



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA



LABORATORIO "DR. ROBERTO GABALDÓN PARRA"

**ESTUDIO DE LA SUSCEPTIBILIDAD A MACRÓLIDOS EN
CEPAS DEL GÉNERO *Staphylococcus* PROVENIENTES DE
SECRECIONES DE HERIDAS DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS.**

Autora:

Pereira C. Sthefany P.

C.I.: V-26.578.892

Tutora:

MSc. Alviárez V. María Evelyn

Mérida, julio de 2024



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA

LABORATORIO "DR. ROBERTO GABALDÓN PARRA"



**ESTUDIO DE LA SUSCEPTIBILIDAD A MACROLIDOS EN
CEPAS DEL GÉNERO *Staphylococcus* PROVENIENTES DE
SECRECIONES DE HERIDAS DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS.**

Trabajo de grado es para optar por el Título de Licenciada en
Bioanálisis

Autora:

Pereira C. Sthefany P.

CI: V-26.578.892

Tutora:

MSc. Alviárez V. María Evelyn

Mérida, julio de 2024

DEDICATORIA

Dedico cada paso y cada meta cumplida a Dios, sin el a mi lado ningún objetivo trazado hubiese sido logrado. “Pon asimismo tu delicia en Jehová y él te dará las peticiones de tu corazón. Encomienda a Jehová tu camino y espera en él; y él hará. Y exhibirá tu justicia como la luz, y tus derechos como el medio día” (Salmos 37:4-6).

A mis amados padres Richard Gregorio Pereira Molina y María Zenaida Cruz Azuaje, porque sin ustedes esto no hubiese sido posible, dedico mis logros en su nombre, han sido mi inspiración. Cada día y cada noche que he estado en este camino los he sentido apoyándome y aconsejándome, en aquellos días en que me sentía decaída ustedes me levantaron y con mucho amor me guiaron. Los amo, esto es por ustedes.

A mis hermanos Richard y Alondra, son un motor importante. Hace unos años vine a crear un sueño, pero ustedes siempre han estado presentes, este logro es dedicado a ustedes. Seremos los grande hermanos Pereira Cruz. Siempre unidos y sintiendo orgullo uno del otro.

Y mi persona, esto es una dedicatoria a esa niña soñadora, todo lo que te propongas con esfuerzo, disciplina y dedicación lo puedes alcanzar.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por bendecirme, guiarme y protegerme, por haber puesto esta meta en mi camino y a todas aquellas personas que me han acompañado.

Gracias a mi padre, por creer en mí y apoyarme desde el principio, por ser el primero en alegrarse de mis triunfos y ver siempre lo mejor de cada obstáculo. A mi madre, por sus sabios consejos y oraciones, se han cumplido; por siempre estar pendiente de mí y de mi salud, por tus abrazos, cariño y dedicación. Gracias a ustedes dos que han hecho lo posible e imposible para que sus hijos tengan una educación de calidad y se propongan metas que los reten. No me alcanzan las palabras para agradecer todo lo que han hecho, espero con hechos poder hacerlo. Los amo.

A la ilustre Universidad de Los Andes, específicamente gracias a la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, por haber sido mi casa de estudio, por proporcionarme las herramientas y profesores de gran trayectoria y excelencia.

Gracias a mi tutora, Evelyn Alviárez, por la oportunidad, por su tiempo y conocimiento para llevar a cabo esta investigación. Dios la bendiga.

Gracias a mis abuelos Gregorio, Brígida, Damas y Antonieta, sin su sabiduría y herramientas no hubiese sido posible. A mis tías Yane, Rosa y Coralía. A mis hermanos Richard, Alondra y Genesis y mis primos Wilberto, Lisbert, Jhojan, Marle y Carla gracias por el cariño y apoyo en este camino.

Gracias Alejandro Santiago; por estar para mí, por escucharme, aconsejarme y alegrarme en mis momentos de colapso, por hacer ver en mí el potencial y la fuerza que tengo, gracias Pololo.

A mi mejor amigo Daniel González; por tu gran cariño y paciencia para explicarme o ayudarme cuando más te he necesitado. Eres una amistad incondicional.

A mis compañeros de estudio y quienes se convirtieron en la familia que me regalo la universidad Paola, Jairo, Nazaret, Josué, Yesica, Ángel, Alex, Daniela, Carla, Daniel y Jorge, ustedes que estuvieron en los momentos más difíciles de la carrera, quienes me aguantaron en los momentos buenos y no tan buenos, les agradezco cada risa, cada pelea, cada vez que lloramos juntos o esas madrugadas donde compartíamos el mismo sueño literal y metafóricamente hablando. Dios los bendiga.

ÍNDICE DE CONTENIDO

TABLA DE CUADROS	IX
ÍNDICE DE TABLAS.....	X
TABLA DE ESQUEMA	XI
TABLA DE FIGURAS	XII
RESUMEN	XIV
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I EL PROBLEMA	3
Planteamiento del Problema.....	3
Justificación de la Investigación.....	6
Objetivos de la Investigación	8
<i>Objetivo General</i>	8
<i>Objetivos Específicos</i>	8
Alcances y Limitaciones de la Investigación.....	9
<i>Alcances de la Investigación</i>	9
<i>Limitaciones de la Investigación</i>	9
CAPÍTULO II MARCO TEORICO	10
Trabajos Previos	10
Antecedentes Históricos	16
Bases Teóricas	20
<i>Aproximación Teórica Sobre el Género Staphylococcus</i>	20
<i>Aproximación Teórica Sobre las Infecciones en la piel que ocasiona el Género Staphylococcus</i>	25
<i>Aproximación Teórica Sobre los agentes antimicrobianos</i>	32
<i>Aproximación Teórica Sobre la Resistencia a los antibióticos</i>	41

<i>Aproximación teórica sobre elementos genéticos móviles</i>	44
<i>Aproximación teórica en Secreciones de Heridas</i>	45
Definición Operacional de Términos	49
Aislamiento	49
Agar	49
Coagulasa	49
Catalasa.....	49
Agente antimicrobiano.....	50
Punto de corte (límite)	50
In vivo:	50
In vitro	50
Inductor.....	50
Operacionalización del Eventos.....	51
Hipótesis.....	53
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	54
Tipo de Investigación	54
Diseño de la investigación	54
Población y Muestra.....	55
Selección del tamaño de la muestra.....	55
Sistema de variables.....	55
Instrumento de recolección de datos	56
Diseño de Análisis.....	57
Procedimientos metodológicos	58

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
Análisis de los Resultados	60
Discusión.....	71
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	73
Conclusiones.....	73
Recomendaciones	74
BIBLIOHEMEROGRAFIA	75

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE CUADROS

N°	Pag
Cuadro 1. <i>Staphylococcus</i> importantes	21
Cuadro 2. <i>Staphylococcus aureus</i>: toxinas y efectos biológicos	24
Cuadro 3. <i>Staphylococcus aureus</i>: Enzimas y efectos biológicos	25
Cuadro 4. Secreciones de heridas:	46
Cuadro 5. Tipos comunes de muestras en abscesos y heridas superficiales y profundas	48
Cuadro 6. Operacionalización del evento de estudio: susceptibilidad a macrólidos en cepas del género <i>Staphylococcus</i>	51
Cuadro 7. Operacionalización del evento de estudio: Secreciones de heridas	52

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

N°	Pag
Tabla 1 Identificación de especies de <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa más frecuentes.	31
Tabla 2 Agente antimicrobiano	37
Tabla 3 Variables estadísticas según su naturaleza, escala de medida e indicadores estadísticos.	56
Tabla 4 Relación entre el tipo de secreción de herida, con la edad de los pacientes, con infección de herida producida por cepas pertenecientes al género <i>Staphylococcus</i>	67

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE ESQUEMA

N°	Pag
Esquema 1: Diagnostico microbiológico	30

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: <i>S. aureus</i>	21
Figura 2: <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	22
Figura 3: <i>Staphylococcus coagulasa positivo</i>	22
Figura 4: A) Antibiograma por difusión con discos en el que se observa la presencia de halos de inhibición. B) Antibiograma por E-test en el que se observa una elipse de inhibición. El punto donde la elipse corta con la tira es el valor de CMI, en este caso 0,5 mg/l.	38
Figura 5: <i>Staphylococcus</i> : resistencia a macrólidos y clindamicina. A) <i>Staphylococcus</i> con resistencia inducible a la clindamicina (D-test positivo). Esta cepa se debe informar como resistente a la clindamicina o indicar que se trata de resistencia inducible. B) <i>Staphylococcus</i> con resistencia mediada por una bomba de expulsión activa (D-test negativo). Sensible a la clindamicina y resistente a la eritromicina.	39
Figura 6: Tipos de secreciones de heridas	47
Figura 7: Registro interno del examen bacteriológico.....	57
Figura 8: Identificación de heridas más frecuentes	60
Figura 9: Microorganismos aislados	61
Figura 10: Distribución de los diferente géneros y especies encontradas	62
Figura 11: Tipo de muestras más común perteneciente al género <i>Staphylococcus</i>	63
Figura 12: Edades de pacientes con secreción de heridas infectadas por <i>Staphylococcus</i>	64
Figura 13: Clasificación de las edades	65

Figura 14:Sensibilidad a macrólidos en las diferentes clasificaciones de edades	66
Figura 15:Relación del tipo de muestra con el sexo femenino	69
Figura 16:Susceptibilidad a macrólidos.	70

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA



LABORATORIO "DR. ROBERTO GABALDÓN PARRA"

ESTUDIO DE LA SUSCEPTIBILIDAD A MACRÓLIDOS EN CEPAS DEL
GÉNERO *Staphylococcus* PROVENIENTES DE SECRECIONES DE
HERIDAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

Autora: Sthefany P. Pereira C.

CI: 26.578.892

Tutora: MSc. Evelyn Alviárez

RESUMEN

El objetivo principal de este estudio de investigación fue describir la susceptibilidad a macrólidos de cepas de *Staphylococcus* aisladas de secreciones de heridas en pacientes hospitalizados en el IAHULA entre octubre de 2023 y abril de 2024. La resistencia a los antibióticos, especialmente la resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus*, es una preocupación importante en el tratamiento de las infecciones. Se destacó la importancia de realizar pruebas de susceptibilidad adecuadas antes de elegir un tratamiento y la prueba del test-D de inducción a clindamicina es crucial en los laboratorios. Este estudio busca contribuir a la selección adecuada del tratamiento para las infecciones causadas por *Staphylococcus*. Se utilizó un enfoque cualitativo, analizando los datos de la base de datos del laboratorio de bacteriología "Dr. Roberto Gabaldón Parra" de la Universidad de los Andes y laboratorio clínico Labgyvar C.A. Se encontró que la muestra más común asociada con el aislamiento de cepas de *Staphylococcus* fue la secreción de origen desconocido (42%), seguida de secreción de heridas (21%). El tipo de secreción de herida respecto a la edad de los pacientes fue de secreción en edades entre 19-39 años, con el 17% de frecuencia. Además hubo mayor frecuencia del sexo femenino (62,5%) en secreciones de herida infectadas por *Staphylococcus* que en el sexo masculino (37,5%) y por último existe una sensibilidad a macrólidos (54%) en las cepas encontradas del género *Staphylococcus*. En conclusión, este estudio proporciona información relevante sobre la susceptibilidad a los macrólidos y las características de las infecciones por *Staphylococcus*.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* sp., pacientes hospitalizados, secreciones de heridas, pruebas de susceptibilidad, mecanismos de resistencia.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Staphylococcus* se caracterizan por ser Gram positiva, dispuestas en racimos, que puede colonizar la piel y las membranas mucosas del ser humano de forma asintomática. En la piel, forman parte de la microbiota normal y se encuentran comúnmente en áreas como las fosas nasales, las mucosas orofaríngeas y las axilas. Sin embargo, en ciertas circunstancias, *Staphylococcus* puede convertirse en un patógeno oportunista si hay una ruptura en la piel o las mucosas debido a un trauma o cirugía (Foster, TJ 2017).

Una especie en particular de *Staphylococcus*, puede acceder al tejido cercano de la herida cuando hay una ruptura en la piel o las mucosas. Esto puede causar daño local o enfermedades más graves, dando lugar a una amplia gama de infecciones. Los pacientes hospitalizados, al ser colonizados por dichas bacterias pueden presentar infección en secreciones de heridas y tejidos blandos. Estas infecciones se caracterizan por la presencia de edema, eritema, dolor y acumulación de material purulento, muchas veces se pueden controlar fácilmente mediante el drenaje del material purulento (Murray, Rosenthal y Pfaller 2017).

El problema radica, en la susceptibilidad de las bacterias *Staphylococcus* debido a que pueden variar geográficamente por diversos factores, como el uso inapropiado de antibióticos, la falta de acceso a pruebas de sensibilidad antimicrobiana, la automedicación y la prescripción innecesaria de antibióticos. Estos factores pueden contribuir al desarrollo de resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus* y otros microorganismos, lo que se ha convertido en un problema de salud pública en muchos países. (Gómez, G. y cols., 2018).

Estas bacterias poseen un compendio de genes de resistencia que pueden encontrarse en elementos genéticos móviles, como plásmidos, transposones e islas genómicas. Estos genes pueden transferirse horizontalmente entre diferentes cepas bacterianas e incluso entre especies, lo que contribuye a la

propagación de la resistencia ante los diferentes antimicrobianos (Majdanik, 2021).

Lo antes descrito destaca la importancia de conocer cuál es la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* provenientes de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, para lograr así que el personal de salud de dicha institución logre aplicar un tratamiento efectivo y oportuno.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

Staphylococcus es un género de bacterias Gram positivas que pertenece a la familia Staphylococcaceae. Estas bacterias tienen forma esférica y normalmente forman racimos o estructuras similares a uvas, son anaerobias facultativas, lo que significa que pueden crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno (Becker, K. y cols., 2014) (Gherardi, Giovanni. 2023).

Staphylococcus se encuentran comúnmente en la piel y las membranas mucosas de los humanos y animales, son conocidas por su capacidad de causar una amplia gama de infecciones, incluidas infecciones de la piel y de los tejidos blandos, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del torrente sanguíneo e incluso infecciones más graves, como neumonía y endocarditis. Una de las especies más conocidas dentro del género *Staphylococcus*, es *Staphylococcus aureus*, que es un importante patógeno humano asociado con una variedad de infecciones. Otras especies dentro del género incluyen *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus haemolyticus*, entre otras (Foster, TJ 2017).

Sin embargo, como toda bacteria, la susceptibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus*, puede variar dependiendo de la especie y la cepa específica. En general, *Staphylococcus aureus* es conocido por su resistencia a múltiples antibióticos, incluyendo la meticilina y otros beta-lactámicos. Además, algunas cepas de *Staphylococcus aureus* pueden ser resistentes a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS B) debido a la expresión de genes de metilasas (genes *erm*) (Torres, C. y Cercenado, E. 2010).

Para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus*, se realizan pruebas de sensibilidad a los antibióticos, como la prueba de difusión

en disco o las prueba de microdilución. Estas pruebas evalúan la capacidad de los antibióticos para inhibir el crecimiento de las bacterias. Es importante destacar que la susceptibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus* puede variar geográficamente y con el tiempo, debido a la aparición de cepas resistentes y la evolución de la resistencia bacteriana. (Gomez, G. y cols., 2018).

Un ejemplo de la susceptibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus* es un estudio realizado en Irak, lo cual indica que la susceptibilidad del *Staphylococcus* puede verse afectada por varios factores, como el uso inapropiado de antibióticos, la falta de acceso a pruebas de sensibilidad antimicrobiana, la automedicación y la prescripción innecesaria de antibióticos, todo esto puede contribuir al desarrollo de resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus* y otros microorganismos, el cual se ha convertido en un problema de salud pública en muchos países (Mahdi, 2022).

Entre el grupo de antibióticos de interés para esta investigación son los macrólidos, quienes constituyen un grupo de antibióticos que tienen como objetivo, inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias, interfiriendo con la función del ribosoma bacteriano. Sin embargo, algunas cepas del género *Staphylococcus*, han desarrollado mecanismos para resistir los efectos de los macrólidos, lo que hace que estos antibióticos sean menos efectivos en el tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias. Los mecanismos de resistencia a los macrólidos en *Staphylococcus* incluyen (Torres, C. y Cercenado, E. 2010):

- 1. Modificación del sitio diana:** Las bacterias resistentes pueden presentar cambios en el sitio de unión de los macrólidos en el ribosoma, lo que disminuye la afinidad de los antibióticos por su sitio de acción. Esto resulta en una disminución de la eficacia de los macrólidos y en algunos casos, puede llevar a una resistencia de amplio espectro a estos antibióticos.

2. **Efusión y protección del ribosoma:** Algunas bacterias, incluidas ciertas cepas del género *Staphylococcus*, utilizan sistemas de efusión para expulsar los macrólidos de la célula antes de que puedan ejercer su acción. Además, las proteínas de la familia ATP-binding-cassette (ABC-F) pueden proteger el ribosoma de los efectos de los macrólidos, disminuyendo su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas bacterianas.
3. **Inactivación enzimática:** Aunque es menos común en el género *Staphylococcus*, algunas bacterias pueden producir enzimas que modifican los macrólidos, inactivándolos y haciéndolos ineficaces.

La resistencia a los macrólidos en el género *Staphylococcus*, se debe a la presencia de genes de resistencia que pueden encontrarse en elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e islas genómicas. Estos genes pueden transferirse horizontalmente entre diferentes cepas bacterianas e incluso entre especies, lo que contribuye a la propagación de la resistencia.

Es importante destacar que la resistencia a los macrólidos a menudo está relacionada con la resistencia a otros antibióticos, como la meticilina. Esto crea un desafío adicional en el tratamiento de las infecciones, ya que las opciones de antibióticos efectivos pueden verse limitadas (Majdanik, 2021).

Después de lo anteriormente expuesto se redacta el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuál será la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* procedentes de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA?

Justificación de la Investigación

Los motivos para llevar a cabo una investigación están relacionados con las razones consideradas por el autor para realizar las fases operativas de un proceso indagatorio (Hurtado, 2010). En el ámbito concreto de la observación y la experiencia práctica, se puede apreciar la situación actual de un evento de estudio a través de diversos elementos como necesidades, preocupaciones, oportunidades y desafíos.

En la actualidad, el campo de la medicina se encuentra confrontando un problema crítico de salud pública, ya que las infecciones que antes eran tratables ahora se vuelven más difíciles de combatir. A medida que las bacterias evolucionan y se vuelven resistentes a los tratamientos convencionales, los profesionales de la salud y los investigadores están tratando de encontrar soluciones alternativas, ante la resistencia de las bacterias a los antibióticos comúnmente utilizados como tratamiento (Mandell, G. y cols., 2012). La pandemia de COVID-19 en 2019 ha resaltado la urgente necesidad de una acción coordinada a nivel global para evaluar la efectividad de los antibióticos. Durante este período, los macrólidos fueron utilizados de manera indiscriminada, lo que subraya la importancia de confirmar su efectividad. Garantizar la eficacia de estos antibióticos es crucial para asegurar que las generaciones futuras tengan acceso a tratamientos efectivos contra las infecciones bacterianas.

