de la duración de la estancia y por presión selectiva asociada al uso de antibióticos β -lactámicos. Por el contrario, en el caso de la bacteriemia por SASM, la propagación de la infección es de naturaleza policlonal, involucrando numerosas cepas genéticamente distintas del patógeno (17-19,27,55,56). No obstante, se han caracterizado clones particulares de SASM que se diseminan dentro del entorno hospitalario y la comunidad. En esta investigación, la identificación de múltiples patrones de resistencia antimicrobiana en las cepas SARM, sugiere que las cepas, muy probablemente,

tienen un origen policlonal; ya que no responden igual frente a los antimicrobianos, lo cual pudiese demostrarse mediante estudios de genotipificación que no estuvieron al alcance de esta investigación debido a su carácter retrospectivo y a que estos métodos de tipificación no son utilizados rutinariamente en la institución.

El conocimiento de la epidemiología de la bacteriemia por *S. aureus*, la propagación clonal, y los patrones de resistencia son particularmente útiles en el manejo de pacientes y el mantenimiento de las medidas de control de infecciones. La mayoría de los casos de bacteriemia por *S. aureus* en el hospital se adquieren a través de transmisión nosocomial o por otro contacto dentro del sistema sanitario. Dado que estas infecciones son potencialmente prevenibles, es importante mejorar las medidas, tanto dentro del hospital como de la comunidad en general, para prevenir la adquisición de infecciones por *S. aureus* y la transmisión de clones altamente patogénicos de SARM y SASM (17).

Las observaciones realizadas permiten concluir que existen altos niveles de resistencia a meticilina y total sensibilidad a vancomicina en las cepas de *S. aureus* aisladas de los hemocultivos de pacientes recluidos en las diferentes UCI del SAHUM durante el periodo estudiado (2011-2015); aunque con valores elevados de CIM a vancomicina ($> 1 \mu\text{g/ml}$); por lo que se requiere la vigilancia sistemática del patrón de susceptibilidad a este antibiótico, con un método de referencia, a fin de monitorear la resistencia y poder controlar su posible diseminación, debido al riesgo que representa este microorganismo para la salud global.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no tener conflicto de relaciones y actividades. El Dr. Armindo Perozo Mena se desempeña actualmente como editor de la revista, por lo que se inhibe totalmente del proceso editorial, selección de expertos para el arbitraje, evaluación y aceptación del presente trabajo; dichas actividades serán asumidas por el co-editor del área de Bacteriología y Resistencia Bacteriana de la revista. El Dr. Armindo Perozo Mena declara no haber ejercido ningún tipo de presión o influencia para la publicación del trabajo. El proceso de evaluación y arbitraje del trabajo se desarrolló de manera normal siguiendo todos los procesos y requisitos estándar de manera que su posición como editor no afectó el proceso de evaluación y aceptación, todo a fin de garantizar que los principios de calidad científica, honestidad y transparencia no sean violados de ninguna forma.

Referencias Bibliográficas

1. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations a review of recent developments in MRSA management and treatment. Crit Care [Internet]. 2017;21(1):211. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s1305>

- [4-017-1801-3](#) DOI: [10.1186/s13054-017-1801-3](#) PMID [28807042](#) PMCID [PMC5557425](#) [Google Académico](#)
2. Bassetti M, Peghin M, Trearichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(2):e0170236. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170236> DOI: [10.1371/journal.pone.0170236](#) PMID [28152067](#) PMCID [PMC5289427](#) [Google Académico](#)
 3. Perovic O, Iyaloo S, Kularatne R, Lowman W, Bosman N, Wadula J, et al. Prevalence and Trends of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in Hospitalized Patients in South Africa, 2010 to 2012: Laboratory-Based Surveillance Mapping of Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology. *PLoS One* [Internet]. 2016;10(12):e0145429. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145429> DOI: [10.1371/journal.pone.0145429](#) PMID [26719975](#) PMCID [PMC4697812](#) [Google Académico](#)
 4. Kim HJ, Choi Q, Kwon GC, Koo SH. Molecular epidemiology and virulence factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with bacteremia. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020;34:e23077. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.23077> DOI: [10.1002/jcla.23077](#) PMID [31721291](#) [Google Académico](#)
 5. Rodríguez-Pineda J, Terrazas-Estrada JJ, Urdez-Hernández E, Hernández-Sánchez EA, Sánchez-Tejeda SL. Resistencia a meticilina y susceptibilidad a vancomicina de *Staphylococcus aureus* aislados de sangre. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2016;54(1):48–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820198/> PMID [26820198](#) [Google Académico](#)
 6. Amberpet R, Sistla S, Sugumar M, Nagasundaram N, Manoharan M, Parija S. Detection of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: A preliminary report from south India. *Indian J Med Res* [Internet]. 2019;150(2):194–8. Disponible en: <http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2019;volume=150;issue=2;page=194;epage=198;aulast=Amberpet> DOI: [10.4103/ijmr.IJMR.1976.1731670275](#) PMCID [PMC6829776](#) [Google Académico](#)
 7. Lewis PO, Heil EL, Covert KL, Cluck DB. Treatment strategies for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2018;43(5):614–25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.12743> DOI: [10.1111/jcpt.12743](#) PMID [30003555](#) [Google Académico](#)
 8. Alfouzan W, Udo EE, Modhaffer A, Alosaimi A. Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Tertiary Care hospital in Kuwait. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):18527. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-54794-8> DOI: [10.1038/s41598-019-54794-8](#) PMID [31811246](#) PMCID [PMC6898362](#) [Google Académico](#)
 9. Alfouzan W, Dhar R, Udo E. Genetic Lineages of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Acquired during Admission to an Intensive Care Unit of a General Hospital. *Med Princ Pract* [Internet]. 2017;26(2):113–7. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000453268> DOI: [10.1159/000453268](#) PMID [27829243](#) PMCID [PMC5588361](#) [Google Académico](#)
 10. Hornak JP, Anjum S, Reynoso D. Adjunctive ceftaroline in combination with daptomycin or vancomycin for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia after monotherapy failure. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2019;6:2049936119886504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31857898> DOI: [10.1177/2049936119886504](#) PMID [31857898](#) PMCID [PMC6915839](#) [Google Académico](#)
 11. Turner NA, Moehring R, Sarubbi C, Wrenn RH, Drew RH, Cunningham CK, et al. Influence of Reported Penicillin Allergy on Mortality in MSSA Bacteremia. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018;5(3). Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/5/3/ofy042/4870002> DOI: [10.1093/ofid/ofy042](#) PMID [29594180](#) PMCID [PMC5861429](#) [Google Académico](#)
 12. De Rosa FG, Corcione S, Motta I, Petrolo A, Filippini C, Pagani N, et al. Risk factors for mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Chemother* [Internet]. 2016;28(3):187–90. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947815Y.0000000076> DOI: [10.1179/1973947815Y.0000000076](#) PMID [26431371](#) [Google Académico](#)
 13. Braquet P, Alla F, Cornu C, Goehringer F, Piroth L, Chirouze C, et al. Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(11):948.e1-948.e7. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)30291-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30291-9/fulltext) DOI: [10.1016/j.cmi.2016.07.034](#) PMID [27515395](#) [Google Académico](#)
 14. Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparative effectiveness of β -lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016;15(1):27. Disponible en: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-016-0143-3> DOI: [10.1186/s12941-016-0143-3](#) PMID [27112143](#) PMCID [PMC4845304](#) [Google Académico](#)
 15. Kang CK, Kwak YG, Park Y, Song K-H, Kim ES, Jung S-I, et al. Gender affects prognosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia differently depending on the severity of underlying disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018;37(6):1119–23. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3226-6> DOI: [10.1007/s10096-018-3226-6](#) PMID [29667110](#) [Google Académico](#)
 16. Katsarou I, Paraskevopoulou NM, Papadimitriou-Olivgeris M, Giormezis N, Militopoulou M, Kolonitsiou F, et al. Fatality of *Staphylococcus aureus* infections in a Greek university hospital: role of inappropriate empiric treatment, methicillin resistance, and toxin genes' presence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020;39(3):443–50. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-019-03742-5> DOI: [10.1007/s10096-019-03742-5](#) PMID [31734796](#) [Google Académico](#)
 17. San-Juan R, Pérez-Montarelo D, Viedma E, Lalueza A, Fortún J, Loza E, et al. Pathogen-related factors affecting outcome of catheter-related bacteremia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a Spanish multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017;36(10):1757–65. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-017-2989-5> DOI: [10.1007/s10096-017-2989-5](#) PMID [28477236](#) [Google Académico](#)