Para llevar a cabo el adecuado aislamiento e identificación de este género, se implementaron las técnicas microbiológicas convencionales descritas en Koneman (2008), y el “Diagnóstico de *Staphylococcus*” por Fariña (2013), permitiendo diferenciar las especies predominantes en las muestras obtenidas de los pacientes hospitalizados.

Desde una perspectiva metodológica, esta investigación emerge como un compendio de estudios, investigaciones y experiencias de variados autores de alcance internacional, nacional y regional. Estos autores han contribuido con

una serie de aportes sustanciales en relación a la prevalencia del género *Staphylococcus*. Sin embargo, lo que distingue a esta investigación de sus predecesoras radica en su enfoque basado en la experiencia adquirida por los sujetos de estudio y en las estrategias tangibles aplicadas en el terreno. Esta distinción subraya la esencia de este trabajo, motivado por la constatación de un incremento en la resistencia que el género *Staphylococcus* ha manifestado hacia los antibióticos empleados para el mejoramiento de la salud de los pacientes hospitalizados. Este cambio en la dinámica ha impulsado la necesidad de llevar a cabo esta investigación en un intento por arrojar luz sobre este fenómeno emergente y crucial en la esfera de la medicina.

www.bdigital.ula.ve

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Describir la susceptibilidad a macrólidos de cepas pertenecientes al género *Staphylococcus* provenientes de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA.

Objetivos Específicos

1. Identificar el tipo de muestra de herida más común asociado al aislamiento de cepas pertenecientes al género *Staphylococcus* en pacientes hospitalizados en el IAHULA.
2. Detectar la relación entre el tipo de secreción de herida, con la edad de los pacientes recluidos en el IAHULA, con infección de herida producida por cepas pertenecientes al género *Staphylococcus*.
3. Reconocer la relación entre el tipo de secreción de herida, y el sexo de los pacientes recluidos en el IAHULA, con infección de herida producida por cepas pertenecientes al género *Staphylococcus*.
4. Caracterizar los patrones de susceptibilidad a macrólidos en cepas pertenecientes al género *Staphylococcus*, provenientes de diferentes tipos de secreciones en pacientes hospitalizados en el IAHULA.

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances de la Investigación

El alcance de una investigación se relaciona con la profundidad del conocimiento sobre el fenómeno de estudio. Establece la visión que posee el investigador para lograr los objetivos. Del alcance depende la estrategia de investigación, así, el diseño, los procedimientos y otros componentes del proceso serán distintos en estudios con alcances exploratorio, descriptivo, correlacionar, o explicativo (Hernández, Fernández y Baptista 2010).

En el caso de esta investigación, el alcance se centra en el estudio de la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de heridas de pacientes hospitalizados en diferentes áreas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes durante el periodo de octubre de 2023 hasta abril de 2024. El objetivo principal es proporcionar conocimiento sobre la susceptibilidad a macrólidos en estas cepas al personal de salud en general.

Limitaciones de la Investigación

Según Hernández-Sampieri y cols., (2012), las limitaciones de una investigación están relacionadas con los recursos teóricos, técnicos y de presupuesto económico. Considerando esto, durante esta investigación se presentaron ciertas limitaciones como; búsqueda de teorías que respalda en la investigación, lo que proporcionó de esta manera sólo la implementación de aproximaciones teóricas. Sin embargo, las limitaciones mencionadas no impidieron la realización de la investigación.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

En los últimos 5 años varios autores han reportado la importancia de la interpretación de la susceptibilidad que presentan los *Staphylococcus* ante los macrólidos en las secreciones de heridas.

Giménez, V. y Torres, P. (2020). Publicaron en la revista: *Revista de Investigación Científica Tecnológica*, un trabajo de investigación titulado: Pacientes diabéticos con infección de piel y partes blandas internados en el Hospital de Clínicas, su pregunta de investigación fue: ¿Cuál es la relación causa efecto de pacientes diabéticos internados con infección de piel y partes blandas, realizado en el Servicio de Medicina Clínica del Hospital de Clínicas (Paraguay) durante 2016 y 2019? El objetivo general fue: analizar la frecuencia de pacientes diabéticos internados con infección de piel y partes blandas. Esta investigación tuvo un diseño observacional con componentes analíticos de corte transversal, se revisaron las historias clínicas de los pacientes internados en el Servicio de Medicina con diagnóstico de Infecciones de piel y partes blandas (IPPB) al ingreso, una vez seleccionadas las historias se completó las planillas prediseñadas para la recolección de datos y se procedió al análisis de los mismos, que incluyó a 236 pacientes adultos internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital de Clínicas (Paraguay) durante 2016 y 2019.

Los resultados como, la edad media fue 52 ± 11 años, hubo predominio de sexo masculino (58%). Las entidades más diagnosticadas fueron celulitis (50%), erisipela (14%), la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus (DM) en un 39%. Se debe destacar que el *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo con mayor predominio, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* en un 11%. Con un predominio de infecciones en las extremidades inferiores

144 casos (61%) y en los superiores 40 casos (17%), seguidas de los genitales y glúteos 26 casos (11%). En 44% de los episodios se registró el antecedente de haber recibido antibioterapia previa por cualquier motivo en los últimos 6 meses, principalmente aminopenicilinas con inhibidores de beta-lactamasas.

Como conclusión la celulitis fue la infección de piel y partes blandas más frecuente, la mayoría causada por *Staphylococcus aureus*. La diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente, es decir, se logró afirmar que si se encontró asociación significativa entre cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* vs diabetes. Este trabajo respaldó esta investigación porque los autores evaluaron la prevalencia del género *Staphylococcus* en pacientes diabéticos hospitalizados que tenían heridas en la piel.

En este sentido Pardo, L. y cols., (2020) realizaron un artículo original en la revista, *Asociación Argentina de microbiología* con el título de Fenotipos de resistencia a macrólidos-lincosamida-estreptogramina B y sus genotipos asociados en *Staphylococcus aureus* aislado de un hospital público de tercer nivel en Uruguay. El enunciado holopráxico fue: ¿Cuál fue la correspondencia entre el *Staphylococcus aureus* y los fenotipos de resistencia a macrolidos-lincosaminas-estreptograminas B y sus genotipos en pacientes ingresados en el Hospital Pasteur (HP) en Argentina entre julio de 2012 y diciembre de 2013?

El objetivo de esta investigación fue analizar en *Staphylococcus aureus* la presencia de fenotipos de resistencia de antibióticos a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tipo B (MLSB) y conocer sus genotipos responsables. Analizaron 100 aislamientos consecutivos, no duplicados (53 sensibles a meticilina [SAMS] y 47 resistentes a meticilina [SARM]), para estos aislados bacterianos y su identificación utilizaron el equipo automatizado VITEK 2 version 7.01, el cual permitió su clasificación como resistente a meticilina (SARM) o sensible a meticilina (SAMS) según el valor de concentración inhibitoria mínima (CMI).

Los fenotipos de eritromicina (ERY) y clindamicina (CLI) se evaluaron e interpretaron utilizando la prueba de zona D publicada por Steward, y cols.,

2005. (Fenotipo D: zona transparente en forma de D alrededor del disco CLI cerca del disco ERY; Fenotipo D+: como el anterior pero con pequeñas colonias que crecen cerca del disco CLI en una zona clara; Fenotipo HD: dos zonas de crecimiento alrededor del disco CLI: una zona es un crecimiento ligero que se extiende desde el disco CLI hasta la segunda zona, donde el crecimiento es mucho más grueso; Fenotipo R: crecimiento hasta el borde de los discos CLI y ERY; fenotipo MS: una zona clara alrededor del disco CLI; Fenotipo L: crecimiento sólo hasta el disco CLI; Fenotipo S: susceptible a los discos CLI y ERY).

La cepa IHSA 23 de *S. aureus* (nomenclatura utilizada por los autores) se utilizó como control positivo para la prueba D, la concentración inhibitoria mínima (CMI) a eritromicina, clindamicina, vancomicina, teicoplanina y oxacilina se determinó mediante el método de dilución en agar de acuerdo con las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Los ensayos de macrodilución en caldo, que incluyeron combinaciones de CLI más ERY se realizaron con modificaciones menores de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente por Steward, y cols., Brevemente, las combinaciones se probaron utilizando CLI a concentraciones finales que oscilaban entre 0,5 y 8 µg/ml más ERY a concentraciones finales que oscilaban entre 0,03 y 0,12 µg/ml. La lectura se realizó después de 18-24 h de incubación a 35-37 °C. Este procedimiento se aplicó a aquellos aislados que mostraron el iMLSB, cMLSB, MSB y fenotipos S mediante pruebas de difusión en disco. *S. aureus*. Se incluyó como control ATCC 29213 (CLI y ERY-susceptible).

Como resultados, del estudio de los 100 aislamientos de *S. aureus*, 53 aislados de ellos se clasificaron como MSSA y los 47 restantes como SARM, se detectaron los genes *ermA*, *ermC* y *mrsaA/B* en los aislados resistentes. El gen *ermA* se observó, sobre todo, en los aislados con fenotipo resistente constitutivo R (cMLSB), mientras que la combinación de *ermA* y *ermC* se detectó principalmente en aislados con resistencia inducible (iMLSB); por otra

parte la combinación de 2 µg/ml de CLI más 0,12 µg/ml de ERY en el ensayo de macrodilución en caldo, le permitió a los autores diferenciar entre aislados que presentaban iMLSB o cMLSB fenotipos de resistencia y aquellos con MSB o fenotipo S. Siete de cada 10 aislados que mostraron el iMLSB el fenotipo resistente (D, 4 aislados y D+, 3 aislados) creció en presencia de clindamicina (CLI a 8 µg/ml más eritromicina (ERY) 0,12 µg/ml y todos los aislamientos (n = 22) que mostraron el cMLSB el fenotipo de resistencia (HD y R) creció en presencia de la combinación 8 µg/ml de CLI más ERY 0,12 µg/ml.

Se concluyó la presencia local de *S. aureus* resistentes a los antibióticos MLSB y de sus genes responsables descritos con mayor frecuencia. Estos cultivos, especialmente aquellos con fenotipo resistente iMLSB, pueden estar asociados con fallas terapéuticas. Este trabajo respalda la presente investigación, debido a que demuestra los diferentes fenotipos que se pueden presentar con la presencia de los macrólidos.

Por otra parte, Mahdi, S. (2022). En la investigación titulada: Frecuencias de resistencia constitutiva e inducible a la clindamicina entre aislamientos de *Staphylococcus* sp. coagulasa negativos en la gobernación de Al-Basrah, Irak, publicado en la revista *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*. Su pregunta de investigación fue ¿Cuál es la frecuencia de resistencia constitutiva e inducible a clindamicina en los aislados de *Staphylococcus* coagulasa negativos (CoNS), obtenidos de diferentes muestras clínicas recolectadas en la gobernación de Al-Basrah, Irak, desde septiembre de 2019 hasta diciembre 2019?

Abarcó como objetivo general, analizar la frecuencia de resistencia constitutiva e inducible a clindamicina entre aislados de *Staphylococcus* coagulasa negativos (CoNS) de diferentes muestras clínicas en la gobernación de Al Basrah, Irak, esta investigación fue analítica y el diseño de campo, laboratorio, contemporáneo, transaccional y multivariable.

Se recolectaron un total de 160 muestras de diversas muestras clínicas distribuidas con pus (n= 40), infecciones de la piel (n= 40), heridas quirúrgicas

(n= 40) e hisopos nasales (n = 40). 90 (56,25%) muestras se registraron como crecimiento bacteriano negativo, para la identificación de los aislamientos se utilizó 28 CoNS, con las técnicas tradicionales y el sistema Vitek®2. La técnica de difusión en disco se utilizó para detectar patrones de resistencia a la meticilina y sensibilidad a los antibióticos mediante discos de cefoxitina, gentamicina, ciprofloxacina, amikacina, teicoplanina, linezolid, doxiciclina y vancomicina. Para detectar la resistencia constitutiva e inducible a clindamicina se utilizaron los antibióticos eritromicina (15 µg) y de clindamicina (2 µg) de acuerdo con las directrices del CLSI-2012.

Los resultados obtenidos en el mencionado estudio, de 15 aislados de CoNS, 6 (40%) mostraron resistencia a la eritromicina con prueba D test positivo y la resistencia inducible a clindamicina (iMLSB) fue el fenotipo más predominante. Mientras que el fenotipo de eritromicina (MS) y la resistencia constitutiva a clindamicina (cMLS) fueron 2 (13,3%) y 7 (46,7%), respectivamente.

Como conclusión de este estudio, la eritromicina es el antibiótico más comúnmente recetado para las infecciones estafilocócicas tanto leves como graves. Debido a la creciente prevalencia de resistencia a la eritromicina, las opciones terapéuticas para las infecciones estafilocócicas son cada vez más restringidas. La clindamicina es el medicamento de elección para tratar las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente SARM y también es un excelente sustituto de la vancomicina. Su tolerabilidad, asequibilidad, excelente absorción y facilidad de penetración en los tejidos lo convierten en una alternativa necesaria y excepcionalmente buena para el tratamiento de pacientes.

Sin embargo, el fracaso durante el tratamiento, que en su mayoría es causado por fenotipos de resistencia inducibles, es una preocupación importante en el tratamiento con clindamicina. Es importante destacar que no se puede elegir un tratamiento sin una prueba de susceptibilidad a los antibióticos adecuada, y ahí es donde la prueba D test se vuelve vital y crucial

en la rutina de los laboratorios. Este artículo científico respalda, el presente trabajo de investigación, debido a que expresa la problemática ante el uso cotidiano de la eritromicina como tratamiento terapéutico.

Otro trabajo a destacar es el de Rabelo, Y., Cárdenas J., Herrera, C. y Cárdenas, Y. (2020) quienes publicaron el siguiente artículo original en la revista *Acta Médica del Centro* titulado: Factores de mal pronóstico en pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* que ingresan en las salas de cuidados intensivos. En el que la formulación de su interrogante fue: ¿Cuáles son los factores de mal pronóstico en pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* que ingresan en las salas de Medicina Intensiva del Hospital “Arnaldo Milián Castro” en el período comprendido entre septiembre de 2016 y junio de 2018? Incluyó como objetivo general: Determinar los factores de mal pronóstico en infecciones por *Staphylococcus aureus*.

Para llevar a cabo esta investigación, se realizó un estudio de tipo descriptivo y prospectivo, con una población de estudio constituida por un total de 114 pacientes con edades comprendidas entre 19 y 82 años ingresados en las Salas de Medicina Intensiva con infecciones por *Staphylococcus aureus*. La información se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes ingresados, recogida en un instrumento de recolección de datos. Para el procesamiento de los datos se confeccionó una base de datos utilizando el software de procesamiento estadístico IBM Statistics (SPSS versión 22.0) para Windows, se utilizaron técnicas de la Estadística Descriptiva y la Estadística Inferencial.

En este estudio se concluyó que varios factores se asociaron con un mal pronóstico en pacientes infectados por *Staphylococcus aureus*. Estos factores incluyen: la edad avanzada, concentraciones inhibitorias mínimas por encima de 1mg/l , una puntuación de 12 o más en la escala *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA), un score pronóstico APACHE II mayor de 20 puntos, la presentación inicial del cuadro clínico como choque séptico, el uso previo de antibióticos, comorbilidades como la diabetes mellitus, la infección

pulmonar neumónica, la variedad Estafilocócica meticilina resistente, el uso de ventilación mecánica artificial y el uso previo de esteroides. La neumonía fue la forma clínica más común de infección por *S. aureus*, seguida de las bacteriemias y la infección de piel y partes blandas. No se encontraron diferencias significativas entre las infecciones nosocomiales y extrahospitalarias. Este estudio respalda la presente investigación, debido a que muestra el tipo de pacientes que podemos encontrar para las diferentes muestras intrahospitalarias

Antecedentes Históricos

Los antecedentes históricos son fundamentales para comprender cuándo y cómo se ha abordado el problema de estudio en el ámbito científico. En este sentido, se puede destacar el trabajo de Alexander Ogston, un cirujano de Aberdeen, quien en 1880 observó por primera vez microorganismos en el pus de un absceso, a los que posteriormente llamó "*Staphylococcus*". Ogston amplió el trabajo de Koch sobre la "infección de heridas traumáticas en animales" mediante una serie de experimentos ingeniosos. Utilizó microscopios alemanes modernos y las tinciones de Koch para estudiar el pus de los abscesos, y fue el primero en cultivar *Staphylococcus* en cultivos artificiales (huevos de gallina) (Newsom, SW. 2008).

El *Staphylococcus* tiene la capacidad de colonizar la piel y las fosas nasales de personas sanas, lo que se conoce como estado de portación. Este microorganismo es considerado de gran relevancia en la práctica clínica debido a su frecuencia y a la morbilidad asociada a las infecciones que causa. Por esta razón, su estudio es de suma importancia.

Ahora bien, la resistencia bacteriana no es algo nuevo, al principio se reconoció como una pregunta científica, luego como una amenaza a la efectividad del tratamiento. Durante la segunda mitad del siglo XX se inicia el control de las infecciones bacterianas con antimicrobianos y la respuesta de

las bacterias ha sido el desarrollo de resistencia, siendo *S. aureus* la primera en manifestar resistencia a la penicilina. La penicilina, descubierta en 1928 por Alexander Fleming, constituyó la primera terapéutica en las infecciones por *S. aureus* (S.A.) Con la masificación de su uso a partir de 1939, en la primera mitad de la década de los 40 aparecieron los primeros reportes de *S. aureus* resistentes a penicilina. En 1944, Kirby observó que la resistencia in vitro a penicilina se relaciona con la producción de penicilinasas, enzimas previamente descritas por Abraham y Chain en *Escherichia coli*.

En respuesta a este suceso, en 1959 surgieron las primeras penicilinas semisintéticas, también llamadas antiestafilocóccicas: meticilina, oxacilina, nafcilina y derivadas. Sólo dos años después, se reportó en el Reino Unido el primer aislamiento de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y dos años más tarde, se describió en el mismo país el primer brote hospitalario producido por SARM (Virga, E., Ballerini V., Davila, A. 2022).

En 1952, Manuel Alexander McGuire y cols., aislaron la eritromicina a partir de un cultivo de *Streptomyces erythreus*, originalmente obtenido de una muestra de tierra en las Filipinas. Este antimicrobiano se convirtió en una alternativa importante para pacientes alérgicos a las penicilinas. Con el descubrimiento de la eritromicina, se introdujo una nueva familia de antimicrobianos: los macrólidos.

Inicialmente, la eritromicina se recomendó como sustituto de la penicilina debido a su actividad contra bacterias grampositivas como *Staphylococcus*, *Neumococcus* y *Streptococcus*.

Desde la década de 1970, se han realizado modificaciones en la estructura química de los antibióticos naturales, en particular la eritromicina. Como resultado, surgieron derivados semisintéticos, como la rokitamicina (1979), la roxitromicina y la claritromicina (1981), la azitromicina (1982) y la diritromicina (1989). Estos nuevos macrólidos presentan mejor penetración tisular y un espectro de actividad más amplio (Gallardo, R.P, y Loza, D.C (2013)).

(Fernando Fernández Riverón, 2003,p.45) La resistencia se define como “el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos”.

S. aureus es un patógeno humano versátil que se adapta a los antimicrobianos, siendo capaz de generar múltiples mecanismos de resistencia. Entre estos, existen 3 mecanismos para los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

1. B (MLSB): modificación del sitio de acción (codificado por el gen *erm*),
2. Bomba de eflujo (codificado por el gen *msrA*)
3. Inactivación (codificado por los genes *mph* y *lnuA*).

La mayor parte de las cepas de *S. aureus* que son resistentes a la eritromicina lo son también a las lincosamidas. Esto es codificado por el gen *erm* que induce la metilación de la subunidad 23S ribosomal, lo que conlleva a la modificación del sitio de unión de estos antibióticos. Estas cepas se han dividido en dos clases fenotípicas mayores (Majdanik, 2021):

a) Cepas con resistencia constitutiva, las cuales pueden crecer en presencia de altas concentraciones de antimicrobianos MLSB sin requerir inducción previa (MLSBc).

b) Cepas con resistencia inducible, cuya resistencia a los antimicrobianos MLSB puede ser inducida por concentraciones sub-inhibitorias (0,01 a 0,1 µg/mL) de eritromicina (MLSBi).

La resistencia inducible para macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B, no se detecta usando los test de susceptibilidad antimicrobiana estándar, lo que puede conducir a falla del tratamiento con clindamicina, como ha sido reportado desde el año 1968 por Mc Gehee y cols., por lo que se ha desestimado su uso por parte del clínico. Por otra parte, si se considera como clindamicina resistente a toda cepa de *S. aureus* eritromicina resistente, se rechazaría la posibilidad de utilizar la clindamicina para el tratamiento de las

infecciones por este microorganismo que suelen ser susceptibles a este antimicrobiano (Castellano, M., Perozo, A., y cols., 2015).

www.bdigital.ula.ve

Bases Teóricas

Aproximación Teórica Sobre el Género Staphylococcus

El género *Staphylococcus* es un grupo de bacterias grampositivas debido a la composición de su pared celular, el cual contiene péptidoglicano y ácido teicoico, este microorganismo se caracterizan por su forma de cocos y su capacidad para crecer en un patrón que recuerda a un racimo de uvas, debido a que se agrupan en parejas y en tétradas, su diámetro suele oscilar entre 0,5 y 1 μm (Fig. 1) (Hurtado, M. y cols., 2002).

El grupo de *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN) es una parte importante de la microbiota normal de la piel humana, encontrándose en regiones con glándulas sebáceas como la frente hasta en zonas con glándulas apocrinas como las axilas. Dentro de los SCN las especies que se asocian con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano son *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus* (Morales, Yaneth MC y Chávez, 2012).

Estos microorganismos son anaerobios facultativos, lo que significa que pueden crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. Además, son inmóviles y requieren pocos nutrientes para sobrevivir, son capaces de resistir la desecación y pueden crecer en medios con una elevada concentración de sal, como el cloruro sódico al 10%. En medios de cultivo convencionales, suelen estar presentes en la piel y las mucosas del ser humano. Algunas especies de *Staphylococcus* se desarrollan en nichos muy específicos en los que se encuentran habitualmente. Este es un importante grupo de patógenos en el ser humano y pueden originar un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida (Murray y cols., 2017).

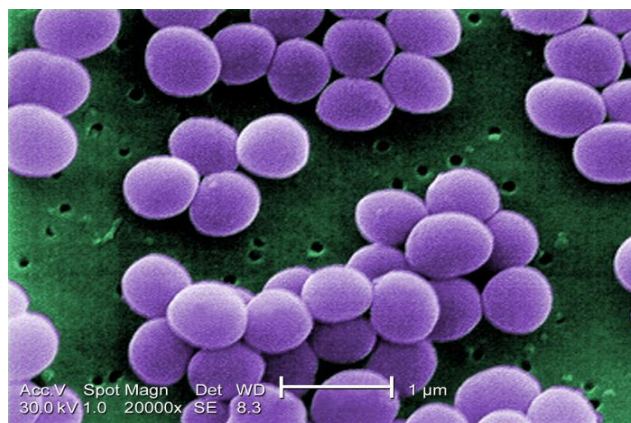


Figura 1: ***S. aureus***.
Fuente: CDC Public Health Image Library (PHIL).

El género *Staphylococcus* incluye varias especies que son de importancia clínica. El *S. aureus* es considerado un patógeno estricto y es el único que produce coagulasa, por lo que se le denomina coagulasa positivo. Por otro lado, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* son coagulasa negativa y actúan como patógenos oportunistas. Aunque son poco virulentos, estos microorganismos son más resistentes a los antibióticos que el *S. aureus*. En el cuadro n°1 se proporciona información adicional sobre las especies de *Staphylococcus* de mayor importancia clínica (Murray y cols., 2017).

Cuadro 1. ***Staphylococcus* importantes**

Microorganismo	Origen histórico
<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylé</i> , racimo de uvas; coccus, grano o baya (grano en forma de uva)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>aureus</i> , dorado (dorado o amarillo)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>epidermidis</i> , porción externa de la piel (de la epidermis o la porción externa de la piel)
<i>S. lugdunensis</i>	Lugdunum, denominación latina de Lyon, Francia, donde el microorganismo se aisló por primera vez
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>sapros</i> , pútrido; <i>phyton</i> , planta (saprofita o que se desarrolla en tejidos muertos)

Fuente:(Murray y cols., 2017).

El género *Staphylococcus* comprende alrededor de 35 especies y 17 subespecies. Microbiológicamente, se caracterizan por ser cocos Gram positivos, catalasa positiva y el diamino ácido en el peptidoglicano es la L-lisina (Hurtado, M. y cols., 2002).

La identificación de las especies se da a través de la prueba de la coagulasa, permitiendo clasificarlas en dos grupos: coagulasa positiva y coagulasa negativa. El *S. aureus*, una especie de *Staphylococcus*, tiene la capacidad de coagular el plasma, es inmóvil, no forma esporas, crece rápidamente en agar sangre expresando colonias con una consistencia cremosa, que se pigmentan de amarillo debido a la presencia de carotenoides rodeadas de un halo de β -hemólisis o hemólisis completa y en agar manitol salado se evidencia la fermentación del manitol. Además, posee un alto grado de patogenicidad y es responsable de una amplia gama de enfermedades. Por otra parte, también se encuentran el grupo de coagulasa negativa, como su nombre lo indica no poseen la capacidad de coagular el plasma y de igual manera no fermentan el manitol (Zendejas, Avalos y Soto, 2014).

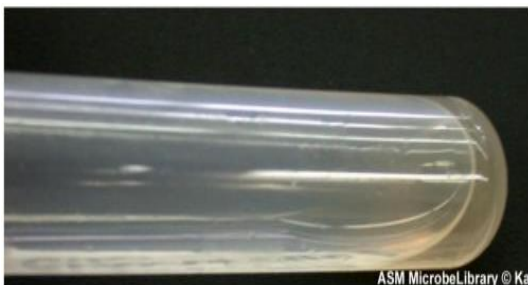


Figura 2: *Staphylococcus coagulasa negativa*.
Fuente: D. Sue Katz, D. (1010)

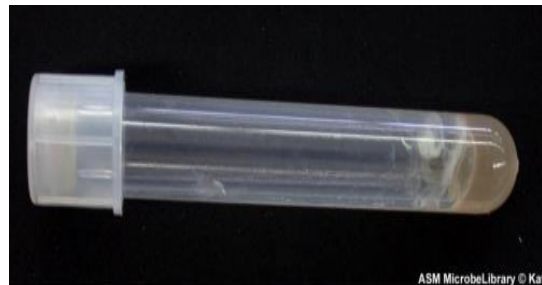


Figura 3: *Staphylococcus coagulasa positivo*
Fuente: D. Sue Katz, D. (1010).

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria que coloniza las fosas nasales, las mucosas orofaríngeas y la piel, además que puede aparentar ser un huésped portador asintomático en tanto no quiebre el equilibrio armónico del sistema inmune del ser humano que le sirve de hospedero. Con mucha frecuencia *Staphylococcus aureus* provoca leves infecciones en la piel y el

tejido subcutáneo, así como intoxicaciones de naturaleza alimentaria (Rabelo, Y. y cols., 2020).

En tal sentido, las infecciones por *S. aureus* comienzan por la llamada colonización, esto puede ocurrir tanto en niños como en adultos. Si la piel o mucosas se rompen por trauma o cirugía, *S. aureus* que es un patógeno oportunista, puede acceder al tejido cercano a la herida provocando daño local o enfermedades de amplio espectro (Garza; Zuñiga y Perea, 2013). Debido a que esta bacteria tiene la gran ventaja de poseer una gran y compleja variedad de antígenos celulares y extracelulares, algunas cepas pueden adquirir genes que les permiten producir ciertas toxinas (leucocidina de Pantón-Valentín) y enzimas (enterotoxinas y penicilinasas) que le confieren mayor patogenicidad (Rabelo, Y. y cols., 2020).

Factores de virulencia

Staphylococcus aureus es un microorganismo capaz de producir componentes superficiales llamados toxinas y producir enzimas extracelulares. En general, estos componentes son capaces de provocar severas intoxicaciones alimentarias dependiendo de la cantidad ingerida de alimento. Las toxinas están divididas de acuerdo con los efectos biológicos que producen en las células, así como con su localización dentro de la célula bacteriana. De esta forma quedarían estructuradas como se muestra en el **(Cuadro n°2)**. Por otra parte, cabe señalar que diversos autores reportan la virulencia de *Staphylococcus aureus* **(Cuadro n°3)** con base en tres factores, basados en la actividad biológica: primero, el factor que media la adhesión de la bacteria a la célula hospedadora; segundo, el factor que promueve el daño y la diseminación tisular y, por último, los factores que protegen a la bacteria del sistema inmune del hospedador.

Cuadro 2. *Staphylococcus aureus*: toxinas y efectos biológicos

Toxinas	Efecto biológico
Citotoxinas (α , β , δ y γ leucocidina de PV)	Mecanismo poro-perforador sobre las membranas de leucocitos, eritrocitos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos
α toxina	Hemolisina
β toxina	Mecanismo poro-perforador de membrana (esfingomielinasa C), hidrolisis de lípidos de la pared celular
δ toxina	Amplio espectro de actividad citolítica
γ toxina	Amplio espectro de actividad citolítica
Leucocidina Pantón Valentine	Formación de poros de membrana
Toxina Exfoliativa	
<i>Genes de Toxina exfoliativa (ETA y ETB)</i>	Proteasas, que rompen los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis
<i>Enterotoxinas estafilocócicas (A-E, G-I)</i>	Super antígenos (estimula la proliferación de células T y la liberación de citosinas): estimula la liberación de mediadores químicos en los mastocitos, aumentando el peristaltismo
<i>Toxina del síndrome del choque tóxico TSST-1</i>	Super antígenos (estimulan la proliferación de células T y la liberación de citosinas); produce extravasación o la destrucción de las células endoteliales
Fuente: Zendejas Manzo y cols., 2014.	

Cuadro 3. ***Staphylococcus aureus*: Enzimas y efectos biológicos**

Factores de virulencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	
Componentes de la estructura	Efecto biológico
Capsula	Es una adhesina; además, impide la quimiotaxis y la fagocitosis, inhibe la proliferación de células mononucleares
Peptidoglicano	Proporciona estabilidad osmótica y estimula la producción de pirógenos endógenos y es quimio atrayente leucocitario
Ácido teicoico	Regula la concentración catiónica de la membrana celular, se une a fibronectina
Proteína A	Altera función ciliar, estimula respuesta inflamatoria, media en el daño tisular con producción de radicales tóxicos de oxígeno
Enzimas	
Coagulasa	Convierte el fibrinógeno en fibrina
Catalasa	Cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno
Hialuronidasa	Hidroliza los ácidos hialurónicos en el tejido conectivo, facilitando la diseminación de los <i>Staphylococcus</i> en los tejidos
Fibrolisina	Disuelve los coágulos de fibrina
Lipasa	Hidroliza los lípidos
Nucleasa	Hidroliza el ADN
Penicilinas	Hidroliza la penicilina
Fuente: Zendejas Manzo y cols., 2014	

Aproximación Teórica Sobre las Infecciones en la piel que ocasiona el

Género Staphylococcus

Este microorganismo dependiendo de las estructuras anatómicas que infecta, así como de las cepas involucradas, causa diferentes infecciones de piel; desde superficiales o profundas hasta invasivas o enfermedades

mediadas por toxinas, el *S. aureus* coloniza habitualmente niños con piel atópica, eccematosas o en áreas vagino perineal, pliegues axilares, recto o faringe (Salcedo L. y cols., 2020).

Staphylococcus aureus: enfermedades mediadas por toxinas:

- Síndrome de la piel escaldada: descamación diseminada del epitelio en lactantes; ampollas carentes de microorganismos o leucocitos.
- Impétigo: infección cutánea localizada que se caracteriza por la presencia de vesículas rellenas de pus sobre una base eritematosa
- Foliculitis: impétigo que afecta a los folículos pilosos
- Forúnculos: grandes nódulos cutáneos rellenos de pus y dolorosos.
- Ántrax: unión de forúnculos con extensión hacia los tejidos subcutáneos e indicios de enfermedad sistémica (fiebre, escalofríos, bacteriemia).

Todas las especies de *Staphylococcus*:

- Infecciones de heridas: caracterizadas por la presencia de eritema y pus en el lugar de una herida traumática o quirúrgica; *S. aureus* y los *Staphylococcus* coagulasa negativa pueden originar infecciones asociadas a cuerpos extraños.
- Infecciones del aparato genitourinario: disuria y piuria en mujeres jóvenes sexualmente activas (*S. saprophyticus*), sujetos con catéteres urinarios (otros *Staphylococcus* coagulasa negativa) o tras la inoculación del aparato genitourinario debido a bacteriemia (*S. aureus*).
- Infecciones de catéteres y derivaciones: respuesta inflamatoria crónica a bacterias que recubren un catéter o una derivación (más a menudo por *Staphylococcus* sp.)
- Infecciones de prótesis: infección crónica de dispositivo caracterizada por dolor localizado y fallo mecánico del mismo, con mayor frecuencia por *Staphylococcus* sp. (Murray y cols., 2017).

Diagnóstico Microbiológico del género Staphylococcus

El diagnóstico de las enfermedades infecciosas realizado sobre la base de los signos y síntomas clínicos que presenta el paciente, los datos epidemiológicos y la demostración del agente causal o las huellas que éste ha dejado en el sistema inmunológico del individuo. El papel del laboratorio de microbiología clínica consiste en determinar la presencia de patógenos potenciales en los tejidos, los líquidos corporales o las secreciones de los pacientes, e identificarlos en caso de que estén presentes (Stephen, C. y cols., 2005) (Zendejas Manzo y cols., 2014). Esta información puede obtenerse por medio de cuatro formas posibles:

- El cultivo y la identificación de los microorganismos a partir de muestras clínicas.
- El examen microscópico de la muestra clínica.
- La medición o cuantificación de la respuesta inmune específica para el patógeno en el paciente.
- La detección de moléculas específicas de los patógenos en las muestras de los pacientes.

Es importante realizar la coloración de Gram, ya que es una prueba rápida y sencilla que permite al clínico distinguir entre dos clases fundamentales de bacterias. Esto facilita el diagnóstico inicial y el inicio del tratamiento, basándose en las diferencias inherentes entre las bacterias (Murray y cols., 2017).

De acuerdo a como lo expresa Ramírez, García, Longa, Sánchez, Nieves, Velasco, Araque y Mosqueda en el Manual práctico de bacteriología general, primera edición digital en 2010, la coloración de Gram es un procedimiento donde una vez fijada la muestra al portaobjeto, se añade una solución de violeta de genciana o cristal violeta (colorante primario) que penetra todas las bacterias de la preparación. Luego se agrega solución de lugol (mordiente), el yodo entra a la célula y forma una complejo insoluble con el colorante primario,

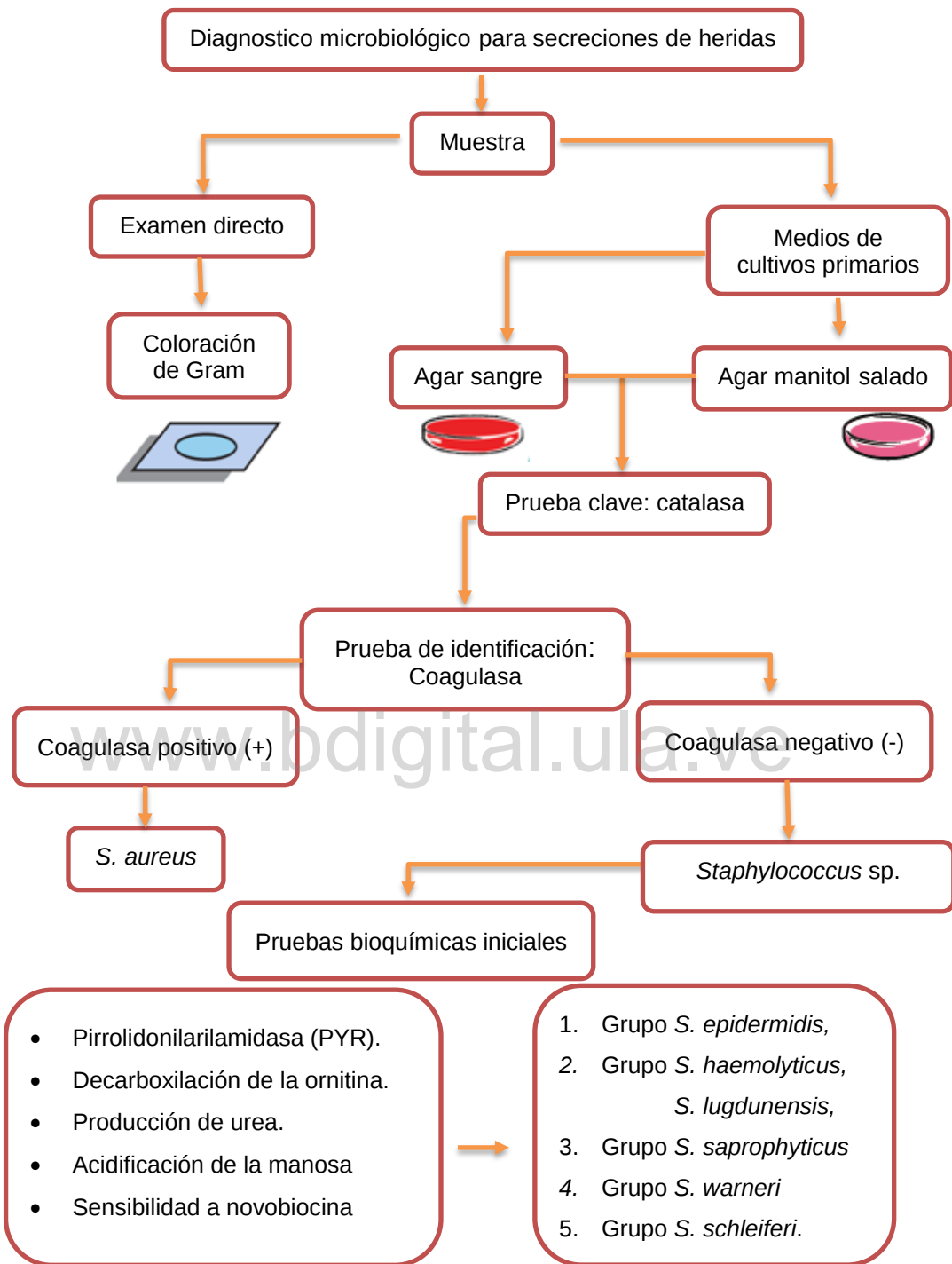
posteriormente se procede a la decoloración con una mezcla de alcohol acetona; las bacterias cuya pared celular es más densa, constituida principalmente por peptidoglicano (grampositivas), se deshidratan y cierran los poros de la pared, impidiendo la salida del complejo violeta de genciana-yodo, por lo tanto, estas bacterias permanecen de color púrpura; mientras que las bacterias gramnegativas debido a su alto contenido de lípidos, al decolorar quedan poros en la pared que permiten la salida del complejo violeta de genciana-yodo, y al adicionar el colorante de contraste (Safranina), estas toman dicho colorante por lo que se observan de color rosado.

Para la identificación de *Staphylococcus*, es necesario utilizar algunas pruebas bioquímicas y medios de cultivo especiales que permitan su fácil determinación, como se observa en el (esquema 1). Esta identificación se basa en las enzimas y las toxinas que produce el microorganismo. Aprovechando estas características se han diseñado pruebas para identificar estas bacterias como la prueba clave catalasa y la prueba de coagulasa además de medios de cultivo para aislar esta bacteria, como agar manitol salado, agar sangre y otros como lo son Baird-Parker, agar estafilococos N° 110, agar DNAsa.

Agar Manitol Salado, se utiliza para el aislamiento selectivo de *Staphylococcus*, este medio contiene un 7,5% de cloruro de sodio (sal), el cual es un agente activo que inhibe a los organismos bacterianos distintos a *Staphylococcus*. *Staphylococcus aureus* (coagulasa positiva) forma colonias amarillas y el medio circundante también se vuelve amarillo. Los *Staphylococcus* coagulasa negativo producen colonias rojas y no afectan el color del indicador rojo fenol (Zendejas, Avalos y Soto, 2014), mientras que en el agar sangre de carnero, la mayoría de los *Staphylococcus* crecen bien dentro de las 24 horas, aunque pueden requerir de 48 horas para formar colonias de tamaño adecuado. Una incubación más prolongada (mayor de 72 horas) puede ser necesaria para asegurar que la identificación y las pruebas de sensibilidad se realizan sobre un cultivo puro (Forbes, 2009).

En *Staphylococcus sp*, Fariña y cols., 2013, indican las pruebas para identificar la especie, este esquema utiliza cinco pruebas bioquímicas iniciales, permitiendo clasificar a los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) en cinco grupos (Tabla 1).

www.bdigital.ula.ve



Esquema 1: Diagnóstico microbiológico

Fuente: Koneman, E. y cols., (2008), Velasco, J. y cols., (2008) y Fariña, N. y cols., (2013)

Tabla 1 Identificación de especies de *Staphylococcus* coagulasa negativa más frecuentes.

Especies	Novobiocina	Ureasa	PYR	Ornitina (MIO)	Manosa	Trehalosa	Manitol
<i>S. epidermidis</i>	S	+	-	V	(+)	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	S	-	+	-	-	+	V
<i>S. lugdunensis</i>	S	V	+	+	+	+	-
<i>S. schleiferi</i> <i>subesp schleiferi</i>	S	-	+	-	+	V	-
<i>S. capitis subesp capitis</i>	S	-	-	-	+	-	+
<i>S. capitis subesp ureolyticus</i>	S	+	V*	-	+	-	+
<i>S. caprae</i>	S	+	V*	-	+	(+)	V
<i>S. simulans</i>	S	+	+	-	V	V	+
<i>Grupo S. warneri</i>	S	+	-	-	-	+	V
<i>S. hominis</i> <i>subesp hominis</i>	S	+	-	-	-	V**	-
<i>S. hominis</i> <i>subesp novobiosepticum</i>	R	+	-	-	-	-	-
<i>S. saprophyticus</i>	R	+	-	-	-	+	V
<i>S. cohnii subesp cohnii</i>	R	-	-	-	V	+	V
<i>S. cohnii subesp urealyticum</i>	R	+	V	-	+	+	+
<i>S. xylosus</i>	R	+	V	-	+	V***	+

+: Resultado positivo; -: Resultado negativo; V: Resultado positivo o negativo; (+): Resultado positivo lento; S: Sensible; R: Resistente. * Si la prueba es positiva = Prueba de b-galactosidasa para diferenciar de *S. simulans*. ** Si la prueba es positiva = Desarrollo en tioglicolato en anaerobiosis para diferenciar *S. hominis* subesp *hominis* de *S. warneri*. Si es positivo se confirma *S. warneri*. *** Si la prueba es positiva = Acidificación de la xilosa. Prueba positiva confirma *S. xylosus*. *Modificado de De Paulis y cols.,

Fuente: Fariña, N., y cols., (2013)

Aproximación Teórica Sobre los agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos se clasifican de acuerdo a sus modos específicos de acción contra las células bacterianas. Estos agentes pueden interferir con la síntesis de la pared celular, inhibir la síntesis de proteínas, interferir con la síntesis de ácido nucleico o inhibir una ruta metabólica (Stephen, C. y cols., 2005). Los agentes antimicrobianos más utilizados para el género *Staphylococcus* son los siguientes:

Betalactámicos

El anillo betalactámico es una estructura química que define a la familia de antibióticos a la que pertenece. Está compuesto por un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno. La variedad de moléculas en esta familia se debe a la naturaleza de los radicales presentes en el anillo, siendo las cadenas laterales complementarias las más relevantes en términos de actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad.

El mecanismo de acción de estos antibióticos consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Esto se logra interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano, una sustancia esencial para la integridad de la pared bacteriana. Los betalactámicos bloquean la última etapa de producción del peptidoglicano, conocida como transpeptidación. Además, también activan la autolisina bacteriana endógena, la cual degrada el peptidoglicano.

Esta familia de antibióticos se clasifica en cuatro grupos, según su estructura bicíclica: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos (Cisneros, M. y cols., 2021).

Penicilinas

El mecanismo de acción de las penicilinas consiste en una inhibición de la síntesis de la pared celular a través de la inhibición de la enzima

transpeptidasa. Al actuar en la transpeptidasa, se inhibe la formación de péptidoglicanos. El péptidoglucano posee cadenas de glucano que son cordones lineales de dos aminoazucars, N-acido acetil murámico y N-acetilglucosamina, y sirven para conferir fuerza y rigidez al péptidoglucano. La transpeptidasa actúa en el entrecruzamiento de estas cadenas. Cuando se inhibe la enzima por este medicamento, la pared bacteriana se vuelve débil y se destruye la bacteria.

Las penicilinas se dividen en diferentes grupos. El primer grupo incluye a las penicilinas G y V, actualmente no son muy utilizadas, el segundo grupo se conoce como penicilinas penicilinas-resistente o isoxazolilpenicilinas, e incluye a la meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y nafcilina. Su espectro de acción es, principalmente en cocos Gram (+) productores de β -lactamasas, como el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus epidermidis*.

Existe otro grupo al que se les llama aminopenicilinas, y sus ejemplos clásicos son la ampicilina y la amoxicilina. Tienen un espectro similar a las penicilinas G y V, pero son inactivados por la β lactamasa (Girón, W. 2008).

Inhibidores de las β -lactamasas

Los inhibidores de las beta-lactamasas son moléculas con una afinidad elevada frente a estas beta-lactamasas, a las que se unen irreversiblemente, evitando así la inactivación del antibiótico betalactámico. Los efectos que se consiguen es la restauración de la actividad original del antibiótico sobre los microorganismos que se han hecho resistentes por la producción de beta-lactamasas y la ampliación del espectro de aquellos que las producen de forma natural. Todos los inhibidores de beta-lactamasas usados en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura beta-lactámica (Suárez, C. y Gudiol, F. 2008).

Lincosamidas:

La lincosamida es un antibiótico obtenido en 1962 por purificación, a partir de un actinomiceto, que dio lugar a dos moléculas comercializadas: la lincomicina y la clindamicina. La clindamicina es, en la práctica, la lincosamida de referencia, citada en todas las recomendaciones. Estos dos antibióticos inhiben la transpeptidación necesaria para la síntesis proteica bacteriana. Su actividad es bacteriostática. El espectro natural se limita a los cocos grampositivos y algunos anaerobios (Stahl, 2017).

Macrólidos:

La estructura básica de esta clase de antibióticos es un anillo lactónico macrocíclico unido a dos azúcares, desosamina y cladinosa. La modificación de la estructura macrolida llevó al desarrollo de la azitromicina (15C), la claritromicina (14C) y la eritromicina (14C) (Stephen, C. y cols., 2005). Al igual que las lincosamidas (eje. clindamicina) se adhieren a la subunidad ribosómica 50S provocando la terminación del crecimiento de la cadena proteica y la inhibición de la síntesis de proteínas. Estos son primordialmente bacteriostáticos (Murray, R. y cols., 2017).

Específicamente, los macrólidos se unen al Túnel de Salida del Péptido Naciente, cerca del Centro Fenil Transferasa durante la elongación de la cadena polipeptídica. Esto impide el desplazamiento de la cadena y da como resultado la terminación prematura de la síntesis proteica. Asimismo, los macrólidos evitan la unión de nuevos aminoácidos al ribosoma, bloqueando así la traducción (Majdanik, 2021).

Estreptograminas

Estos antibióticos están compuestos por dos componentes principales: dalfopristina y quinupristina. La estreptogramina A (dalfopristina) actúa

inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas, uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, mientras que la estreptogramina B (quinupristina) inhibe la elongación de la cadena peptídica uniéndose a la misma subunidad del ribosoma. La combinación de estos dos componentes en las estreptograminas, permite una acción sinérgica, lo que significa que su efecto combinado es mayor que la suma de sus efectos individuales. Esto hace que las estreptograminas sean eficaces contra bacterias resistentes a otros antibióticos, como las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina (SARM) (Rivero, M. y Osvaldo, M. 2007) (Martínez, L., y Calvo Jorge 2009).

Linezolid

Es un antibiótico sintético que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión al ARNr en las subunidades ribosómicas 30S y 50S. Esto tiene varios efectos en el proceso de traducción de las proteínas bacterianas:

- Inhibición de la formación de complejos de iniciación: impidiendo la formación de complejos de iniciación, lo que puede reducir la longitud de las cadenas peptídicas desarrolladas.
- Disminución de la velocidad de la reacción de traducción: Al interferir con la síntesis de proteínas, este antimicrobiano puede disminuir la velocidad a la que se producen las proteínas bacterianas.

A diferencia de otros inhibidores de la síntesis de proteínas, el linezolid actúa en el proceso de iniciación, en el sitio de inhibición antes que en el proceso de elongación. Además de su acción en la síntesis de proteínas, el linezolid también puede prevenir la expresión de elementos de virulencia en las bacterias Gram-positivas, lo que conduce a una disminución de las toxinas producidas por estos patógeno (Reza, S. y cols., 2018) (Martínez, L. y Calvo Jorge 2009).

Aminoglucósidos:

Los aminoglucósidos (eje. gentamicina, tobramicina, amikacina, y estreptomicina), también se unen a la subunidad 30S del ribosoma y pueden bloquear la síntesis de proteínas de dos maneras diferentes. En primer lugar, estos se pueden adherir a la subunidad 30S del ribosoma y prevenir que la subunidad 30S se adhiera al RNA mensajero (mRNA). Segundo, la presencia del aminoglucósido en el ribosoma podría provocar la lectura errada del mRNA. Esto resulta en la inserción de aminoácidos erróneos en la proteína o en la interferencia con la capacidad de los aminoácidos para conectarse unos con otros. Estas actividades por lo general ocurren de manera simultánea y el efecto total es bactericida (Stephen, C. y cols., 2005).

Métodos básicos para la detección de la susceptibilidad bacteriana

El estudio de la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antimicrobianos se realiza mediante métodos fenotípicos (técnicas de dilución y difusión), bioquímicos y genéticos. Los métodos fenotípicos (antibiograma) son los más utilizados, consisten en enfrentar un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones de antibiótico, entre los métodos fenotípicos, están:

Las técnicas de difusión, también conocidas como el método de Kirby-Bauer, son cualitativas y sus resultados se interpretan únicamente como sensibles, intermedios o resistentes. La interpretación se realizó siguiendo las guías publicadas periódicamente por el Instituto de Estándares para el Laboratorio Clínico (CLSI 2023) (tabla 2).

Tabla 2 **Agente antimicrobiano**

Agente antimicrobiano	<i>Staphylococcus</i> spp. Indicaciones	Contenido del disco	Categorías interpretativas y puntos de interrupción del diámetro de zona, mm entero más cercano.			
			S	SDD	I	R
Azitromicina	<i>Staphylococcus</i>	15 µg	≥ 18	-	14-17	≤ 13
Claritromicina		15 µg	≥ 18		14-17	≤ 13
Eritromicina		15 µg	≥ 23		14-22	≤ 13

Fuente: CLSI 2023

En esta técnica el inóculo bacteriano debe ser llevado a una concentración igual a la del estándar 0,5 McFarlane, se aplica sobre la superficie de una placa seca de agar Müller-Hinton que tenga un pH entre 7,2 y 7,4 medido a temperatura ambiente y una vez solidificado el medio de cultivo, la cepa se debe rayar sobre la superficie del medio de cultivo, de forma tal que se logre un crecimiento confluyente (Herrera Marcos 1999). Una vez realizado esto, en un plazo no mayor de 15 minutos, se procede a colocar los discos de papel impregnados con una solución estandarizada de antibiótico que se disponen sobre la superficie del medio sólido previamente inoculado.

Tras un período de incubación de 18 h, cada plato será observado en una luz indirecta y cada halo de inhibición es medido utilizando un caliper o en su defecto una regla graduada en la forma adecuada. La carga del disco está ajustada para que los halos de inhibición permitan diferenciar los microorganismos sensibles de los resistentes y pueda establecerse una correlación con los valores de CIM: halos pequeños se relacionan con valores altos de CIM (resistentes) y halos grandes con CMI bajas (sensibles) (Cercenadoa E. y Saavedra-Lozano J.2009). (fig. 4A).

En el caso de que no se presente un halo, no se debe reportar 0mm, se debe reportar 6 mm, ya que ese es el diámetro del disco.

Otra técnica de difusión es el **E-test**, que además permite la determinación directa del valor de la CIM (fig. 4B). Utiliza tiras de plástico impregnadas con un antibiótico en concentraciones decrecientes. Al contacto de la tira con el agar, el antibiótico difunde e impide el crecimiento del microorganismo. Después de la incubación se observa una zona de inhibición en forma de elipse: el valor de la CIM es el punto de intersección de la elipse con la tira y está indicado en la escala impresa sobre la superficie de la tira. Esta técnica puede utilizarse directamente sobre muestras clínicas para obtener resultados preliminares en menos de 24 h, que siempre deben confirmarse mediante pruebas de sensibilidad estandarizadas con bacterias en cultivo puro (Cercenadoa E. y Saavedra-Lozano J.2009).



Figura 4: A) Antibiógrama por difusión con discos en el que se observa la presencia de halos de inhibición. B) Antibiógrama por E-test en el que se observa una elipse de inhibición. El punto donde la elipse corta con la tira es el valor de CMI, en este caso 0,5 mg/l.

Fuente: Cercenadoa E. y Saavedra-Lozano J. (2009).

Para efectos del presente trabajo de investigación, se debe destacar uno de los métodos más conocidos para la identificación de resistencia al complejo MLSB es la difusión de doble disco y las pruebas moleculares como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para detección de los genes asociados (*ermA*, *ermB*, *ermC* y *msrA*. El método de difusión de doble disco, identifica la resistencia inducible, pudiendo presagiar la mutación hacia una resistencia constitutiva in vivo. Este tipo de resistencia no puede ser detectada usando los

métodos convencionales de disco de difusión, ni por métodos de dilución en caldo o en placa convencionales. El mismo es el recomendado para la identificación de la resistencia al complejo MLSB por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI 2017). (Silvagni M. y cols., 2019).

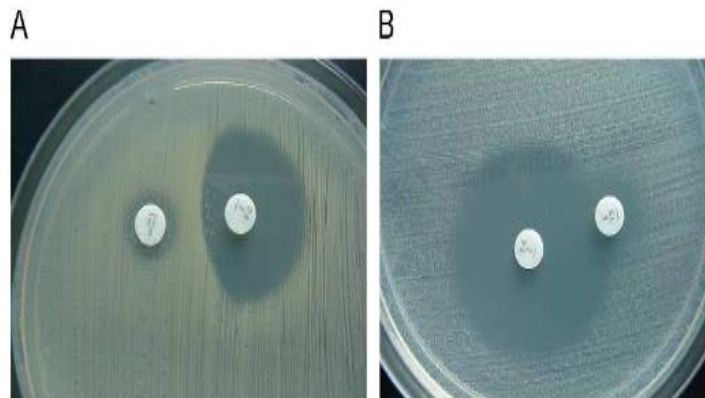


Figura 5: *Staphylococcus*: resistencia a macrólidos y clindamicina. A) *Staphylococcus* con resistencia inducible a la clindamicina (D-test positivo). Esta cepa se debe informar como resistente a la clindamicina o indicar que se trata de resistencia inducible. B) *Staphylococcus* con resistencia mediada por una bomba de expulsión activa (D-test negativo). Sensible a la clindamicina y resistente a la eritromicina.
Fuente: C. Torres, E. Cercenado (2010).

Las técnicas de dilución, el cual determinan la concentración inhibitoria mínima, utilizando un medio líquido (dilución en caldo) o un medio sólido (dilución en agar) para disolver las diferentes concentraciones del antimicrobiano. El medio estandarizado para la realización del antibiograma es el caldo Mueller Hinton.

La dilución en caldo suele realizarse en micrométodo (microdilución), en paneles multipocillos, además de ser el sistema mayoritariamente adoptado por los sistemas automáticos comerciales para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos. En estos sistemas, la lectura de los valores de CIM y la interpretación de resultados se realizan de forma automática (Cercenado E. y Saavedra-Lozano J.2009).

Concentración inhibitoria mínima

En este sentido es importante resaltar la importancia de la concentración inhibitoria mínima, este se define por ser la concentración más baja de un agente antimicrobiano requerida para inhibir el crecimiento de un microorganismo (Stephen, C. y cols., 2005).

Categorías Interpretativas

Hay que tener en cuenta que no siempre un valor de CIM más bajo indica mayor actividad de este antimicrobiano, ya que las CIM que definen la sensibilidad o resistencia son diferentes para cada especie bacteriana y cada antimicrobiano. La interpretación de los resultados del antibiograma:

Sensible: esta categoría indica que el agente antimicrobiano en cuestión puede ser adecuada para tratar la infección causada por el aislamiento bacteriano probado. La resistencia bacteriana está ausente o tiene un nivel clínicamente insignificante.

Intermedio: esta categoría se usa para indicar varias posibilidades como:

- Utilidad del agente microbiano en sitios del cuerpo en los que pueda concentrarse o si se usan concentraciones elevadas del fármaco,
- El agente antimicrobiano aún puede ser efectivo para el aislamiento probado, pero quizás menos que para un aislamiento sensible.
- Como margen de seguridad de la interpretación, para impedir que cambios relativamente pequeños en los resultados de la prueba provoquen oscilaciones importantes en la categoría de interpretación.

Resistente: esta categoría indica que el agente antimicrobiano en cuestión puede no ser una opción adecuada para tratar la infección causada por el aislamiento microbiano probado (Forbes, B. y cols., 2002).

Aproximación Teórica Sobre la Resistencia a los antibióticos

S. aureus Resistente a la Penicilina En 1944, dos años después de la introducción de la penicilina, se reportó el primer *S. aureus* resistente a la penicilina. Se encontró que éste produjo una enzima penicilinasa (un tipo de β -lactamasa) que hidrolizó el anillo beta-lactámico de la penicilina. En la actualidad, en muchas regiones geográficas la resistencia a la penicilina debida a la producción de beta-lactamasa excede el 90% (Stephen, C. y cols., 2005).

S. aureus resistente a la meticilina: Las cepas de SARM producen una nueva proteína de unión a penicilina alterada (PBP 2a o PBP 2) asociada con una menor afinidad por las penicilinas, que está codificada por el gen *mecA* adquirido, que se transporta en un elemento genético móvil (MGE) llamado cassette estafilocócico cromosoma *mec* (*SCCmec*) que pueden adquirirse e insertarse en los cromosomas de cepas susceptibles. Otro determinante de resistencia rara vez se ha identificado entre SARM: *mecC*. Los aislados de SARM suelen ser resistentes a todas las penicilinas disponibles y a la mayoría de los demás fármacos betalactámicos, excepto a la ceftarolina y el ceftobiprol (Gherardi, Giovanni. 2023).

Resistencia a Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas (MLS):

El complejo MLSB, que incluye macrólidos (eritromicina), lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas del tipo B (quinupristina), es un grupo importante de antimicrobianos comúnmente empleado para el tratamiento de las infecciones por SARM. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis proteica mediante una metilasa ribosomal que se une al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La resistencia de *S. aureus* al complejo MLSB, puede deberse a varios mecanismos, siendo los más importantes la expulsión activa (fenotipo MSB, codificado por el gen *msrA*) y

la modificación del sitio activo ribosomal por acción de una metilasa (fenotipo MLSB, codificado usualmente por los genes *ermA* o *ermC*), siendo este último el más común y que confiere resistencia cruzada a los tres grupos de antimicrobianos (resistencia MLSB) (Silvagni M. y cols., 2019).

La expresión fenotípica de la resistencia al grupo MLSB puede ser de carácter constitutivo (cMLSB) o inducible (iMLSB); ambos están relacionados con la expresión de los genes *erm* (erythromycin ribosome methylation). La variable constitutiva presenta elevado grado de resistencia a cualquier antimicrobiano del grupo MLSB, a diferencia de la resistencia inducida que presenta únicamente resistencia a macrólidos de 14 (eritromicina) y 15 (azitromicina) átomos y sensibilidad in vitro a macrólidos de 16 átomos, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas B4 (Majdanik, 2021).

En los aislados iMLSB, la expresión del gen *erm* es inducida por algunos compuestos, como eritromicina, un potente inductor para la resistencia iMLSB, mientras que clindamicina es un inductor débil que actúa lentamente (Torres, C. y Cercenado, E. 2010). Los aislados con resistencia iMLSB aparentan susceptibilidad in vitro a clindamicina, pero al emplearse clínicamente el fármaco, ocurre in vivo la inducción de la resistencia con el consiguiente fracaso terapéutico. Esto ocurre debido a que la clindamicina, como es un inductor débil, provoca resistencia a largo plazo. Por otro lado, la eritromicina, al ser un potente inductor de resistencia, permite su utilización en pruebas de detección de aislados iMLSB (Silvagni M. y cols., 2019).

En bacterias grampositivas, se han descrito 4 mecanismos de resistencia a antibióticos MLS:

- 1) Modificación de la diana (ARNr 23S) por la acción de metilasas codificadas por genes *erm* principalmente (y en raras ocasiones por el gen *cfr*).
- 2) Expulsión activa del antibiótico relacionado con diferentes genes (*mef*[A], *mef*[E], *msr*[A], *msr*[B], *erp*[B]).
- 3) Inactivación del antibiótico (genes *Inu*[A], *Inu*[B], *Inu*[C], *vat*, *vgb*, y *mph*[C]).

4) modificación de la diana por mutación del ARNr 23S o proteínas ribosomales.

La presencia de genes *erm* generalmente confiere un fenotipo de resistencia denominado MLS_B (resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B) y este fenotipo puede ser de expresión constitutiva o inducible (cMLS_B o iMLS_B). En las cepas con fenotipo iMLS_B, la eritromicina induce la expresión del mecanismo de resistencia. Por ello, si se estudia la sensibilidad de estas cepas a macrólidos de 16 átomos, clindamicina y estreptograminas del grupo B en ausencia de eritromicina, se manifestarán como sensibles a estos antibióticos, pero deben informarse como resistentes, ya que poseen el mecanismo de resistencia que se puede inducir in vivo y conducir a fracasos terapéuticos, como se ha demostrado con la utilización de clindamicina en cepas con este mecanismo de resistencia (Majdanik, 2021) (Pardo, L. y cols., 2020).

La inducción de la resistencia por la eritromicina se puede detectar en el laboratorio mediante el test del doble disco con eritromicina y clindamicina (D-test) a una distancia de 15 o 20 mm de modo que se observe un achatamiento del halo de inhibición (fig. 5). También se puede detectar esta inducción por el método de microdilución utilizando la combinación en el mismo pocillo de eritromicina (4 mg/ml) +clindamicina (0,5 mg/ml) y realizar la lectura tras una incubación de 18 h. El fenotipo de resistencia a macrólidos más frecuente en *Staphylococcus* es el iMLS_B, y con menor frecuencia el fenotipo cMLS_B. El fenotipo MLS_B en *Staphylococcus* está relacionado con la expresión del gen *erm(A)*, aunque también se han descrito cepas con fenotipo MLS_B portadoras del gen *erm(B)* y *erm(C)* y ocasionalmente con los genes *erm(Y)* o *erm(TR)* (subtipo del *erm(A)*) (Silvagni M. y cols., 2019).

Otro fenotipo que se puede detectar en las cepas de *S. aureus* es el denominado MS (resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos y a estreptograminas B pero no a clindamicina ni a macrólidos de 16 átomos), debido a un mecanismo de expulsión activa codificado principalmente por el

gen *msr(A)* y en menor frecuencia por los genes *msr(B)* o *erp(A)* (Torres, C. y Cercenado E. 2010) (Majdanik, 2021).

Aproximación teórica sobre elementos genéticos móviles

Los elementos genéticos móviles son secuencias de ADN, tienen la capacidad de moverse dentro y entre los genomas, desempeñando un papel importante en la adaptación y evolución bacteriana. En el género *Staphylococcus*, estos elementos pueden incluir plásmidos, transposones e islas genómicas, que contribuyen a la propagación de genes de resistencia a antibióticos, factores de virulencia y otros rasgos adaptativos (Murray, Rosenthal y Pfaller 2017).

Los plásmidos son pequeños elementos genéticos cuya replicación es independiente del cromosoma bacteriano. La mayor parte de los plásmidos son moléculas circulares bicatenarias de ADN con un número variable de pares de bases (de 1.500 a 400.000).

Los transposones también conocidos como genes “saltarines” son unos elementos genéticos móviles que pueden transferir ADN de una posición a otra del genoma o entre distintas moléculas de ADN dentro de una misma célula. Los transposones más simples se denominan secuencias de inserción y su longitud comprende de 150 a 1.500 pares de bases con repeticiones invertidas de 15 a 40 pares de bases y la información genética mínima necesaria para su propia transferencia (es decir, el gen que codifica la transposasa). Los transposones complejos contienen otros genes, como genes que proporcionan resistencia frente a antibióticos. En ocasiones, los transposones se introducen en el interior de los genes y los inactivan. Si la inserción e inactivación tienen lugar en un gen encargado de codificar una proteína esencial, la célula muere (Murray, Rosenthal y Pfaller 2017).

Las islas patogénicas son segmentos de ADN bacteriano que portan uno o más genes de virulencia, los cuales han sido adquiridos en bloque de una

fuerza externa. El genoma de un pat6geno usualmente representa un mosaico entre estas islas reci6n adquiridas y un ADN relativamente antiguo. Estas son identificadas por su diferencia en el porcentaje de contenido de G+C en relaci6n a la media del cromosoma y por otras caracter6sticas, que sugieren su adquisici6n a trav6s de elementos gen6ticos m6viles (Fernandez y cols., 2004).

Entre los elementos gen6micos de los *Staphylococcus* tenemos:

- El cassette cromos6mico estafiloc6ccico mec (SCCmec) lleva tanto el gen *mecA* o *mecC*, que codifica para una nueva prote6na espec6fica de uni6n a la penicilina (PBP2a), como los genes recombinasa espec6ficos del sitio *ccrAB* y/o *ccrC* (Liu y cols., 2016).
- Pl6smido conjugativo pWBG4, este pl6smido transporta el transpos6n Tn554 (sitio *att554* del cromosoma estafiloc6ccico) y en el generalmente se encuentra el gen *ermA*.
- Pl6smido pNE131 y pSES22, portan el gen *ermC*, este gen causa resistencia a MLSB en aislados de MSSA, modificando el sitio de uni6n.
- Pl6smido pUL5050 en la cepa *S. epidermidis*, se identific6 por primera vez el gen *msrA*.
- Pl6smido pCH200 de *S. xylosus*, se encontr6 el gen *msrB* (Majdanik, 2021).

Aproximaci6n te6rica en Secreciones de Heridas

Una herida es una alteraci6n o da1o en la capa protectora externa de un organismo, como la piel. Cuando la piel se rompe, ya sea por una cirug6a o por accidente, los microorganismos pueden ingresar y causar infecci6n. Estas infecciones a menudo resultan en la producci6n de secreciones.

Características de las secreciones de heridas

Las secreciones de una herida se caracterizan por la presencia de sustancias purulentas de diferentes colores y con un olor característico. El tejido subcutáneo expuesto proporciona un ambiente óptimo para el crecimiento y propagación de varios tipos de microorganismos. La colonización y propagación de estos microorganismos dependen de las características de la herida, como el tipo, profundidad, ubicación, flujo sanguíneo, inmunidad, presencia de material extraño o tejido muerto, así como factores microbianos como la carga bacteriana y los factores de virulencia (Bermejo y cols., 2009).

Existen varios tipos de secreciones de heridas que se presentaran en el siguiente cuadro n°4 y en la Fig. 6.

Cuadro 4. **Secreciones de heridas:**

Secreción serosa	Tiene aspecto de suero, es claro, fino y acuoso. Es común durante la fase inflamatoria y se considera normal en pequeñas cantidades. Sin embargo, en cantidad moderada o abundante, puede indicar presencia de microorganismos
Secreción sanguinolenta	Es sangrado fresco. Es considerado normal durante la fase inflamatoria de la cicatrización, también puede indicar un traumatismo
Secreción sero-sanguinolenta	Es una combinación de los dos anteriores. Su consistencia es fina, acuosa y de color rojizo debido a que se mezclan pequeñas células de sangre con el drenaje seroso. Puede indicar daño en los capilares
Secreción purulenta:	Este es denso y opaco. Puede ser marrón, amarillo o verde, y tener un olor fétido o desagradable. Si se presenta en el lecho de la herida, significa que se encuentra infectada

Fuente: Fornes, Palomar, Diez, Muñoz y Fernández, (2008).

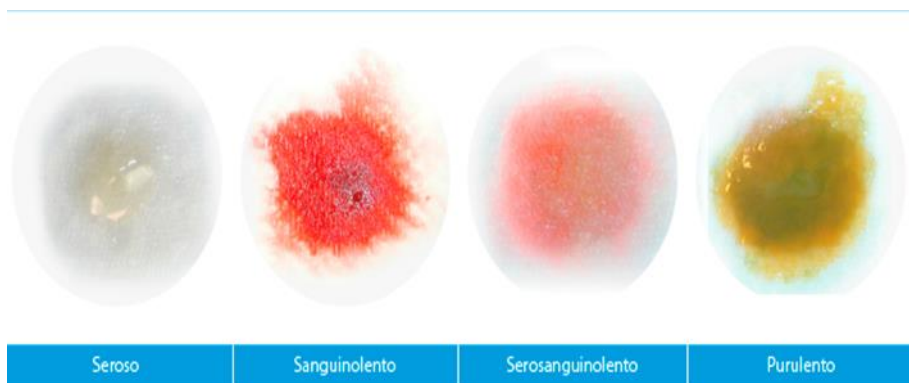


Figura 6: Tipos de secreciones de heridas
Fuente: Fornes y cols., (2008)

Diferenciación de muestras superficiales y profundas

Es importante que los laboratorios diferencien las muestras superficiales (heridas, abscesos o tejidos) de las muestras profundas (heridas profundas, abscesos o fluidos obtenidos por procedimientos invasivos), como se diferencian en el cuadro n°5.

En las muestras superficiales, generalmente crecen patógenos primarios que causan infecciones en la piel, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, estreptococos beta-hemolíticos y anaerobios.

En cambio, en las heridas profundas, abscesos o fluidos, se puede encontrar una diversidad mucho mayor de microorganismos.

Cuadro 5. Tipos comunes de muestras en abscesos y heridas superficiales y profundas

Tipos comunes de muestras de abscesos y heridas superficiales y profundas Tipo de muestra	Sitio o fuente	Comentarios
Absceso		
<i>Superficial</i>	Furúnculos, quistes infectados, abscesos de piel, heridas quirúrgicas superficiales	Definida como infectada si hay drenado a través de la piel, pero no se extiende más profundo que la dermis. Solo se requiere cultivo aerobio
<i>Profundo</i>	Cualquier sitio, incluyendo tejidos profundos	Espacio cerrado en tejidos que se extiende más profundo que la dermis (se requieren cultivos aerobios y anaerobios)
Herida		
<i>Superficial</i>	Abrasiones, cortadas, laceraciones, o úlceras de cualquier sitio, impétigo, foliculitis, celulitis o quemaduras	Herida de la piel que no se extiende más profundo que la dermis. Solo se requiere cultivo aerobio
<i>Profunda</i>	Heridas quirúrgicas profundas que van a través de superficies mucosas (abdominal, pélvica, o pecho) Heridas por mordedura Heridas profundas traumáticas, (ejemplo heridas de bala, punciones, cuchilladas, quemaduras de tercer grado por electrocución)	Heridas que penetran más profundo que la dermis de la piel o están localizadas en tejidos profundos. Se requieren cultivos anaerobios.

Fuente: INVIFAR (2019)

Definición Operacional de Términos

Aislamiento

Consiste en separar de una población heterogénea, al microorganismo que se requiere estudiar para obtenerlo en estado puro. (Ramírez y cols., 2010).

Agar

Es un agente solidificante, usado frecuentemente y formado por poligalactano sulfatado producido por ciertas algas marina, es sólido a temperaturas de incubación ordinarias. (Ramírez y cols., 2010).

Coagulasa

Es una proteína termoestable similar a la trombina, que puede unirse al fibrinógeno y convertirlo en fibrina insoluble, la cual tiende a formar depósitos donde los *Staphylococcus* pueden agregarse, representa un factor de agregación y constituye una prueba muy sensible y específica para esta bacteria (Zendejas, Avalos y Soto, 2014).

Catalasa

Es una enzima antioxidante presente en la mayoría de los organismos aerobios. el cual facilita la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, siendo de utilidad para evitar la formación de radicales tóxicos por el sistema de la mieloperoxidasa en las células fagocíticas (Zendejas, Avalos y Soto, 2014).

Agente antimicrobiano

Es una sustancia química que, a bajas concentraciones, actúa contra los microorganismos, destruyéndolos o inhibiendo su crecimiento, la misma es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis (Tong y cols., 2015).

Punto de corte (límite)

Asociado con el “criterio interpretativo” de las tablas del CLSI de los valores en la CIM y pruebas de difusión para distinguir entre sensible, intermedio y resistente (Stephen, C. y cols., 2005).

In vivo:

En el cuerpo del paciente.

In vitro

En el laboratorio.

Inductor

Un inductor es una sustancia que puede activar o aumentar la expresión de ciertos genes o enzimas en un organismo (Mahdi, S. 2022).

Operacionalización del Eventos

Para operacionalizar las variables y el evento de estudio con el respectivo criterio de análisis, es necesario la definición conceptual y la operacionalización de las mismas (Hurtado, 2010). En tal sentido, las variables se operacionalizan con la finalidad de identificar los elementos y datos empíricos que expresan su presencia, los indicadores derivaron de las bases teóricas. El proceso de operacionalización garantizará que los objetivos propuestos sean alcanzados.

Cuadro 6. Operacionalización del evento de estudio: susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus*.

1. Objeto de estudio	2. Definición conceptual ¿Qué es?	3. Definición operacional ¿Cómo se mide?
Susceptibilidad a macrólidos en cepas del género <i>Staphylococcus</i>	La susceptibilidad a macrólidos en cepas del género <i>Staphylococcus</i> se refiere a la capacidad de estas cepas para ser afectadas o inhibidas por los antibióticos macrólidos.	Pruebas de susceptibilidad por el método de Kirby-Bauer y D-test, analizando los perfiles de resistencia, utilizando los discos de antibiótico correspondientes al género de acuerdo al CLSI, 2023.
4. Dimensiones		5. Indicador
Susceptibilidad a macrólidos por: - Expresión del gen <i>erm</i> y <i>msr</i> - D-test Diferentes cepas del género <i>Staphylococcus</i>		La expresión fenotípica de resistencia a los discos de antibióticos usados para cada mecanismo de resistencia

Fuente: Pereira y Alviárez (2023)

Cuadro 7. Operacionalización del evento de estudio: Secreciones de heridas

2. Evento de estudio	2.Definición conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Secreción de herida	Una herida es una alteración o daño en la capa protectora externa de un organismo, como la piel. Cuando la piel se rompe, ya sea por una cirugía o por accidente, los microorganismos pueden ingresar y causar infección. Estas infecciones a menudo resultan en la producción de secreciones (Bermejo y cols., 2009).	El cultivo de las secreciones de heridas es un análisis que permite detectar gérmenes, como bacterias u hongos, en una herida abierta o cerrada. Las caídas, mordeduras o quemaduras pueden dejar heridas abiertas, en las cuales la piel se ha cortado. Otro tipo de herida abierta es la incisión de una cirugía.
4. Dimensiones		5. Indicador
- Infecciones - Heridas		- Coloración de Gram - Presencia de <i>Staphylococcus</i> en cultivos microbiológicos - Ausencia de <i>Staphylococcus</i> en cultivos microbiológicos - Pruebas claves y de identificación.

Fuente: Pereira y Alviárez (2023)

Hipótesis

La hipótesis en un estudio, se podrá formular de acuerdo a la complejidad del problema, en este sentido, Arias (2012) la define como “el conjunto de suposiciones relacionadas entre sí, que son sometidas a prueba en una investigación” (p.109). Atendiendo estas consideraciones y basados en las investigaciones anteriores llevadas a cabo por diferentes autores han demostrado que existe un aumento de la resistencia antimicrobiana en cepas de *Staphylococcus* dependiendo de la zona geográfica, así que es de esperar que la susceptibilidad a macrólidos en secreciones de heridas sea cada vez menor.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

De acuerdo con Hurtado (2010), existen diferentes tipos de investigación que están relacionados con los objetivos que se buscan alcanzar durante el proceso de investigación. Estos tipos pueden incluir investigaciones exploratorias, descriptivas, analíticas, comparativas, explicativas, predictivas, proyectivas, interactivas, confirmatorias y evaluativas.

La investigación desarrollada fue clasificada como un estudio transversal descriptivo. Este tipo de estudio se centra en evaluar la frecuencia y distribución de un tema específico dentro de un grupo demográfico determinado (Hernández, Fernández y Baptista, 2010). En este caso, el objetivo del estudio que se planteó fue describir la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* que se obtienen de las secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA durante el período comprendido entre octubre de 2023 hasta abril 2024.

Diseño de la investigación

La investigación abarco un diseño retrospectivo. Obtuvo como objetivo averiguar qué factores de riesgo potencial u otras asociaciones y relaciones tiene un grupo en común en el contexto de: describir la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* procedentes de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA desde octubre 2023- abril 2024. Al realizar un estudio retrospectivo, un investigador suele utilizar bases de datos administrativas, historias clínicas, encuestas o entrevistas con pacientes que ya se sabe que padecen una enfermedad o afección (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

Población y Muestra

La población se refiere al conjunto total de las unidades involucradas en la investigación, en el que serán válidos los resultados que se obtengan durante el desarrollo de la misma (Arias, 2012). Por otro lado, la muestra es una proporción representativa de la población a estudiar.

En este caso, la población estuvo representada por 99 Pacientes Recluidos en el IAHULA desde octubre 2023- abril 2024, registrados en el reporte de cultivos microbiológicos de secreciones de heridas, del laboratorio de bacteriología “Dr. Roberto Gabaldón Parra” del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes y laboratorio clínico: Labgybar C.A, ubicado en la clínica Sigma de la ciudad de Mérida.

Selección del tamaño de la muestra

La muestra fue representada por 99 reportes de cultivos microbiológicos de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA desde octubre 2023- abril 2024.

Unidad de investigación

Se incluyeron en el estudio 99 muestras de Secreciones de Heridas provenientes de pacientes hospitalizados en el IAHULA desde octubre 2023- abril 2024 en el que no se clasificaron por criterios de inclusión.

Sistema de variables

Las variables estadísticas de esta investigación serán clasificadas desde su naturaleza y escala de medida. El fin es identificar el indicador estadístico pertinente (Tabla N° 3). Entre otros aspectos, estos indicadores permitirán la interpretación de los resultados.

Tabla 3 Variables estadísticas según su naturaleza, escala de medida e indicadores estadísticos.

Variable	Tipo de variable			Escala de medida				Indicador estadístico
	Cualitativa	Cuantitativa		Nominal	Ordinal	Intervalo	Razón	
		Discreta	Continua					
Susceptibilidad a macrólidos	•			•				Estadística descriptiva de frecuencia (sensible, resistente o intermedia)
Genero <i>Staphylococcus</i>	•			•				Estadística descriptiva de frecuencia (<i>S. aureus</i> o <i>Staphylococcus</i> sp.)
Sexo	•			•				Estadística descriptiva de frecuencia (Masculino y femenino)
Edad			•		•			Estadística descriptiva Medidas de tendencia Central

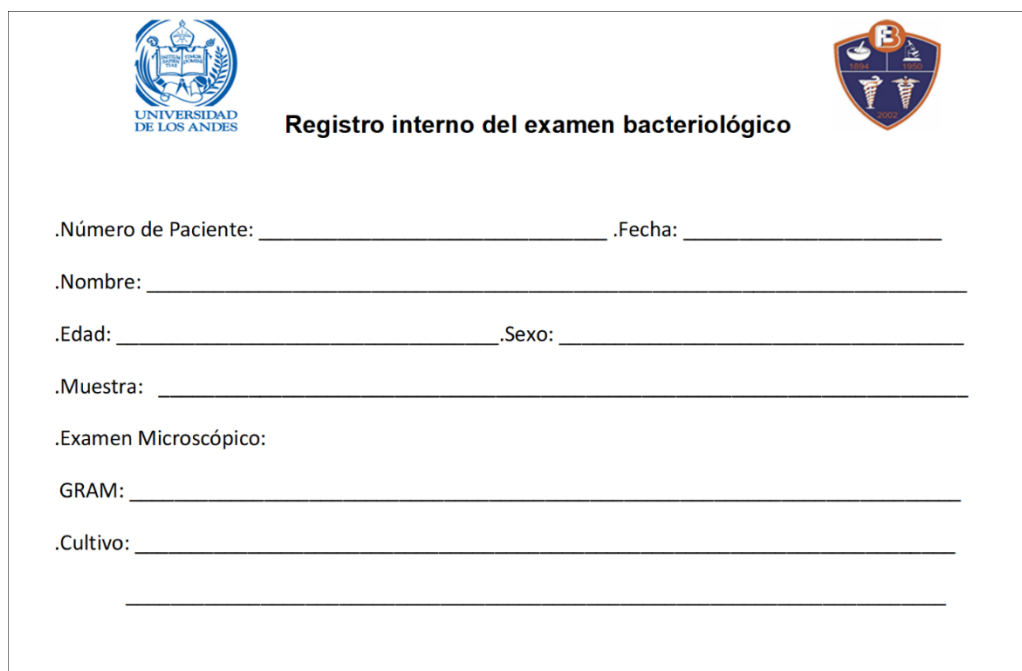
Fuente: Pereira y Alviárez (2023)

Clasificación de las variables: Esta variable no fue sistematizada en dependiente e independiente, ya que esta investigación es de tipo transversal descriptiva.

Instrumento de recolección de datos

Como fuentes de datos se utilizaron los registros internos del examen bacteriológico (Fig 7). Debido a que los datos se recogen retrospectivamente en un entorno no controlado, no es posible hacer afirmaciones sobre la causalidad. Para el análisis de las muestras se utilizó una hoja de registro en

la cual se recopilaron los datos del paciente y el resultado del análisis microbiológico.



El formulario, titulado "Registro interno del examen bacteriológico", pertenece a la Universidad de los Andes y el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (IDRE). Incluye campos para registrar datos del paciente (Número, Fecha, Nombre, Edad, Sexo), detalles de la muestra y los resultados de los exámenes microscópicos (GRAM) y de cultivo.

 **Registro interno del examen bacteriológico** 

.Número de Paciente: _____ .Fecha: _____

.Nombre: _____

.Edad: _____ .Sexo: _____

.Muestra: _____

.Examen Microscópico:

GRAM: _____

.Cultivo: _____

Figura 7: Registro interno del examen bacteriológico.
Fuente: Pereira y Alviárez (2023)

Diseño de Análisis

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. Estudiar la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* procedentes de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA desde octubre 2023- abril 2024.

Los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. Este enfoque también se conoce como investigación naturalista, fenomenológica, interpretativa o etnográfica, y es una especie de “paraguas”

en el cual se incluye una variedad de concepciones, visiones, técnicas y estudios no cuantitativos. Según Sparkes y Smith (2014) y Savin-Baden y Major (2013), existen diversos marcos interpretativos, como el interaccionismo, la etnometodología, el constructivismo, el feminismo, la fenomenología, la psicología de los constructos personales, la teoría crítica, entre otros, que se incluyen en este “paraguas para efectuar estudios”.

Procedimientos metodológicos

El procedimiento de recolección de datos se realizó en la fase interactiva del proceso de investigación, los cuales serán analizados a través de un enfoque cualitativo. Los resultados serán descritos detalladamente, proporcionando una comprensión profunda de los fenómenos estudiados. Se utilizarán técnicas de análisis cualitativo para interpretar y representar los datos recolectados.

Etapas: Recolección de información:

1. **Revisión de Base de Datos:** En el marco de esta investigación retrospectiva, se revisaron las bases de datos del laboratorio de bacteriología “Dr. Roberto Gabaldón Parra” del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, así como las del laboratorio clínico Labgyvar C.A. Estas bases de datos incluyeron pacientes procedentes del IAHULA, ya sea a través de muestras obtenidas directamente en el hospital o mediante muestras recopiladas en el laboratorio de pacientes hospitalizados en el IAHULA durante el período de octubre de 2023 a abril de 2024. La elección de este período se basó en su proximidad temporal a la obtención de los datos.
2. **Registro de Datos:** Los datos de interés se registraron en una ficha de recolección diseñada mediante el programa Word 2016 (Microsoft

Corporation, Redmond, US). Este registro interno del examen bacteriológico se detalla en la figura 7.

Etapas dos: Procesamiento de Datos.

1. Verificación de Datos: Los datos fueron procesados y verificados mediante una hoja Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, EE.UU.). Además, se codificaron las variables según su categoría para facilitar su análisis.
2. Análisis Descriptivo: Se calcularon las frecuencias y porcentajes de las distintas categorías de las muestras., proporcionando una visión general de la distribución de los datos provenientes de 99 pacientes recluidos en el IAHULA desde octubre 2023- abril 2024. También se incluyeron medidas como la media, mediana y moda para variables como la edad.
3. Determinación de Asociaciones: Se determino asociaciones entre las variables e indicadores del objeto de estudio consideradas en los períodos de recolección.
4. Presentación de Resultados: Los resultados se presentaron mediante gráficos de barra útiles para representar distribuciones de frecuencias y porcentajes. Además, se incluyeron tablas que resumen los datos clave y las asociaciones encontradas.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis de los Resultados

Al finalizar el proceso de recolección de información, es importante analizar y presentar los resultados obtenidos mediante los métodos macroscópicos y microscópicos aplicados a las muestras. El objetivo es presentar los datos relevantes relacionados con el evento de estudio. En este sentido, los datos recolectados sobre los perfiles de susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* provenientes de secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, han sido sistematizado en tablas y gráficos.

En la **figura 8**, se identifican los diferentes tipos de muestras de heridas, más comunes en el total de pacientes de las muestras estudiadas.

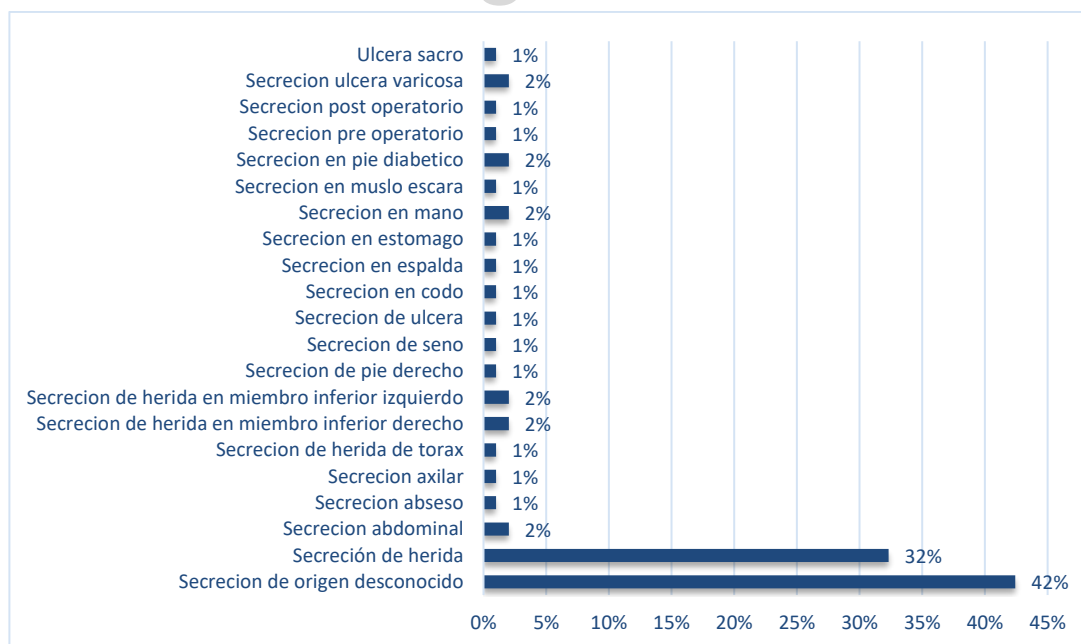


Figura 8: **Identificación de heridas más frecuentes**
Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En cuanto al tipo de secreción de heridas, se observó que las lesiones más frecuentes fueron relacionadas con secreción de origen desconocido, representando un 42% del total de muestras, es importante señalar que el origen de estas muestras es desconocido, debido a que la información no fue proporcionada a los laboratorios. Seguidamente, se encontró un 32% de las muestras correspondían a la secreción de herida, que abarca heridas quirúrgicas, heridas causadas por arma blanca, heridas de bala, traumatismos mecánicos, entre otras. Además, se identificó una frecuencia del 2% para la secreción de úlcera varicosa, la secreción de herida en miembro inferior izquierdo y la secreción de herida en miembro inferior derecho, respectivamente. Por último, se observaron porcentajes menores al 2% para las otras secreciones.

En la **figura 9**, se observan los microorganismos aislados presentes en el total de pacientes de la muestra en estudio.

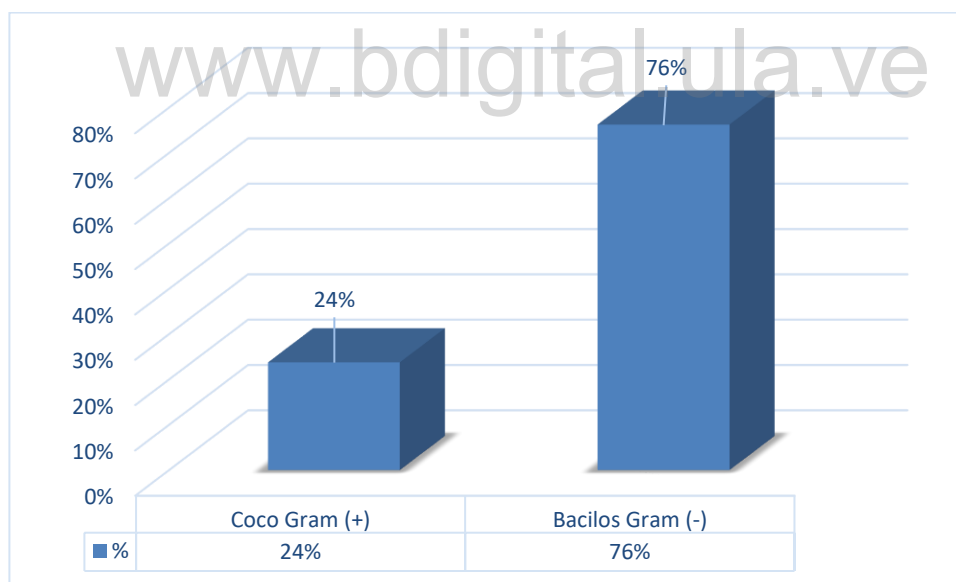


Figura 9: **Microorganismos aislados**

Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En el presente gráfico, se puede observar que, de los 99 pacientes con secreciones de heridas, el 76% de estas secreciones se debió a infecciones por Bacilos Gram (-), mientras que el restante 24% se debió a infecciones por Cocos Gram (+).

En la **figura 10** se puede observar específicamente el género y especie de dichos cocos Gram (+) y bacilos Gram (-) que se identificaron respectivamente.

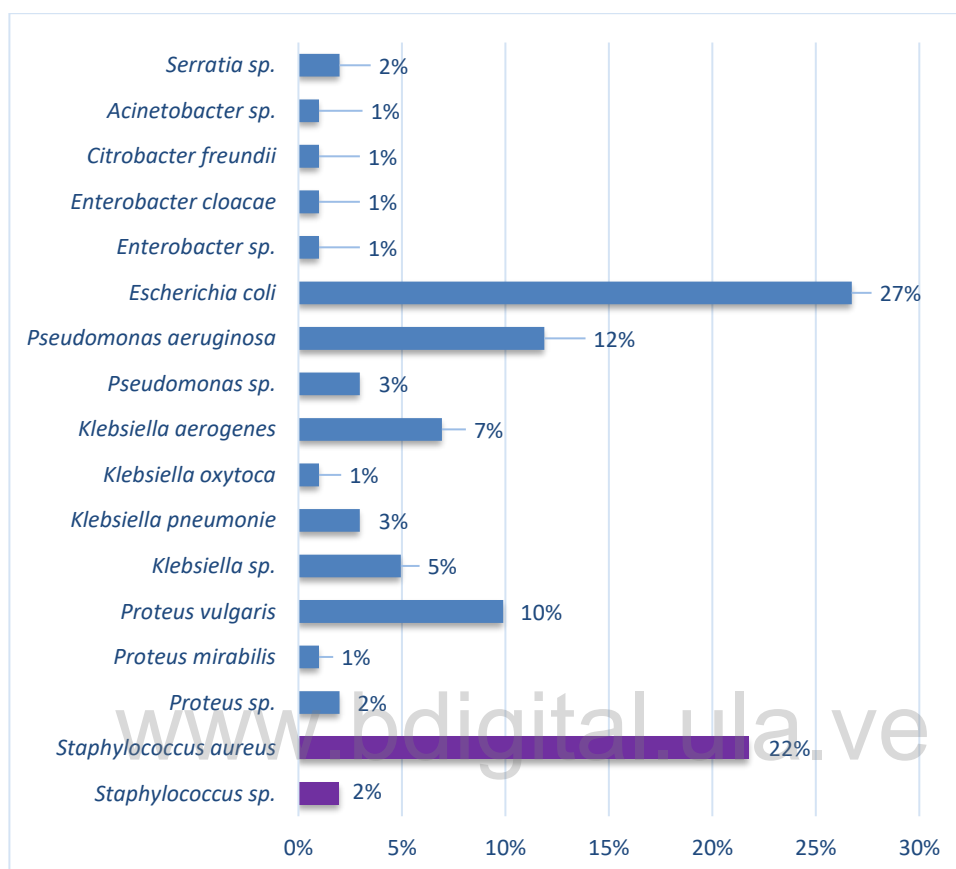


Figura 10: **Distribución de los diferentes géneros y especies encontradas**
Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En la presente figura se puede observar la distribución porcentual de diferentes microorganismos aislados en el estudio. *Escherichia coli* representa el 27% de los casos, seguido por el género *Staphylococcus*, específicamente *S. aureus*, con un 22%. A continuación, se encuentra *Pseudomonas aeruginosa* con un 12%, *Proteus vulgaris* con un 10% y *Klebsiella aerogenes* con un 7%. Además, se puede observar que *Staphylococcus sp.* representa un 2% de los casos. También se identificaron otros microorganismos aislados con frecuencias inferiores al 2%, los cuales no son relevantes para el presente estudio.

En la **figura 11**, se identifica el tipo de muestra de herida más común asociado al aislamiento de cepas pertenecientes al género *Staphylococcus* en pacientes hospitalizados en el IAHULA.

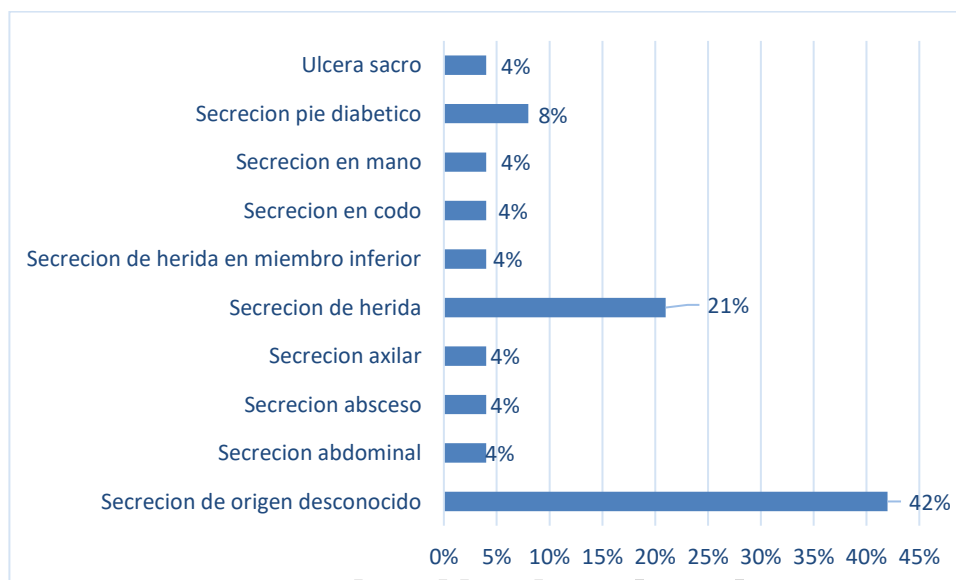


Figura 11: Tipo de muestras más común perteneciente al género *Staphylococcus*
Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

Se observó una mayor frecuencia del 42% de secreción de origen desconocido, correspondiente a un total de 10 muestras. En segundo lugar, se encuentra la secreción de heridas con una frecuencia del 21%, equivalente a 5 muestras. A continuación, se identifica la secreción de pie diabético con un 8% (2 muestras). Además, se registran muestras de úlcera de sacro, secreción en mano, secreción en codo, secreción axilar, secreción de absceso y secreción abdominal, cada una con una frecuencia del 4%, lo que equivale a 1 muestra cada una. Estos datos suman un total de 24 muestras, que corresponden al 100% de las muestras infectadas con el género *Staphylococcus*.

En la **figura 12**, se discute la distribución entre las diferentes edades relacionado a los 24 pacientes con secreciones de heridas, en las que se encontraron cepas del género *Staphylococcus*.

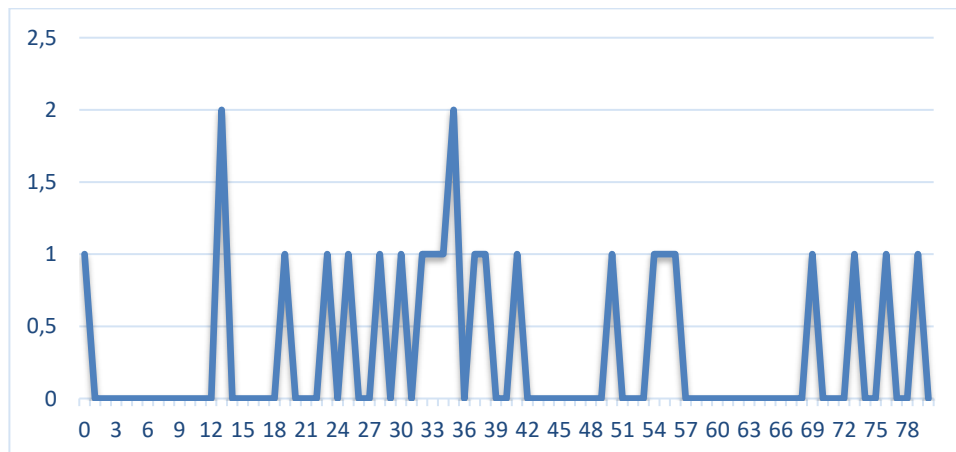


Figura 12: **Edades de pacientes con secreción de heridas infectadas por *Staphylococcus***

Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

El promedio de las edades de los 24 pacientes con secreción de heridas infectadas por *Staphylococcus* fue de 39,5 años. Además, el 50% de los pacientes tenían edades menor o igual a 35 años. Sin embargo, el número de edades con más frecuencia por los pacientes fue de 13 y 35 años. Con una edad mínima de 0 años y una edad máxima 79 años.

En la **figura 13**, se clasifican las edades según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la siguiente manera:

- Infancia: Desde el nacimiento hasta los 12 años.
- Adolescencia: Desde los 13 hasta los 18 años.
- Adultez joven: Desde los 19 hasta los 39 años.
- Edad media: Desde los 40 años hasta los 59 años.
- Adultez tardía: Desde los 60 años hasta los 79 años.
- Vejez: A partir de los 80 años."

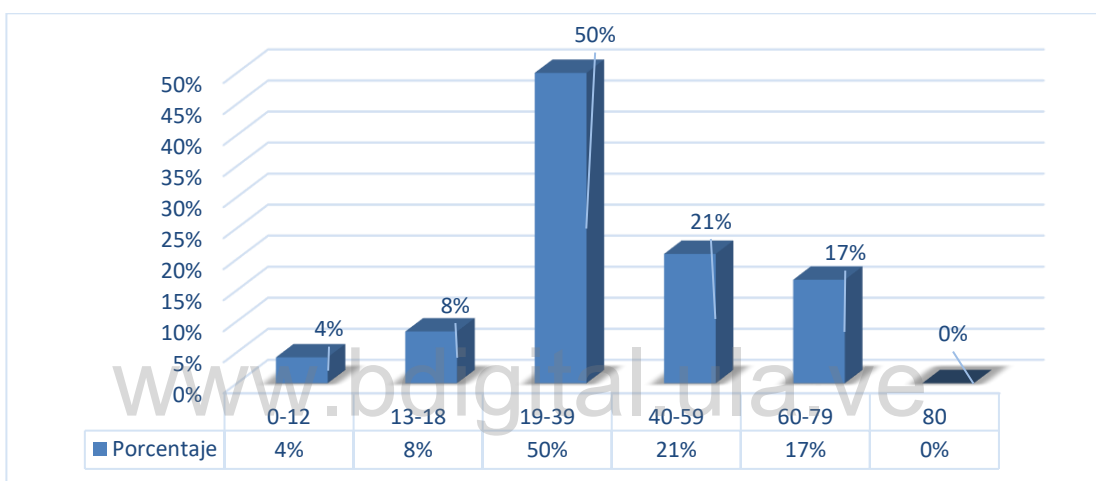


Figura 13: **Clasificación de las edades**

Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En el gráfico actual, la mayor frecuencia de casos corresponde al grupo de adultos jóvenes, con un 50%. Seguido del grupo de edad media, con un 21% de los casos. La adultez tardía representa un 17%, mientras que la adolescencia tiene un 8% y la infancia un 4%.

En la **figura 14** se relacionan los diferentes rangos de edades con la susceptibilidad a macrólidos que poseen las heridas infectadas con *Staphylococcus*.

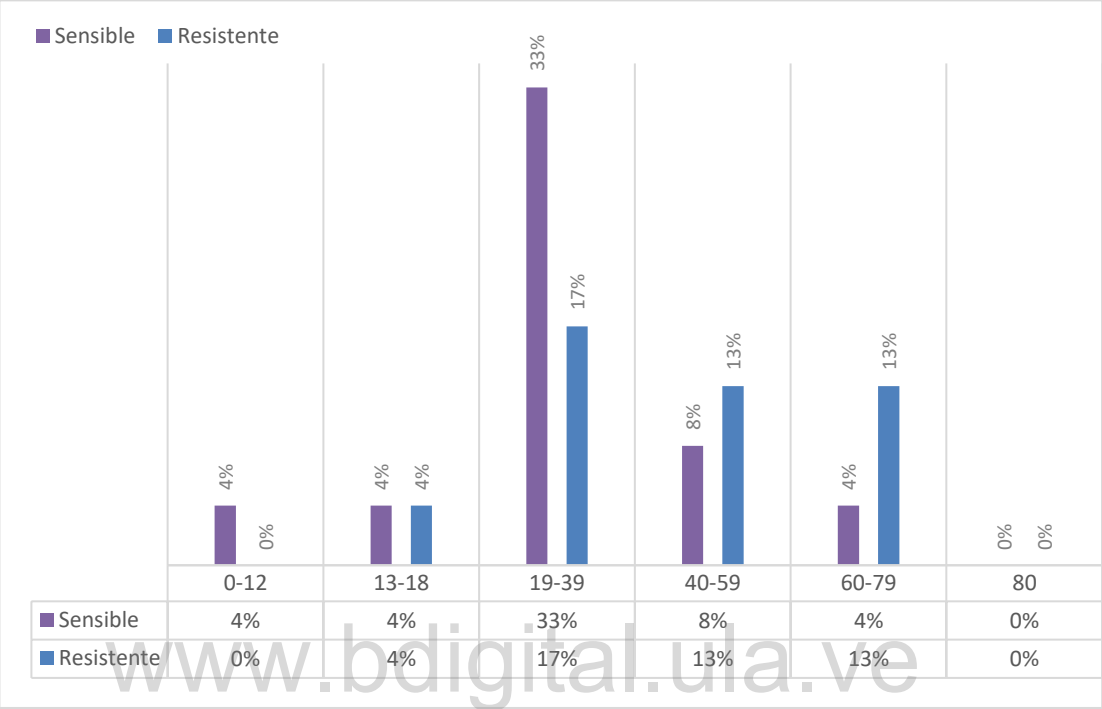


Figura 14: **Sensibilidad a macrólidos en las diferentes clasificaciones de edades**
Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

Se observa una mayor frecuencia de sensibilidad a macrólidos en adultos jóvenes, con un 33% y de resistencia 17%. Luego, en las edades medias, se evidencia una resistencia del 13% y una sensibilidad del 8%. La adultez tardía tiene una resistencia a los macrólidos del 13% y una sensibilidad del 4%. En la edad adolescente la frecuencia de resistencia es del 4% y de sensibilidad al igual que en la edad de niñez es del 4%. Sin embargo, en la infancia, no se registra resistencia (0%).

En la **tabla n°4** se establece la relación entre el tipo de secreción de herida, con la edad de los pacientes recluidos en el IAHULA, con infección de herida

Tabla 4 Relación entre el tipo de secreción de herida, con la edad de los pacientes, con infección de herida producida por cepas pertenecientes al género *Staphylococcus*.

	Edades						
Tipo de herida	0-12	13-18	19-39	40-59	60-79	80≥	Total
Secreción de origen desconocido	4%	4%	17%	4%	13%		42%
Secreción abdominal			4%				4%
Secreción absceso			4%				4%
Secreción axilar				4%			4%
Secreción de herida		4%	13%	4%			21%
Secreción de herida en mimbros inferior					4%		4%
Secreción en codo			4%				4%
Secreción en mano				4%			4%
Secreción pie diabético			4%	4%			8%
Úlcera sacro			4%				4%
							100%

Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En el análisis estadístico de los datos, se observa un predominio del tipo de muestra "secreción" en diferentes grupos de edad. A continuación, se presentan los porcentajes correspondientes a cada grupo:

- Grupo de 0-12 años, la frecuencia de la muestra de secreción es del 4%.
- Grupo de 13-18 años, también se observa un predominio del 4%.
- Grupo de 19-39 años, se registra una media del 17%.
- Grupo de 40-59 años, la frecuencia de la muestra de secreción es del 4%.
- Grupo de 60-79 años, se mantiene una frecuencia del 13% en la muestra de secreción.

En cuanto a la muestra de secreción de abscesos, solo se encontró una frecuencia del 4% en adultos jóvenes, específicamente en el grupo de 19-39 años.

En el caso de la muestra de secreción de herida, se observa que es la de mayor frecuencia después de las muestras de secreción. Corresponde a un 4% en el grupo de adolescentes de 13-18 años. En los adultos jóvenes de 19-39 años, la frecuencia de la muestra de secreción de herida es del 13%. Sin embargo, en el grupo de edad media de 40-59 años, la frecuencia de esta muestra de secreción de herida es del 4%.

Para la muestra de secreción en codo, se observa su presencia en un 4% en el grupo de 19-39 años.

En el caso de la muestra de secreción de pie diabético, se observa una frecuencia del 4% tanto en el grupo de edad de 19-39 años como en el grupo de edad de 40-59 años.

La muestra de secreción abdominal solo se obtuvo en un 4% en el grupo de adultos jóvenes de 19-39 años.

La muestra de secreción axilar se registra con un 4% en los adultos de edad media dentro de las edades 40-59 años. Con una misma frecuencia para secreción en mano en esta población.

En cuanto a la muestra de secreción de herida en miembros inferiores, se observa una frecuencia del 4% en la adultez tardía de 60-79 años.

Finalmente, la muestra de secreción en sacro presenta una frecuencia del 4% en el grupo de edad de 19-39 años.

En la **figura 15**, se determina la relación entre el tipo de secreción de herida, y el sexo de los pacientes recluidos en el IAHULA, con infección de herida producida por cepas pertenecientes al género *Staphylococcus*.

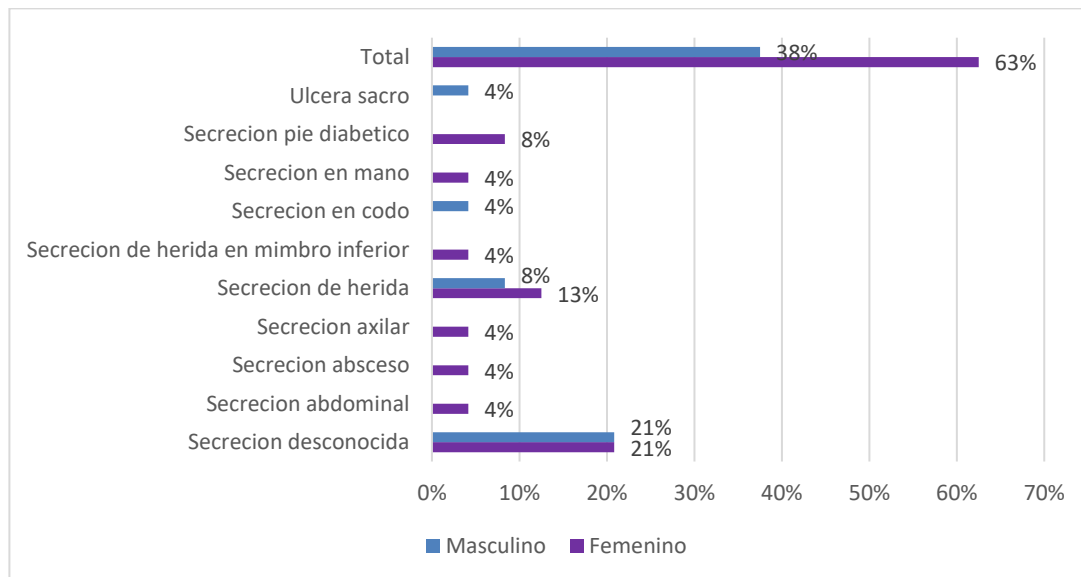


Figura 15: **Relación del tipo de muestra con el sexo femenino**
Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En este gráfico se observa que, de las 24 muestras presentes. Solo el (63%) o 15 muestras corresponden al sexo femenino, mientras el (38%) o 9 muestras corresponden al sexo masculino. La secreción de origen desconocido tiene la mayor frecuencia, representando el 21% de las muestras en ambos sexos. Seguidamente las secreciones de heridas tienen una frecuencia del 13% en el sexo femenino y un 8% en el sexo masculino. La secreción en pie diabético tiene una frecuencia del 8% en el sexo femenino, además, se registran muestras de secreción en mano, secreción en miembro inferior, secreción axilar, secreción abdominal y secreción de absceso, cada una con una frecuencia del 4% en este sexo. A diferencia del sexo masculino en el que se observaron muestras de secreción en codo y úlcera sacro con una frecuencia del 4% cada una. No se encontraron muestras de secreción en pie diabético, secreción en mano, secreción de herida en miembro inferior,

secreción axilar, secreción de absceso y secreción abdominal en el sexo masculino.

En la **figura 16**, se determina la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus*.

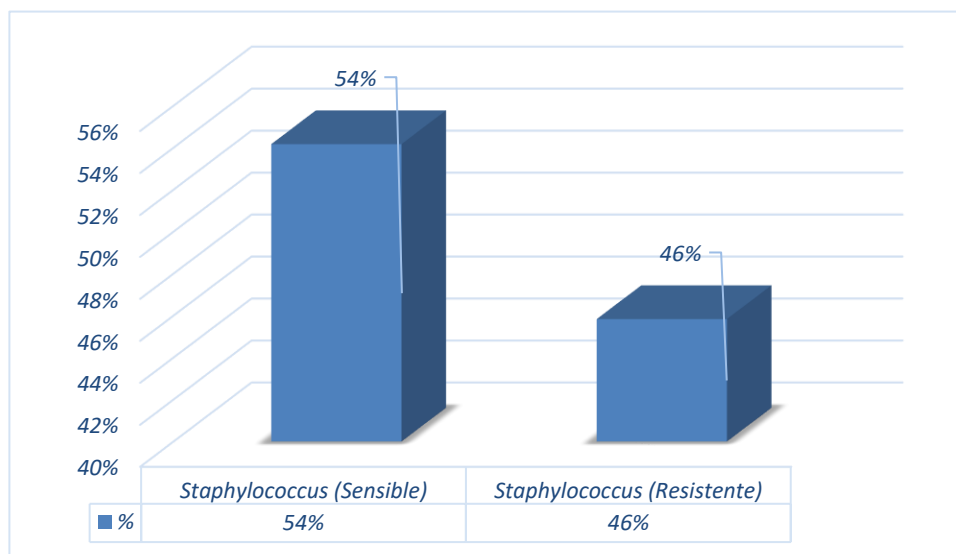


Figura 16: **Susceptibilidad a macrólidos.**
Fuente: Pereira y Alviárez (2024)

En esta figura se representa que el 54% de las cepas de *Staphylococcus* son sensibles a los macrólidos, mientras que el 46% de las cepas son resistentes a este antimicrobiano. Esta diferencia indica que existe una mayor proporción de cepas que son sensibles a macrólidos en comparación con las cepas resistentes.

Discusión

La investigación sobre la susceptibilidad a macrólidos en cepas del género *Staphylococcus* en secreciones de heridas de pacientes hospitalizados en el IAHULA desde octubre 2023 hasta abril 2024, se obtuvieron varios resultados significativos. Se encontró una frecuencia del 42% de secreción de origen desconocido, seguida de un 21% de secreciones de heridas. Además, se identificó un 8% de secreción en casos de pie diabético. También se registraron muestras de úlcera de sacro, secreción en mano, secreción en codo, secreción axilar, secreción de absceso y secreción abdominal, cada una con una frecuencia del 4%. Bermejo en el año 2009 define la herida como una alteración o daño en la capa protectora externa de un organismo, como la piel. Cuando la piel se rompe, ya sea por una cirugía o por accidente, los microorganismos pueden ingresar y causar infección. Estas infecciones a menudo resultan en la producción de secreciones, estas se caracterizan por la presencia de sustancias purulentas de diferentes colores y con un olor característico.

En contraste, en el estudio realizado por Gimenez y Torres (2020), se encontraron resultados diferentes. Las entidades más diagnosticadas fueron erisipela y celulitis. La comorbilidad más frecuente relacionada con estas infecciones fue diabetes mellitus, con una prevalencia del 39%. Además, se observó un predominio de infecciones en las extremidades inferiores (61%), seguidas de las extremidades superiores (17%), genitales y glúteos (11%).

Estos resultados contradicen los obtenidos en el presente estudio, ya que se evidencio una mayor frecuencia de heridas en las secreciones de heridas del torso superior del cuerpo. Es importante analizar las posibles causas de estas discrepancias y explorar más a fondo los factores que pueden influir en la distribución de las infecciones y las características de las secreciones en diferentes áreas del cuerpo.

Posteriormente de la comparación de los tipos de secreción de heridas debemos relacionarlos con las edades comprendidas, para este estudio se tiene una media entre las edades de 35 años siendo estos los de mayor frecuencia con infecciones producidas por el género *Staphylococcus*, estas edades corresponden al 50% de la población, con un predominio del sexo femenino (62,5%) a diferencia del sexo masculino (37,5%). A diferencia del trabajo de Gimenes y Torres (2020), que obtuvo como resultado de la edad media 52 ± 11 años, hubo predominio de sexo masculino (58%). Sin embargo, el estudio tiene similitud con el realizado por Sanchez Alavaro (2017) quienes obtuvieron un predominio en el sexo femenino del 73,9 % en el sexo femenino, 26% sexo masculino, 56% heridas profundas y una edad media de 18-29 años este predominio en el sexo femenino puede deberse a que están en edad reproductiva.

Finalmente, es importante destacar la susceptibilidad a los macrólidos en el género *Staphylococcus*. En este estudio, se encontró que el 54% de las cepas de *Staphylococcus* son sensibles a los macrólidos, mientras que el 46% de las cepas son resistentes a este tipo de antimicrobianos.

De forma similar, el autor Mahdi, S (2022), revela los resultados obtenidos en su estudio con 15 aislados de CoNS, donde el 40% mostró resistencia a la eritromicina con prueba positiva de D-test, y el fenotipo de resistencia inducible a clindamicina (iMLS_B) fue el predominante. Por otro lado, los fenotipos de resistencia a eritromicina (EM) y resistencia constitutiva a clindamicina (cMLS) representaron el 13,3% y el 46,7% respectivamente. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el presente estudio, ya que, en ambos, se evidencio una mayor frecuencia de cepas de *Staphylococcus* sensibles a los macrólidos, en particular a la eritromicina, en ambos estudios.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Las conclusiones presentan el conocimiento nuevo generado durante las fases operativas de la investigación. Es por esto que después de haber realizado los análisis pertinentes en relación a los resultados alcanzados, se mencionan las siguientes conclusiones:

- El tipo de muestra de herida más común asociado al aislamiento de cepas pertenecientes al género *Staphylococcus*, fueron la secreción (42%) de muestras desconocidas, seguido de la secreción de herida (21%).
- El tipo de secreción de herida respecto a la edad de los pacientes fue de secreción en edades entre 19-39 años, con el 17% de frecuencia.
- Hubo mayor frecuencia del sexo femenino (62,5%) en secreciones de herida infectadas por *Staphylococcus* que en el sexo masculino (37,5%).
- Existe una sensibilidad a macrólidos (54%) en las cepas encontradas del género *Staphylococcus*.

Recomendaciones

- Es importante aumentar la información aportada al personal de salud hospitalaria sobre los factores de riesgo y el manejo adecuado de heridas, esto puede ayudar a disminuir la existencia de infecciones en centros hospitalarios.
- Se sugiere al personal de salud del IAHULA realizar una correcta recolección de los datos epidemiológicos de los pacientes, ya que esto permite obtener información más detallada al momento de realizar trabajos de investigación.
- La presente investigación deja un precedente para realizar futuras investigaciones sobre los perfiles de sensibilidad y resistencia de las cepas del género *Staphylococcus*.
- Realizar un diagnóstico microbiológico certero y oportuno es fundamental para conocer la incidencia y las posibles estrategias terapéuticas para los pacientes hospitalizados.
- Es necesario, llevar a cabo un plan de vigilancia de los perfiles de resistencia antimicrobiana en pro de fortalecer y ajustar las medidas de prevención y de control de las infecciones asociadas a estos agentes bacterianos.

BIBLIOHEMEROGRAFIA

- Arias F. (2012). El proyecto de investigación introducción a la metodología científica 6ª ed. Caracas: Episteme, C. A.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. (2014). *Estafilococos coagulasa negativos*. **Rev. Clin Microb**, 27(4):870-926.
- Bermejo, A y cols. (2009). Consenso SADI-SAM-SAD-CAAIVE, Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas-Parte III. **Revista Panaman Infectol**, 12(1). 60-74. Recuperado de: <https://piel-l.org/blog/wp-content/uploads//2010/07/piel-273-guia-3.pdf>
- Castellano, M., Perozo, A., Molero M., Montero S., Primera, F. (2015). Clindamycin Resistance Induced by Erythromycin in Strains of *Staphylococcus Aureus* of Clinical Origin. **Kasmera**, 43(1): 34-45
- Cercenadoa E. y Saavedra-Lozano J. (2009). El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). **An Pediatr Contin**. 7(4): 214-7
- Cisneros, M., Moras, V., Delgado, A., Madrigal, I., Aguilar Y., Ochoa, I., Chávez, M. y Gómez, N. (2021). Penicillin allergy. **Rev Alerg Mex**. 69 (1):s81-s9
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2023). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. M100-Ed 33. Vol 43.
- D. Sue Katz, D. (1010). Coagulase Test Protocol. **American Society for Microbiology**, 1-10.
- Fariña, N., Carpinelli, L., Samudio, M., Guillén, R., Laspina, F., Sanabria, R., Abente, S. y Rodas, L. (2013). *Staphylococcus coagulasa-negativa* clínicamente significativos. *Especies más frecuentes y factores de virulencia*. **Rev Chilena Infectol**, 30 (5): 480-488.
- Fernández, F., López, J., Ponce, L., Machado, C. (2003). Resistencia Bacteriana. **Revista Cubana de Medicina**, 32 (1):44-48.

- Fernández F, Sandra, Alonso, Guillermina, & Toro A, Elsa S. (2004). Estructura de mosaico del cromosoma bacteriano: Islas patogénicas. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel*, 35(2), 20-31. Recuperado en 01 de junio de 2024, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772004000200005&lng=es&tlng=es.
- Fornes B, Palomar F, Diez P, Muñoz D, y Fernández M. (2008). **Diagnóstico Microbiológico**. (15 ed.) Argentina: Médica Panamericana.
- Forbes, B., (2002). *Diagnóstico Microbiológico de Bailey & Scott*. Editorial Médica Panamericana, S. A. (pp. 237-258).
- Foster, TJ (2017). Estafilococo. En Baron S, editor. Microbiología médica. 4ta edición. Galveston (TX): *Rama Médica de la Universidad de Texas en Galveston*. Capítulo 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/>
- Garza-Velasco, Raúl, Zúñiga-Rangel, Oliva, & Perea-Mejía, Luis Manuel. (2013). La importancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* en el ambiente intrahospitalario. **Educación química**, 24(1), 8-13. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2013000100002&lng=es&tlng=es.
- Gallardo, R.P., y Loza, D.C (2013). *Usos Clínicos de los Macrólidos (Revisión de la literatura)* (Trabajo de investigación). Universidad Autonoma Del Estado De México.
- Gherardi, Giovanni. (2023). "*Staphylococcus aureus* Infection: Pathogenesis and Antimicrobial Resistance". **International Journal of Molecular Sciences**, 24, no. 9: 8182. <https://doi.org/10.3390/ijms24098182>.
- Gimenez,V. y Torres, P., (2020). Diabetes in patients with skin and soft tissue infection admitted to Hospital de Clínicas. **Rev. investig. cient. tecnol**, 4 (2): 49-57

- Girón, W. (2008). Antimicrobianos. **Revista facultad. Ciencias Médicas**, 70.
- Gómez, G., Buena, S., y Vega, M. (2018). Perfil de resistencia de microorganismos aislados en el Servicio de Microbiología del Hospital Nacional en el año 2017. **Revista Nacional**. (021-038)
- Hernández, R., Fernández, C., Baptista, P. (2010). Desarrollo de la perspectiva teórica. Revisión de la literatura y construcción del marco teórico. En Metodología de la investigación. **Chile: Mc Graw Hill**. (pp. 60).
- Hernández, S.(2012). Metodología de la Investigación. México. Editorial McGraw Hill Education.
- Herrera, Marco Luis. (1999). Pruebas de sensibilidad antimicrobiana: metodología de laboratorio. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 34(Suppl.), 33-41. Retrieved June 01, 2024, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100010&lng=en&tlng=es.
- Hurtado, J. (2010). Diseño de Investigación. **En el proyecto de investigación, comprensión holística de la metodología y la Investigación**. Bogotá-Caracas: Ediciones Quirón. (pp. 133-154).
- Hurtado, M. de la Parte, M. y Brito, A. (2002) *Staphylococcus aureus*: Revision of the mechanisms of pathogenicity and physiopathology of staphylococcal infections. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**. 2(22): 1-14.
- INVIFAR. (2019). *CULTIVOS DE HERIDAS, ABSCESOS Y TEJIDOS BLANDOS*. Recuperado de <https://invifar.ucol.mx/Files/Protocolos/cultivo-heridas-abscesos-tejidos-blandos.pdf>.

- Koneman E, Allen S, Dowell V, Janda W, Winn W, Procoo G, et al. (2008). **Diagnostico microbiológico**. 6ta edición. Argentina. Editorial Médica Panamericana S.A.PP: 610-616.
- Liu, J., Chen, D., Peters, B. M., Li, L., Li, B., Xu, Z., & Shirliff, M. E. (2016). Casetes cromosómicos estafilocócicos mec (SCCmec): Elemento genético móvil en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Patogenia microbiana*, 101, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.028>
- Mahdi, S. (2022). Constitutive and Inducible Clindamycin Resistance Frequencies among *Staphylococcus* sp. Coagulase Negative Isolates in Al Basrah Governorate, Iraq. **Reports of Biochemistry & Molecular Biology**. 1(11):30-34
- Mandell, G., Bennett, J. y Dolin, R. (2012). *Staphylococcus aureus* (incluido el shock del síndrome tóxico). **Enfermedades infecciosas** España: Elsevier. Maracaibo- Venezuela. (pp. 2543-2578).
- Martínez, L., y Calvo Jorge (2009). Mecanismo de acción de los antimicrobianos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica**, 27 (1), 44–52
- Mikłasińska-Majdanik, Maria. 2021. "Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among *Staphylococcus aureus*". **Antibiotics**, 10, no. 11: 1406. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111406>.
- Morales, GI., Yaneth, MC., Chávez, KM. (2012). Caracterización de la resistencia in vitro a diferentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus* spp. En una institución hospitalaria de la ciudad de Valledupar. **Revista. Cient. Salud**, 10(2):169-177.
- Murray, R., Rosenthal, K y Pfaller, M. (2017). **Microbiología Médica**. España: Elsevier. (pp.175-188).
- Newsom, SW., (2008). *Journal of Hospital Infection*. 70, 369-372
- Pardo, L., Machado V., Cuello D., Aguerrebere P., Seija V., Braga V., Varela G. (2020). Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance

phenotypes and their associated genotypes in *Staphylococcus aureus* isolates from a tertiary level public hospital of Uruguay. **Asociacion Argentina de Microbiologia**, 3(52):202-210. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.10.004>

Rabelo, Y., Céspedes, J., Herrera, C., Chaviano, Y. (2020). Factores de mal pronóstico en pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* que ingresan en las salas de cuidados intensivos. **Acta Médica del Centro**, 3(14): 313-326t.

Ramírez, A., García, E., Longa, A., Sánchez, K., Nieves, M., Velasco, J., Araque, M., Mosqueda, N. (2010). **Manual práctico de bacteriología general**. Versión Digital. pp 42-43.

Reza, S., Hashemian, Tayebbeh Farhadi & Mojdeh Ganjparvar (2018) Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care, Drug Design, **Development and Therapy**, 12: 1759-1767, Doi: 10.2147/DDDT.S164515

Rivero, M., & Osvaldo, M. (2007). Synercid®: una combinación de estreptograminas A y B para el tratamiento de patógenos grampositivos multirresistentes. **Revista Cubana de Farmacia**, 41, 0-0.

Sanchez, A. (2017). *Infecciones Asociadas A Procedimientos Médico-Quirúrgicos En Una Institución De Segundo Nivel* (Trabajo de investigación). Universidad de Córdoba, Montería-Cordóba.

Salcedo L., Ponce M., Ortegón, M., Bravo L. y Velásquez A. (2020). *Staphylococcus aureus* y susceptibilidad de un hospital Nivel II en Palmira-Colombia. **Revista Colombiana Salud Libre**. 15(2): 1-12. <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n2.7188>

Silvagni M., Guillén R., Rodríguez F., Espínola, C., Grau, L. y Velázquez G.(2019). Inducible resistance to clindamycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Paraguayan children. **Rev Chilena Infectl**. 36(4): 455-460

- Stahl, J.P., (2017). Lincosamidas. **Tratado de Medicina EMC. Rev**, 21(4):1-4.
- Stephen, C., Ronald, H., Yvette, M., Jose, O., I vonne, R., Robert, S., Susan, S y Carol, S. (2005). **Manual de pruebas de susceptibilidad Antimicrobiana**. Washington: Editora Coordinadora Sociedad Americana de Microbiologia.
- Suárez, C. y Gudiol, F. (2008). Beta-lactam Antibiotics. **Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin**, 27 (2):116–129. Doi:10.1016/j.eimc.2008.12.001
- Tong, Sy., Davis, JS., Eichenberger, E., Holland, TL., Fowler, VG. (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Rev. Clinic Microbiology**, 28(3):603-661.
- Torres, C., & Cercenado, E. (2010). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 28(8), 541-553.
- Torres, C. y Cercenado E. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. **Rev. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 28(8):541-533.
- Velasco, J., Araque, Ma., Araujo, E., Longa, A., Nieves, B., Ramírez, A., Sánchez, K. y Velazco, E. (2008). **Manual práctico de bacteriología clínica. Universidad de Los Andes Vicerrectorado Académico, CODEPRE**. pag(174-175).
- Virga, E., Ballerini V., Davila, A. (2022). Representaciones sociales del rol de tutorial de los profesores de la facultad de ciencias Médicas (Celulitis por *Staphylococcus aureus*: análisis clínico-epidemiológico de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de complejidad). (Trabajo de Investigación). Universidad Nacional De Rosario.

Zendejas, G., Avalos, H., Soto, M. (2014). Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación. **Revista Biomédica**, 2(25):3.

www.bdigital.ula.ve