 18. Recker M, Laabei M, Toleman MS, Reuter S, Saunderson RB, Blane B, et al. Clonal differences in *Staphylococcus aureus* bacteraemia-associated mortality. *Nat Microbiol* [Internet]. 2017;2(10):1381–8. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0001-x> DOI: 10.1038/s41564-017-0001-x PMID 28785103 [Google Académico](#)
19. Jokinen E, Lindholm L, Huttunen R, Huhtala H, Vuento R, Vuopio J, et al. Spa type distribution in MRSA and MSSA bacteremias and association of spa clonal complexes with the clinical characteristics of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018;37(5):937–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3210-1> DOI: 10.1007/s10096-018-3210-1 PMID 29428976 [Google Académico](#)
 20. Smit J, Rieg SR, Wendel AF, Kern W V, Seifert H, Schönheyder HC, et al. Onset of symptoms, diagnostic confirmation, and occurrence of multiple infective foci in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a look into the order of events and potential clinical implications. *Infection* [Internet]. 2018;46(5):651–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1165-x> DOI: 10.1007/s15010-018-1165-x PMID 29949090 [Google Académico](#)
 21. García-Perdomo HA, Toro Maldonado JF. Interventions to treat methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: many methodological concerns. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019;19(1):892. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4520-3> DOI: 10.1186/s12879-019-4520-3 PMID 31653196 PMCID PMC6815029 [Google Académico](#)
 22. Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Aslanian P, Bagshaw SM, Carignan A, et al. 7 versus 14 days of antibiotic treatment for critically ill patients with bloodstream infection: a pilot randomized clinical trial. *Trials* [Internet]. 2018;19(1):111. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2474-1> DOI: 10.1186/s13063-018-2474-1 PMID 29452598 PMCID PMC5816399 [Google Académico](#)
 23. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6th ed. Mexico DF. Mexico: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V; 2014. p. 634.
 24. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. 296 p.
 25. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 5 de mayo del 2015. [citado 2019 Oct 15]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
 26. Ergül AB, İşik H, Ay Altıntop Y, Altuner Torun Y. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: A three year evaluation. *Turk Pediatr Ars* [Internet]. 2017;52(3):154–61. Disponible en: https://www.journalagent.com/tpa/pdfs/TPA_52_3_154_161.pdf DOI: 10.5152/TurkPediatrArs.2017.5451 PMID 29062249 PMCID PMC5644582 [Google Académico](#)
 27. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, et al. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(10):e00816-17. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/61/10/e00816-17.abstract> DOI: 10.1128/AAC.00816-17 PMID 28760895 PMCID PMC5610503 [Google Académico](#)
 28. Saglam D, Ercal BD, Yagmur G, Hormet Oz HT, Akin MA, Berk E. Distribution of microorganisms isolated from blood cultures collected from the neonatal intensive care units of Kayseri Training and Research Hospital. *Abant Med J* [Internet]. 2015;4(3):255–60. Disponible en: <http://www.abantmedj.com/eng/ivi.aspx?un=ABANT-43650> DOI: 10.5505/abantmedj.2015.43650 [Google Académico](#)
 29. Qadeer A, Akhtar A, Ain QU, Saadat S, Mansoor S, Assad S, et al. Antibiogram of Medical Intensive Care Unit at Tertiary Care Hospital Setting of Pakistan. *Cureus* [Internet]. 2016;8(9):e809–e809. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27800290> DOI: 10.7759/cureus.809 PMID 27800290 PMCID PMC5085829 [Google Académico](#)
 30. Dharmapalan D, Shet A, Yewale V, Sharland M. High Reported Rates of Antimicrobial Resistance in Indian Neonatal and Pediatric Blood Stream Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017;6(3):e62–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piw092> DOI: 10.1093/jpids/piw092 PMID 28339675 [Google Académico](#)
 31. Moolchandani K, Sastry AS, Deepashree R, Sistla S, Harish BN, Mandal J. Antimicrobial Resistance Surveillance among Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital in Southern India. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017;11(2):DC01–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384858> DOI: 10.7860/JCDR/2017/23717.9247 PMID 28384858 PMCID PMC5376822 [Google Académico](#)
 32. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Nieves Larrosa M, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Antoinette Frick M, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children: Changes During Eighteen Years. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015;34(12):1329–34. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/12000/Staphylococcus_aureus_Bacteremia_in_Children_.11.aspx DOI: 10.1097/INF.0000000000000907 PMID 26780021 [Google Académico](#)
 33. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2012;32(5):343–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338691> DOI: 10.1590/s1020-49892012001100004 PMID 23338691 [Google Académico](#)
 34. Mejer N, Westh H, Schönheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, et al. Stable incidence and continued improvement in short term mortality of *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1995 and 2008. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12(1):260. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-260> DOI: 10.1186/1471-2334-12-260 PMID 23075215 PMCID PMC3507819 [Google Académico](#)
 35. Freeman JT, Blakiston MR, Anderson DJ. Hospital-Onset MRSA Bacteremia Rates Are Significantly Correlated with Sociodemographic Factors: A Step Toward Risk Adjustment. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2018;39(4):479–81. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/article/hospitalonset-mrsa-bacteremia-rates-are-significantly-correlated-with-sociodemographic-factors-a-step-toward-risk-adjustment/412C2B0243EAA0034C6A82D3D1D7D068> DOI: 10.1017/ice.2018.12 PMID 29457569 [Google Académico](#)
 36. Crichton H, Connell N, Rabie H, Whitelaw A, Dramowski A. Neonatal and paediatric bloodstream infections: Pathogens, antimicrobial resistance patterns and prescribing practice at Khayelitsha District Hospital, Cape Town, South Africa. *South African Med J* [Internet].

- 2018;108(2):99–104. Disponible en: <http://www.sami.org.za/index.php/sami/article/view/12195> DOI: [10.7196/SAMJ.2017.v108i2.12601](https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v108i2.12601) PMID [29429440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429440/) [Google Académico](#)
37. Cuny C, Layer F, Werner G, Harmsen D, Daniels-Haardt I, Jurke A, et al. State-wide surveillance of antibiotic resistance patterns and spa types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from blood cultures in North Rhine-Westphalia, 2011–2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(8):750–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.013> DOI: [10.1016/j.cmi.2015.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.013) PMID [25704447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704447/) [Google Académico](#)
38. Cugati S, Saikumar C. Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of *Staphylococcus aureus* isolated from Blood Culture in a Tertiary Care Centre. *J Med Sci Clin Res* [Internet]. 2017;05(04):20842–7. Disponible en: <http://jmscr.igmpublication.org/home/index.php/archive/137-volume-05-issue-04-april-2017/2238-prevalence-and-antibiotic-susceptibility-pattern-of-staphylococcus-aureus-isolated-from-blood-culture-in-a-tertiary-care-centre> DOI: [10.18535/jmscr/v5i4.178](https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i4.178) [Google Académico](#)
39. Dekker D, Wolters M, Mertens E, Boehen KG, Krumkamp R, Eibach D, et al. Antibiotic resistance and clonal diversity of invasive *Staphylococcus aureus* in the rural Ashanti Region, Ghana. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):720. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2048-3> DOI: [10.1186/s12879-016-2048-3](https://doi.org/10.1186/s12879-016-2048-3) PMID [27899074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899074/) PMCID [PMC5129674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5129674/) [Google Académico](#)
40. Hanssen AM, Ericson Sollid JU. SCCmec in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2006;46(1):8–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x> DOI: [10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x) PMID [16420592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420592/) [Google Académico](#)
41. Dilnessa T, Bitew A. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples at Yekatit 12 Hospital Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):398. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1742-5> DOI: [10.1186/s12879-016-1742-5](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1742-5) PMID [27506613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506613/) PMCID [PMC4977752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4977752/) [Google Académico](#)
42. Picao R, Sader H, Jones R, Andrade S, Gales A. Analysis of resistance and vancomycin “reverse creep” in Latin American *Staphylococcus aureus*: ten-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2006). In: *Clinical Microbiology and Infection*, editor. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [Internet]. Madrid España: Clinical Microbiology and Infection; 2008. p. S121–666. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02007.x> DOI: [10.1111/j.1469-0691.2008.02007.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02007.x) [Google Académico](#)
43. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2017;90(2):269–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656013/> PMID [28656013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656013/) PMCID [PMC5482303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5482303/) [Google Académico](#)
44. Khosravi AD, Jenabi A, Montazeri EA. Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2017;33(12):587–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.08.001> DOI: [10.1016/j.kjms.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.08.001) PMID [29132547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132547/) [Google Académico](#)
45. Oyeboode ATA, David OO, Kunle PB, Aderayo AA, Adeolu O. Distribution of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes amongst methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from Nigerian hospitals. *African J Microbiol Res*. 2015;9(5):318–25. DOI: [10.5897/ajmr2014.7300](https://doi.org/10.5897/ajmr2014.7300) [Google Académico](#)
46. Djuric O, Jovanovic S, Stosovic B, Tosic T, Jovanovic M, Markovic-Denic L. Antimicrobial resistance of selected invasive bacteria in a tertiary care center: results of a prospective surveillance study. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2016;10(12):1325–31. Disponible en: <https://jicd.org/index.php/journal/article/view/28036312> DOI: [10.3855/jicd.7695](https://doi.org/10.3855/jicd.7695) PMID [28036312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28036312/) [Google Académico](#)
47. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chil Infectología* [Internet]. 2015;32(5):499–504. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: [10.4067/S0716-10182015000600002](https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002) PMID [26633105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633105/) [Google Académico](#)
48. Janapatla RP, Yan JJ, Huang AH, Chen HM, Wu HM, Wu JJ. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates causing bacteremia at a university hospital in southern Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2007;58(2):203–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889306005244> DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.016](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.016) PMID [17300897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300897/) [Google Académico](#)
49. Vandendriessche S, De Boeck H, Deplano A, Phoba M-F, Lunguya O, Falay D, et al. Characterisation of *Staphylococcus aureus* isolates from bloodstream infections, Democratic Republic of the Congo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017;36(7):1163–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2904-0> DOI: [10.1007/s10096-017-2904-0](https://doi.org/10.1007/s10096-017-2904-0) PMID [28116552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116552/) [Google Académico](#)
50. Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W, Dowson CG. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2000;45(6):763–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/45.6.763> DOI: [10.1093/jac/45.6.763](https://doi.org/10.1093/jac/45.6.763) PMID [10837427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10837427/) [Google Académico](#)
51. Nurjadi D, Olalekan AO, Layer F, Shittu AO, Alabi A, Ghebremedhin B, et al. Emergence of trimethoprim resistance gene dfrG in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014;69(9):2361–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dku174> DOI: [10.1093/jac/dku174](https://doi.org/10.1093/jac/dku174) PMID [24855123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855123/) [Google Académico](#)
52. Galar A, Weil AA, Dudzinski DM, Muñoz P, Siedner MJ. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019;32(2):e00041–18. Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/32/2/e00041-18.abstract> DOI: [10.1128/CMR.00041-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00041-18) PMID [30760474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760474/) PMCID [PMC6431130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6431130/) [Google Académico](#)
53. Sabater Vidal S, Moreno Muñoz R. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en el Hospital General de Castellón (2001–2005). *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(4):217–23. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/21/4/sabater.pdf> PMID [19031122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19031122/) [Google Académico](#)
54. Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J. Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish

- hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000–2002). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2004;53(6):1033–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkh214> DOI: [10.1093/jac/dkh214](https://doi.org/10.1093/jac/dkh214) PMID [15128722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128722/) [Google Académico](#)
55. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the Bacteraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010;65(6):1276–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkq088> DOI: [10.1093/jac/dkq088](https://doi.org/10.1093/jac/dkq088) PMID [20335186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335186/) [Google Académico](#)
56. Sit PS, Teh CSJ, Idris N, Ponnampalavanar S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: Correlations between clinical, phenotypic, genotypic characteristics and mortality in a tertiary teaching hospital in Malaysia. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2018;59:132–41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134818300431> DOI: [10.1016/j.meegid.2018.01.031](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.01.031) PMID [29421224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421224/) [Google Académico](#)

Autores:

Correspondencia: Castellano-González Maribel Josefina. <https://orcid.org/0000-0002-1992-8349>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Bacteriología General. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Dirección Postal: Av. 19 con calle 65, Laboratorio de Bacteriología, Edificio Ciencia y Salud, Planta Baja. Maracaibo 4001-A. Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 58+414+6545914. E-mail: mjcastellanog@gmail.com

Franquis-Rodríguez Romer Moisés. <https://orcid.org/0000-0003-2893-5089>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Bacteriología General. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: moisesfranquis@gmail.com

Perozo-Mena Armindo José. <https://orcid.org/0000-0002-0378-7860>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Práctica Profesional de Bacteriología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Hospital Universitario de Maracaibo. Centro de Referencia Bacteriológica. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: aperozomena@gmail.com

Sandoval-Castellano Isabelle Virginia. <https://orcid.org/0000-0002-4296-0523>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: isavirsandocast@gmail.com

Contribución de los Autores:

CGMJ: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición. **FRM y SCIV:** investigación, redacción-preparación del borrador original. **PMAJ:** conceptualización, metodología, investigación, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición.