



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
CÁTEDRA: COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN
“DR. JOSÉ RAFAEL LUNA”



PERFILES DE RESISTENCIA EN CEPAS DEL GÉNERO *Staphylococcus*
AISLADAS DE MUESTRAS DE PACIENTES INTERNADOS EN EL
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.

Autora:

Contreras S., María Andreina.

C.I: V-21.184.929

Tutora:

MSc. Alviárez V. María Evelyn

Cotutora:

Dra. Velazco, Elsa

Mérida, Agosto de 2019



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
CÁTEDRA: COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN
“DR. JOSÉ RAFAEL LUNA”



PERFILES DE RESISTENCIA EN CEPAS DEL GÉNERO *Staphylococcus*
AISLADAS DE MUESTRAS DE PACIENTES INTERNADOS EN EL
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
Trabajo presentado como requisito para optar al grado de Licenciada en Bioanálisis

Autora:

Contreras S., María Andreina.

C.I: V-21.184.929

Tutora:

MSc. Alviárez V. María Evelyn

Cotutora:

Dra. Velazco, Elsa

Mérida, Agosto de 2019.

DEDICATORIA

A Dios, mi mano derecha quien me ha dado la oportunidad de llegar hasta aquí colmando mi vida de salud, perseverancia y calma.

A la Virgen de la Divina Pastora por darme ese rayito de luz que en mi vida llegó a faltar en su debido momento.

A mis padres; mi mamá por estar siempre presente, por su incondicional protección y bendición todas las veces que las he necesitado y las que no también, sé que desde donde te encuentres celebras este logro que también te pertenece y me das tu bendición. A mi papá, por ser mi pilar, mi ejemplo, mi apoyo, por la paciencia, la dedicación y el amor tan puro e incondicional que siempre me ha dado.

A mamá Ana Lima por el amor, la protección y el apoyo que siempre me dio.

A mis sobrinos y mi pequeña hermosa Amalia, por ser mi inspiración.

A mi hermana, hermano y cuñado por el amor, la ayuda, el apoyo y todo lo bueno que siempre me han manifestado.

AGRADECIMIENTOS

¡Gracias Dios!

Por tu bendición, por permitirme disfrutar y vivir este trayecto con serenidad, paciencia y esperanza.

Gracias mamá, Reina Margarita Sambrano por tu constante bendición. Corto el tiempo pero gigantescas las enseñanzas. A ti papá, Froilán Contreras por tu esfuerzo, dedicación, amor y todos esos infinitos sacrificios que hiciste para lograr que tuviera una educación de calidad. Los amo infinitamente, no me alcanzará la vida para agradecerles tanto.

A mi familia; Amalia, José David y Alejandro Contreras, Aura Contreras, José Arévalo, José Contreras, por apoyarme y entenderme en momentos de colapso

A mi tutora, Evelyn Alviarez por la oportunidad, el tiempo, la dedicación, los conocimientos aportados y paciencia para lograr llevar a cabo esta investigación. ¡Muchas gracias profe y que Dios la bendiga!

A mi cotutora Elsa Velazco por el interés, apoyo, preocupación y linda amistad suministradas durante todo este trayecto, gracias profe.

Al profesor Guillermo Bianchi Pérez, por toda su incondicional ayuda y colaboración brindada durante el desarrollo del trabajo. Mil gracias, mi cariño y respeto siempre

A los miembros del jurado por todos los buenos aportes

A mi mejor amiga y hermana de vida, María López por creer siempre en mí, por el amor y el apoyo que hasta el día de hoy está presente

A mis compañeros y amigos, María Daniela Moreno, Yanni Torres, Elmer Pabón, Ramón Zambrano, Miguel Márquez por aguantar mis momentos de estrés, llenarme de calma y cariño. Gracias por tanto, éxitos y que Dios los bendiga siempre. Los quiero mucho

A mi linda casa de estudio la Escuela de Bioanálisis de la ilustre Universidad de Los Andes

A todos quienes se me escapan en este momento gracias por ser parte significativa de mi vida y por todas esas vivencias que nunca olvidaré

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMEN	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO	
I EL PROBLEMA	3
Planteamiento del Problema	3
Justificación de la Investigación	5
Objetivos de la Investigación	7
Objetivo General	7
Objetivos Específicos	7
Alcances de la Investigación	8
Limitaciones de la Investigación	8
II MARCO TEÓRICO	9
Trabajos Previos	9
Antecedentes Históricos	12
Bases Teóricas	14
Aproximación Teórica Sobre el Género <i>Staphylococcus</i>	14
Factores de virulencia	17
Aproximación Teórica Sobre las Infecciones que ocasiona el Género <i>Staphylococcus</i>	18
Diagnóstico Microbiológico del género <i>Staphylococcus</i>	19
Aproximación Teórica Sobre los agentes antimicrobianos	21
Penicilinas	21

Cefalosporinas.....	22
Inhibidores de las β -lactamasas.....	22
Métodos básicos para la detección de la susceptibilidad bacteriana.....	23
Categorías Interpretativas.....	24
Aproximación Teórica Sobre la Resistencia a los antibióticos.....	25
Definición Operacional de Términos.....	27
Operacionalización de Eventos.....	28
Hipótesis.....	29
III MARCO METODOLÓGICO.....	30
Tipo de Investigación.....	30
Diseño de investigación.....	30
Población.....	31
Unidad de Investigación.....	31
Selección del Tamaño de la Muestra.....	32
Instrumento de Recolección de Datos.....	32
Procedimientos de la Investigación.....	32
Diseño de Análisis.....	37
IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
Análisis de Resultados.....	38
Discusión.....	46
V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	49
Conclusiones.....	49
Recomendaciones.....	50
BIBLIOHEMEROGRAFIA.....	51
ANEXOS.....	55
Anexo 1: Planilla de Registro.....	55

LISTA DE TABLAS

Tabla		Pág.
1	<i>Staphylococcus</i> importantes.....	15
2	Principales Factores de virulencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	17
3	Métodos básicos para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana.....	23
4	Operacionalización del evento perfiles de resistencia en cepas del género <i>Staphylococcus</i>	28
5	Perfiles de Resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo – Septiembre de 2018.....	41
6	Perfiles de Resistencia de las cepas de <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo–Septiembre de 2018.....	43
7	Detección fenotípica del gen <i>mecA</i> presentes en las cepas del género <i>Staphylococcus</i> aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo– Septiembre de 2018.....	44
8	Resistencia inducible a clindamicina presentes en las cepas del género <i>Staphylococcus</i> aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo–Septiembre de 2018.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura		Pág.
1	Género <i>Staphylococcus</i>	14
2	<i>Staphylococcus</i> coagulasa positiva.....	16
3	<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa.....	16
4	Procedimiento para la identificación de <i>Staphylococcus</i>	34
5	Procedimiento para el antibiograma.....	35
6	Tipo de muestras provenientes de los pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A.....	38
7	Especies del género <i>Staphylococcus</i> aislados en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A.....	39
8	Representación gráfica de los Perfiles de Resistencia en cepas del género <i>Staphylococcus</i>	40

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
LABORATORIO DE INVESTIGACIONES EN BACTERIOLOGIA
“DR. ROBERTO GABALDÓN”



PERFILES DE RESISTENCIA EN EL GÉNERO *Staphylococcus* AISLADAS DE
MUESTRAS DE PACIENTES INTERNADOS EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

Trabajo de Grado

Autora: María A. Contreras S.
CI: 21.184.929

Tutora: MSc. Evelyn Alviárez

RESUMEN

El género *Staphylococcus* tiene una gran capacidad para adaptarse al medio en el que habitan, convirtiéndose en patógenos oportunistas; en el ámbito hospitalario, la producción de infecciones y enfermedades por estos microorganismos es elevada, siendo alguna de estas la osteomielitis, bacteriemias, etc. En tal sentido, estas bacterias pueden adquirir resistencia a antibióticos, lo que hace que se conviertan en un problema de salud pública debido a la restricción de opciones terapéuticas. El objetivo de la presente investigación fue analizar los patrones de resistencia en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de diferentes muestras de pacientes con distintas infecciones intrahospitalarias provenientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes del Estado Mérida, Venezuela durante el periodo Marzo - Septiembre de 2018. Dicho estudio, se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigaciones en Bacteriología “Dr. Roberto Gabaldón”. Para ello, se realizó el aislamiento e identificación de cepas provenientes de pacientes hospitalizados a través de diferentes pruebas microbiológicas convencionales y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (método de Kirby-Bauer). Los resultados de esta investigación revelaron que de las 52 muestras procesadas, se destacan las muestras de secreción de herida en un (44%), seguido de hemocultivos (19%), esputo (11%), punta de catéter (6%), secreción bronquial (4%), líquido pericárdico (4%), líquido pleural (4%), líquido (2%) y secreción de absceso (2%). Se obtuvo mayor prevalencia de la especie *Staphylococcus aureus* (94%) y *Staphylococcus* sp., en un (6%), reflejándose 18 perfiles de resistencia de estas cepas, a su vez se detectaron los mecanismos de resistencia como la presencia de la enzima penicilinasas, la expresión del gen *mecA* y la resistencia inducida a clindamicina. Los mecanismos de resistencia revelaron 100% de las cepas resistentes a penicilina, 88% para la presencia del gen *mecA* y un 56% de resistencia inducible a clindamicina identificada por el método del D-test.

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

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Staphylococcus* tienen una gran capacidad para adaptarse al medio en el que habitan, convirtiéndolas en patógenos oportunistas; en el ámbito hospitalario, la aplicación de técnicas invasivas favorece la producción de infecciones y enfermedades por estos microorganismos, siendo alguna de estas la osteomielitis, bacteriemias, etc (Almeida, 2011). En tal sentido, estas bacterias pueden adquirir resistencia a antibióticos, lo que hace que se conviertan en un problema de salud pública debido a la restricción de opciones terapéuticas. A partir de esto, muchos investigadores se han dedicado a buscar alternativas para combatir algunas de las bacterias que afectan la salud del ser humano (Rincón y Navarro, 2016).

La justificación de esta investigación estuvo representada por varias razones, las cuales fueron consideradas, como motivadoras para realizar las fases operativas del proceso indagatorio. En torno a esto, la información disponible sobre los perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus*, aunado a la situación que se observa en los centros hospitalarios permitió considerar el evento de estudio. La incidencia de las infecciones causadas por este género no deja de aumentar en la mayoría de países, como manifestación de la transmisión del microorganismo a pacientes predispuestos sometidos a procedimientos invasores.

Esta investigación fue de tipo analítica, los datos fueron recolectados a través de un diseño de campo, de laboratorio, contemporáneo y transversal. Las muestras provenientes de los pacientes internados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes fueron procesadas en el Laboratorio de Investigaciones en Bacteriología “Dr. Roberto Gabaldón” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, aplicando las pruebas microbiológicas convencionales para el correcto aislamiento e identificación de las cepas, posterior a esto el estudio de los perfiles y mecanismos de resistencia.

Este trabajo de grado ha sido ordenado en cinco (5) capítulos. El primero, titulado: El Problema, subtítulo de la siguiente manera: Planteamiento del Problema, Justificación e Importancia de la Investigación, Objetivos, Limitaciones y Alcances. El segundo, titulado: Marco Teórico, dividido de la siguiente forma: Trabajos Previos, Antecedentes Históricos, Bases Teóricas, Definición Operacional de Términos y Operacionalización del Evento. El tercero, nombrado como Marco Metodológico, fue ordenado en cinco (5) subtítulos, Tipo de Investigación, Diseño de la Investigación, Población y Muestra, Procedimientos de la Investigación y Diseño de Análisis. El cuarto fue mencionado como Resultados y Discusiones. El quinto capítulo titulado como Conclusiones y Recomendaciones. Al final se ordenó la Bibliohemerografía.

El objetivo general de esta investigación fue analizar los perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de diferentes muestras de pacientes con distintas infecciones intrahospitalarias provenientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, durante el periodo Marzo 2018 hasta Septiembre de 2018.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

La resistencia bacteriana en la actualidad se ha ido consolidando como una amenaza para el tratamiento de infecciones en pacientes hospitalizados, por lo cual monitorear el perfil de susceptibilidad antimicrobiano es determinante para la evaluación de la terapia empírica en pro de generar alertas sobre la presencia de mecanismos de resistencia emergente o inusual. El ámbito hospitalario es un componente crítico de la problemática, donde la combinación de factores; como la presencia de pacientes altamente susceptibles con infecciones cruzadas desencadenan en el diagnóstico de cepas que desarrollan perfiles de resistencia difíciles de tratar, dando como resultado enfermedades prolongadas y aumento de la mortalidad (Arteaga, Espinoza y Chávez, 2015).

Las bacterias del género *Staphylococcus* se caracterizan por ser cocos Gram positivos, considerados patógenos oportunistas que presentan una gran facilidad de adaptarse rápidamente, ocasionando graves infecciones o complicaciones de las mismas, por consiguiente son capaces de causar diversos cuadros clínicos desde infecciones de la piel, hasta infecciones más severas tales como neumonía, endocarditis, osteomielitis. Cabe señalar que son asociadas con la formación de abscesos como también con la producción de toxinas que pueden ocasionar gastroenteritis, síndrome de la piel escaldada y síndrome de shock tóxico (Martínez, Montes, Alemañy, Marrero, Reyes y Cedeño, 2017).

Por otra parte, este microorganismo puede adquirir resistencia a los antibióticos, lo cual hace que se convierta en un problema creciente en los hospitales de todo el mundo debido a la restricción de opciones terapéuticas (Hernández y Hernández,

2015). Dentro de este orden de ideas, se ha hecho importante el estudio de los mecanismos de resistencia bacteriana que este género de microorganismos puede generar, siendo los más importantes:

- ✓ Resistencia a los β -lactámicos:
 - Producción de β -lactamasas (Penicilinasas)
 - Alteración del sitio de acción: gen *mecA* (Modificación de las PBP)
- ✓ Resistencia a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas MLS: Alteración del sitio de acción (Modificación a nivel ribosomal, gen *erm*: Constitutiva MLSc; Inducible MLSi)

En atención a lo mencionado anteriormente, es importante monitorear las implicaciones de la resistencia a los antimicrobianos tanto en los pacientes como en las instituciones de salud, paso necesario para generar estrategias de profilaxis de esta problemática, usando adecuadamente los agentes antimicrobianos (Martínez y cols., 2017).

Ahora bien, el criterio de análisis de esta investigación estuvo basado en el aislamiento e identificación de cepas pertenecientes al género *Staphylococcus* obtenidas de muestras de pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, las cuales fueron suministradas por laboratorios clínicos a través del medio de transporte Stuart, que permite mantener la integridad de las muestras. Los especímenes se inocularon en medios de agar sangre y medios básicos BHI. Así mismo, se implementó el agar manitol salado, el cual se clasifica como un medio selectivo diferencial, tomando en cuenta que son muestras de las que se pueden obtener diferentes microorganismos. Incubándose por 24 horas.

A continuación, para la identificación del género se realizó la coloración de Gram, seguidamente la prueba de la catalasa, también conocida como prueba clave para este tipo de microorganismos, además de la prueba de la coagulasa para su respectiva clasificación: coagulasa positivo o coagulasa negativo. A parte de lo mencionado, al tener el microorganismo aislado y puro, se llevó a cabo el método de difusión en disco Kirby-Bauer, el cual permite conocer los perfiles de resistencia que presentan las bacterias en estudio (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2017).

En la actualidad, otras evidencias complementan la realidad situacional del evento de estudio. En tal sentido, son muchas las investigaciones que se han realizado desde años atrás hasta nuestros días, sobre todo para conocer los mecanismos y las causas que hacen posible que los microorganismos desarrollen resistencia a los antibióticos, siendo el uso indiscriminado e irracional de estos fármacos la principal causa de la gravedad de la situación que hoy se presenta.

Después de describir la situación actual del problema de esta investigación, se plantea el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuáles son los principales perfiles de resistencia encontrados en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de muestras de pacientes internados en el Instituto Autónomo Hospital Universitarios de los Andes, desde marzo 2018 hasta septiembre 2018?

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). Específicamente, en el mundo empírico se muestra la realidad del evento de estudio en función de varias características: necesidades, inquietudes, oportunidades y amenazas. Actualmente la medicina se está enfrentando a un grave problema; las bacterias están presentando resistencia a los antibióticos. A partir de esto, muchos investigadores se han dedicado a buscar alternativas para combatir algunas de las y bacterias que afectan la salud del ser humano (Mandell, Bennett y Dolin, 2012).

Para llevar a cabo el adecuado aislamiento e identificación de este género, se implementaron las técnicas microbiológicas convencionales descritas en Koneman (2012), y el “Diagnóstico de *Staphylococcus*” por Paulis y Fariña (2013), permitiendo diferenciar las especies predominantes en las muestras obtenidas de los pacientes hospitalizados.

Metodológicamente, la investigación es el resultado de estudios, investigaciones y experiencias de diversos autores tanto internacionales, nacionales y regionales, quienes han ofrecido numerosos aportes con respecto a la prevalencia del género *Staphylococcus*. La misma se diferencia de los antecedentes encontrados debido a que está basada en la experiencia de los sujetos investigados y de las estrategias puestas en práctica. En tal sentido, se realizó esta investigación porque, hoy en día en comparación a años atrás ha sido considerado el incremento de la resistencia que ha presentado este género con respecto a los antibióticos que se implementan para mejorar la salud de los pacientes hospitalizados.

www.bdigital.ula.ve

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Analizar los perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de diferentes muestras de pacientes con distintas infecciones intrahospitalarias provenientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, durante el periodo Marzo 2018– Septiembre de 2018.

Objetivos Específicos

- Aislar cepas del género *Staphylococcus* mediante el cultivo microbiológico convencional en pacientes con distintas infecciones intrahospitalarias, recluidos en diferentes áreas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.
- Clasificar los tipos de muestra en la unidad de estudio
- Identificar las especies del género *Staphylococcus* encontradas en las muestras de los pacientes, mediante las técnicas convencionales descritas en Koneman (2012).
- Determinar los patrones de resistencia a los agentes antimicrobianos y detectar fenotípicamente los mecanismos de resistencia en las cepas del género *Staphylococcus* aisladas de las muestras de pacientes recluidos en diferentes áreas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
- Analizar los perfiles de resistencia de las cepas del género *Staphylococcus* aisladas de las muestras de pacientes recluidos en diferentes áreas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Alcances de la Investigación

El alcance de una investigación se relaciona con la profundidad del conocimiento sobre el fenómeno de estudio, estableciendo la visión que posee el investigador para lograr los objetivos (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

Adicionalmente, Hurtado (2010) refirió que el alcance de la investigación es progresivo y se marca con verbos logros tales como: explorar, describir, analizar, comparar, explicar, predecir, diseñar, modificar, confirmar y evaluar.

En tal sentido, el conocimiento que se generó durante esta investigación estuvo relacionado con el análisis de los perfiles de resistencia que presentaron las cepas del género *Staphylococcus*, aisladas de muestras de pacientes internados en diferentes áreas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el periodo Marzo 2018– Septiembre de 2018.

Limitaciones de la Investigación

Según Hernández-Sampieri y cols. (2010), 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 deficiente de teorías que respalda en la investigación, lo que proporcionó de esta manera sólo la implementación de aproximaciones teóricas. Además, pocos recursos para el desarrollo adecuado del estudio, dificultad para la obtención de discos de antibióticos debido a los altos costos. Sin embargo, las limitaciones mencionadas no impidieron la realización de la investigación.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

Castro, Villafañe, Rocha y Alvis (2018), publicaron un artículo original en la revista Científica Biosalud titulado: Resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* aislados en un hospital de Cartagena, Colombia. El objetivo fue evaluar la tendencia de los perfiles de resistencia antimicrobiana de *S. aureus* y *S. epidermidis* aislados en un hospital de Cartagena. La población estudiada estuvo constituida por todos los pacientes hospitalizados en dicho centro de salud, se llevó a cabo mediante el método de microdilución en caldo, usado para la determinación de la concentración mínima inhibitoria de 12 agentes antimicrobianos, estudiándose el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de acuerdo a la especie, el sitio de infección y el período de tiempo. Los resultados indicaron: aislamiento de 1218 cocos grampositivos, de los cuales 42,7% fueron *S. aureus* y 18,9% *S. epidermidis*. El 47,5% de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina y se encontraron principalmente en secreciones (43,3%); mientras que el 68,7% de *S. epidermidis* fueron meticilina resistentes aislados principalmente en sangre (76,9%). Con relación al origen de los aislamientos, la mayoría de las cepas de interés fueron obtenidas de muestras como sangre (58,4%; 711/1218) y secreciones (24,0%; 292/1218). Los autores concluyeron la existencia de un comportamiento constante en los perfiles de resistencia durante el período de estudio, excepto en los dos últimos años en los que se identificó una reducción significativa de la resistencia con respecto a la meticilina en *S. epidermidis*. Este trabajo respaldó a esta investigación porque los autores evaluaron los perfiles de resistencia

bacterianos en el género *Staphylococcus* provenientes de muestras de pacientes hospitalizados.

Castellano, Perozo, Leal y Maldonado (2018), publicaron un artículo original en la revista Científica Kasma titulado: Frecuencia y resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus*. El objetivo fue establecer la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de *Staphylococcus* y determinar la resistencia antimicrobiana de las cepas aisladas en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela durante el período enero 2011--diciembre 2015, dicho estudio lo desarrollaron aplicando el método de difusión en disco Kirby Bauer. Los resultados reflejaron un porcentaje de aislamiento para *S. aureus* del 61,36% y 38,64% para estafilococos coagulasa negativa, observándose mayor frecuencia de aislamiento en el área de hospitalización para ambos grupos de microorganismos. Las muestras de piel y tejidos blandos representaron las principales fuentes de aislamiento para *S. aureus*; mientras que para el grupo coagulasa negativa, fueron las muestras de sangre. Todas las cepas fueron sensibles a los glicopéptidos, mientras que para los β -lactámicos la resistencia fue acentuada en ambos grupos bacterianos, mostrando variabilidad para macrólidos y lincosaminas, para los restantes antibióticos probados, se encontraron bajos porcentajes de resistencia. Los autores concluyeron que *S. aureus* es la especie más frecuente del género; seguida de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* entre coagulasa negativa. Ambos grupos de microorganismos expresan fenotipos de resistencia a penicilina y eritromicina como también susceptibilidad variable al resto de antibióticos evaluados.

Alvarado (2016), llevo a cabo una investigación titulada: Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* en el hospital II Chocope. El objetivo fue determinar el perfil de resistencia aislados de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN) de diferentes tipos de muestra de pacientes adultos, pediátricos y recién nacidos internados en varios servicios del Hospital II Chocope, Perú. En este estudio se aislaron e identificaron 112 cepas del género *Staphylococcus*. Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de los antibiogramas realizados en el Servicio de Microbiología de dicho

centro de salud. Los antibióticos evaluados fueron oxacilina (OXA), amoxicilina/ác.clavulanico (AUG), eritromicina (ERY), clindamicina (CLI), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GEN), trimetropim-sulfametoxazol (TMS), tetraciclina (TET), rifampicina (RIF), ceftriaxona (CAF) lineolozid (LZD) y vancomicina (VAN). El perfil de sensibilidad para *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* y *S. aureus* fue respectivamente: 14%,26% y 74% para OXA;14%, 22% y 74% para AUG; 14%, 7% y 35% para ERY; 29%, 19% y 39% para CLI; 33%, 37% y 52% para CIP; 33%, 30% y 65% para GEN; 76%, 56% y 87% para TMS; 67%, 59% y 61% para TET, 95%, 81% y 78% para RIF; 14%, 26% y 74% para CAF; 100%, 100% y 96% para LZD; y 100%, 100% y 96% para VAN. El perfil de resistencia para *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* y *S. aureus* fue: 86% ,74% y 26% para OXA; 86%,74% y 26% para AUG; 62%, 59% y 30% para ERY; 43%, 48% y 39% para CLI; 67%, 52% y 35% para CIP; 52%,67% y 30% para GEN; 24%, 44% y 13% para TMS; 19%, 33% y 26% TET; 5%, 11% y 9% para RIF; 86%, 74% y 26% para CAF; 0%, 0% y 0% para LZD; y 0%,0% y 4% para VAN. Los autores concluyeron que deben ser tenidos en cuenta la alta frecuencia de resistencia a la meticilina y la poliresistencia obtenida a la hora de indicar esquemas de antibióticos empíricos y para realizar ajustes oportunos de los ya iniciados. Este trabajo respaldó a esta investigación porque los autores analizaron los perfiles de resistencia en ciertos antibióticos, lo cual guarda relación con la indagatoria realizada.

Morales GI, Yaneth MC y Chávez KM (2012), publicaron un artículo original en la revista Científica Salud titulado: Caracterización de la resistencia in vitro a diferentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus* spp., en una institución hospitalaria de la ciudad de Valledupar, Colombia. El objetivo fue determinar el perfil fenotípico de resistencia a diferentes antimicrobianos en cepas del género *Staphylococcus*, siendo recolectadas 75 cepas por los autores. Dicha determinación la llevaron a cabo aplicando diferentes antibióticos por el método de Kirby Bauer. Para verificar la producción de penicilinas usaron la prueba con el disco de nitrocefin, la resistencia a la meticilina en *S. aureus* se realizó usando Mueller Hinton con 4% de NaCl y oxacilina 6 µg/mL, mientras que la resistencia inducible a clindamicina la evaluaron mediante la prueba del D-Test. De acuerdo a los procedimientos que realizaron los autores lograron aislar un 38% de *S.*

coagulasa negativa (SCN) y un 62% de *S. aureus*. Registrando a su vez que un 53% de los *Staphylococcus* fueron resistentes a penicilina: *S. aureus* con 58% y SCN 42%. Con respecto a la resistencia a meticilina un 47% de las cepas presentaron resistencia: *S. aureus* con un 61% y SCN con un 39% y solo mostrando una cepa de *S. aureus* resistencia inducible a la clindamicina (1,33%). Cabe resaltar que en su mayoría, los estafilococos coagulasa negativa fueron aislados a partir de muestras de hemocultivos (31%) y los estafilococos resistentes a meticilina predominaron en muestras de heridas (46%), hemocultivos (29%) y punta de catéter (5%). De acuerdo con las evidencias obtenidas por los autores, concluyeron que *S. aureus* y SCN se aislaron con mayor frecuencia en hemocultivos y heridas procedentes de UCI neonatal y cirugía, predominando los fenotipos de mayor resistencia en penicilina y oxacilina. Este trabajo respalda esta investigación ya que los autores determinaron el perfil fenotípico de resistencia a diferentes antimicrobianos en cepas del género *Staphylococcus*.

Antecedentes Históricos

Los cocos se relacionaron con enfermedades humanas en 1880, cuando el cirujano escocés Sir Alexander Ogston demostró que cocos agrupados en forma de racimo eran la causa de ciertos abscesos piógenos en humanos, de igual manera dio a conocer que la inyección a ratones con pus contaminada con estos cocos producía los mismos síntomas observados en el humano. Así mismo observó que si calentaba el pus y lo trataba con fenol, la enfermedad se prevenía. Seguidamente en el año 1882 pero en Paris, Louis Pasteur arribó a una conclusión similar.

Ogston llamo a estos cocos “*Staphylococcus*”, derivando el nombre de los términos griegos staphile (racimo de uvas) y kokkus (frutilla), ya que morfológicamente este término permitía poderlos diferenciar de los *Streptococcus* (Murray y cols., 2017).

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 al poco tiempo de iniciado su uso. No obstante, el desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos en las décadas de 1950-1960, y la transformación de esas moléculas en los años 1960 -1980, creyeron que siempre se podría superar a los agentes patógenos; sin embargo, la generación de medicamentos nuevos se está paralizando y son pocos los incentivos para elaborar antimicrobianos nuevos que permitan combatir la farmacorresistencia. Para Fernández, López, Ponce y Machado (2003), la resistencia se define como “el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos”. En la clínica, la resistencia de una bacteria frente a un antimicrobiano, está dada por la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). Cuando este valor está muy por debajo de la CIM, se considera al microorganismo resistente, así mismo, cuando la concentración del antimicrobiano es por lo menos cuatro veces mayor a la CIM, la bacteria se considera sensible al antibiótico.

En la actualidad entre los microorganismos grampositivos de mayor trascendencia clínica se encuentran los pertenecientes al género *Staphylococcus* principalmente *S. aureus* pero también diferentes especies de *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN). Experiencias particulares a nivel nacional y mundial se han divulgado con el fin de dar a conocer que a medida que ha pasado el tiempo los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos que expresa dicho género han sido heterogéneos, manifestándose con mayor prevalencia:

- Resistencia a los betalactámicos:
Producción de β -lactamasas (Penicilinasas)
Alteración del sitio de acción (Modificación de las PBP)
- Resistencia a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas MLS: Alteración del sitio de acción (Modificación a nivel ribosomal, gen erm: Constitutiva MLS_C; Inducible MLS_I)

Según algunos expertos estamos entrando en la era post-antibiótica, no solamente por la frecuencia de resistencia de las bacterias ante los diferentes antimicrobianos en uso, sino también por la ausencia de nuevos antibióticos con nuevos mecanismos de acción.

Es importante señalar que aunque el mecanismo más importante de resistencia a los β -lactámicos es la producción de β -lactamasas, cualquier microorganismo puede desarrollar

más de un mecanismo de resistencia a la vez, pudiendo uno de ellos ser el origen más importante de la expresión de resistencia o ser solo un factor contribuyente que ayuda a la eficacia de la expresión de la misma (Arbolaez G, Rodríguez J, López S, Hernández G, Rodríguez R y Armas L, 2016).

Bases Teóricas

Aproximación Teórica Sobre el Género *Staphylococcus*

El nombre del género *Staphylococcus* se refiere a que tienen forma de cocos y se desarrollan en un patrón que recuerda a un racimo de uvas; sin embargo, los microorganismos presentes en muestras clínicas aparecen como células aisladas, en pares o en cadenas cortas. Se caracterizan por presentar un diámetro de entre 0,5 y 1 μm (Fig. 1), son anaerobios facultativos es decir, crecen aerobia y anaerobiamente, inmóviles con pocos requerimientos nutricionales, resisten la desecación, capaces de crecer en un medio con una elevada concentración de sal (p. ej., cloruro sódico al 10%) y a temperaturas de 18-40 °C. en medios de cultivo convencionales, suelen estar presentes en la piel y las mucosas del ser humano. Algunas especies se desarrollan en nichos muy específicos en los que se encuentran habitualmente. Los *Staphylococcus* conforman un importante grupo de patógenos en el ser humano y originan un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida (Murray y cols., 2017).

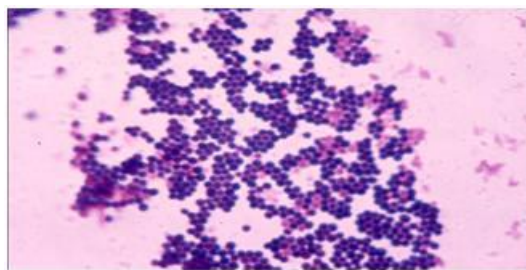


Figura 1. Género *Staphylococcus*.

El Género *Staphylococcus* pertenece al Phylum Firmicutes del Dominio Bacteria; Clase Bacilli; Orden Bacillales; y Familia Staphylococcaceae. Entre las especies de

mayor importancia clínica de este género están (Tabla 1) el *S. aureus*, considerado como patógeno estricto y es el único que produce coagulasa, por lo que se le denomina coagulasa positivo; el resto de las especies de *Staphylococcus* son coagulasa negativos, como el *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*, que actúan como patógenos oportunistas y son poco virulentos pero con mayor resistencia a los antibióticos que el *S. aureus* (Murray y cols., 2017).

Tabla 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>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>sapros</i> , pútrido; <i>phyton</i> , planta (saprofito o que se desarrolla en tejidos muertos)

(Murray y cols. 2017)

En la actualidad el género comprende aproximadamente 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. Con respecto a la identificación de las especies, estas se dan desde la prueba de la coagulasa, la cual permite clasificarlas en dos grupos; las coagulasa positiva y las coagulasa negativa. Dentro de este orden de ideas se encuentra *S. aureus*, de acuerdo a lo señalado tiene la capacidad de coagular el plasma (Fig. 2), es inmóvil, no forma esporas, crece rápidamente en agar sangre expresando colonias con una consistencia cremosa, se pigmentan de amarillo debido a la presencia de carotenoides rodeadas de un halo de β -hemolisis o hemolisis completa y en agar manitol salado se evidencia la fermentación del manitol, posee un alto grado de patogenicidad y es responsable de una amplia gama de enfermedades

Por otra parte, también se encuentran el grupo de los coagulasa negativa, como su nombre lo indica no poseen la capacidad de coagular el plasma (Fig. 3) de igual manera no fermentan el manitol (Zendejas, Avalos y Soto, 2014).

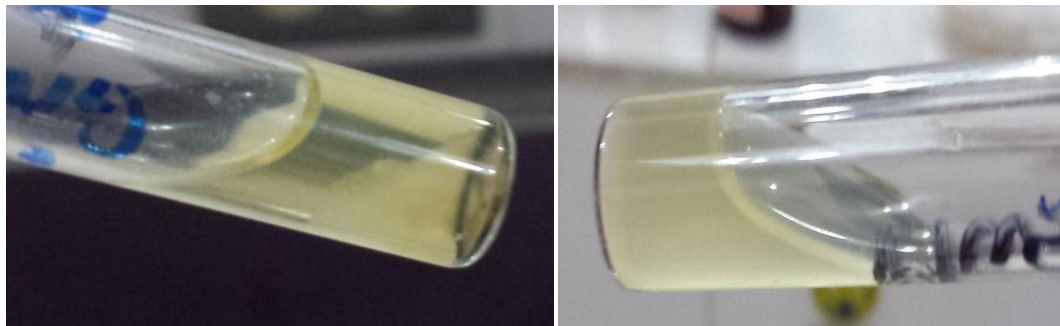


Figura 2. *Staphylococcus* coagulasa positiva **Figura 3.** *Staphylococcus* coagulasa negativa.

En tal sentido, las infecciones por *S. aureus* comienzan por la llamada colonización, la cual puede ocurrir tanto en niños como en adultos. La bacteria se encuentra generalmente en las fosas nasales y en ocasiones en la piel, de estos sitios *S. aureus* puede transmitirse a otras regiones del cuerpo o membranas mucosas. 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. Antes del uso de los antibióticos una bacteriemia causada por este microorganismo producía una mortalidad aproximada del 82%. Aún ahora este porcentaje permanece elevado, entre el 25 y 63%. En años recientes han resurgido las infecciones por *S. aureus*, esto se debe en parte a que la bacteria se ha vuelto resistente a los antibióticos con los que normalmente se le combate, aunado a su diseminación en la población sana (Garza, Zuñiga y Perea, 2013).

Por otro lado, 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).

Factores de virulencia

Es importante considerar que dentro de este género existe una especie de que posee una amplia variedad de factores de virulencia especializados que le proporciona un alto grado de patogenicidad, en la tabla 2 se describen los mismos:

Tabla 2: Principales Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*.

Determinante de Patogenicidad	Mecanismo
Componentes de la pared celular: - Proteína A	Se caracteriza por presentar afinidad por el receptor Fc de la IgG, lo que evita su eliminación mediada por anticuerpos
Antígenos Capsulares	Activan el sistema de Complemento. Inhibe la quimiotaxis de las células inflamatorias. Estimula la producción de anticuerpos
Enzimas: - Catalasa - Coagulasa - Estafiloquinasas - Hialuronidasa	Funciona inactivando algunos sistemas de ingestión de los PMN Acción similar a la protrombina del plasma sanguíneo. Se encarga de disolver los coágulos de fibrina Hidroliza los ácidos hialurónicos de la matriz acelar del tejido conectivo.
4.-Exotoxinas Alfa Toxina	Lisis de los eritrocitos
Beta toxina	Produce rompimiento de la esfingomielina que recubre los alvéolos pulmonares. Responsable de Neumonías
Delta Toxina	Cambia la permeabilidad de los eritrocitos y plaquetas
Gamma Toxina	Acción Citolítica y hemolítica
Leucocidina	Alteración de la permeabilidad celular de fagocitos
- Toxina Exfoliativa	Produce la división de puentes intercelulares denominados desmosomas
- Enterotoxina	Toxina termoestable y resistente a la acción de las enzimas del intestino. Son causantes de intoxicaciones alimentarias
- Endotoxina	Actúa sobre el sistema inmune por la acción mitogénica sobre las células T

(Koneman y cols. 2012).

Aproximación Teórica Sobre las Infecciones que ocasiona el Género

Staphylococcus

Los *Staphylococcus* suelen estar implicados con mayor frecuencia en infecciones de la piel. En tal sentido, estas infecciones pueden ser superficiales difusas, con pústulas vesiculosas y formación de costras (impétigo), a veces abscesos focales o nodulares, a continuación las de mayor prevalencia:

- ❖ Infecciones de herida: las infecciones de herida pueden tener lugar con posterioridad a una intervención quirúrgica o a un traumatismo como consecuencia de la introducción en la herida de estos microorganismos. Se caracterizan por la presencia de edema, eritema, dolor y acumulación de material purulento (Murray y cols., 2017).
- ❖ Impétigo: es una infección superficial que afecta sobre todo a niños pequeños, se produce fundamentalmente en la cara y las extremidades. Inicialmente se observa una pequeña mancha roja aplanada, y luego se desarrolla una pústula (vesícula llena de pus) sobre una base eritematosa (Castaño, Beltrán, Santander, Vélez, Garcés y Trujillo, 2017).
- ❖ Endocarditis: puede desarrollarse principalmente en adictos a las drogas intravenosas y en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, dado el aumento producido en el uso de catéteres vasculares y en el implante de dispositivos cardíacos. Se manifiesta con un estado febril agudo, a menudo acompañada por abscesos viscerales, embolias, pericarditis, petequias subungueales, hemorragia de las conjuntivas, lesiones purpúricas, soplos cardíacos e insuficiencia cardíaca debida al daño de las válvulas (Murray y cols., 2017).
- ❖ Osteomielitis: se produce con más frecuencia en niños, y causa escalofríos, fiebre y dolor en los huesos afectados. Posteriormente, el tejido blando que lo recubre se torna eritematoso y tumefacto. Puede producirse la infección de las articulaciones, lo que con frecuencia genera derrames, indicativos de una artritis séptica más que de una osteomielitis. (Castaño y cols., 2017).

- ❖ Síndrome del shock toxico: puede producirse por el uso de tampones vaginales o como complicación de cualquier tipo de infección por *S. aureus* (p. ej., infección de una herida quirúrgica, una quemadura o de la piel).
- ❖ Síndrome de la piel escaldada: está causado por varias toxinas llamadas exfoliativas, es una dermatitis exfoliativa de la niñez caracterizada por la formación de ampollas de gran tamaño y descamación de la capa superior de la piel. Finalmente, se produce la exfoliación. El síndrome de piel escaldada ocurre con mayor frecuencia en bebés y niños < 5 años (Murray y cols., 2017).
- ❖ Neumonía: puede ser una infección primaria o el resultado de la diseminación hematogena en otra parte del cuerpo p. ej., infección del catéter, endocarditis, infección de tejidos blandos o del uso de drogas inyectables. Se caracteriza por la formación de abscesos pulmonares (Murray y cols., 2017).
- ❖ Bacteriemia: presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. Puede producirse espontáneamente durante la infección de determinados tejidos, por el uso de sondas gastrointestinales o catéteres venosos, después de procedimientos odontológicos, digestivos, o la curación de una herida u otras maniobras (Tong, Davis, Eichenberger, Holland y Fowler, 2015).

Diagnóstico Microbiológico del género *Staphylococcus*

Los líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, el ascítico, el pleural y los hemocultivos al ser muestras estériles, se deben sembrar en agar sangre y en agar chocolate para su debida identificación

Para el aislamiento de muestras densamente contaminadas, las muestras deben ser inoculadas en agar Columbia adicionado con colistin y ácido nalidixico (CNA) o en agar alcohol feniletílico (PEA), que inhiben el desarrollo de bacterias gramnegativas y permiten el desarrollo de microorganismos grampositivos (Koneman y cols. 2012). Seija (2016), hace referencia que las muestras clínicas se deben inocular en agar

sangre de carnero (SBA) y en otros medios, como el agar manitol salado el cual es un medio selectivo diferencial.

Así mismo, las colonias tienen que ser teñidas con Gram ya que es una prueba rápida y sencilla que permite al clínico distinguir entre dos clases fundamentales de bacterias, establecer un diagnóstico inicial e iniciar el 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 un 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.

Las pruebas fenotípicas para la identificación de la especie son la prueba de la coagulasa y la prueba de la aglutinación, que permiten detectar la presencia de determinantes de superficie como el factor de agrupamiento, la proteína A y los polisacáridos; siendo la más importante de éstas, la prueba de la coagulasa, ya que permite distinguir entre *S. aureus* y los *Staphylococcus* coagulasa negativa. Mediante la producción de la coagulasa se activa la protrombina sin las fragmentaciones proteolíticas habituales para formar un coágulo de fibrina. Esto se demuestra mediante la incubación en plasma del inóculo, si se produce un coágulo de fibrina, indica ser positiva y negativa si no se da la formación del coágulo respectivamente.

Por otro lado, el agar manitol salado es un medio selectivo bueno para determinar la presencia de *S. aureus*, 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).

Aproximación Teórica Sobre los agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, que ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo a bajas concentraciones. El objetivo de la antibioterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de los mismos (Herrera, 2003).

Los agentes antimicrobianos más utilizados para el género *Staphylococcus* son los siguientes:

β -lactámicos: los β -lactámicos actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyendo así la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, actúan impidiendo la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis del peptidoglicano que es el componente que le confiere estabilidad y rigidez a la bacteria, protegiéndola de la ruptura osmótica (Marín y Gudiol, 2003).

Penicilinas

Grupo de antibióticos empleado para el tratamiento de infecciones contra cepas sensibles de cocos grampositivos, siendo la meticilina del grupo de las penicilinas semisintéticas resistentes a la enzima penicilinasas, presentando eficacia contra *S. aureus* el cual es productor de dicha enzima (Mendoza, 2005).

Cefalosporinas

Son antibióticos β -lactámicos muy parecidos a las penicilinas, sólo que estas tienen la ventaja sobre los primeros. Al igual que las penicilinas actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. En la actualidad siguen siendo una gran herramienta para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas, sobre todo si son productores de beta-lactamasas, ya que estos antibióticos han mostrado tener una buena resistencia a estas enzimas (Dávila, Rodríguez, Rivas y Rivas 2002).

Así mismo el cefoxitin es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas de segunda generación con amplio espectro y actividad bactericida sobre numerosos microorganismos grampositivos, entre ellos el *S. aureus* (Dávila y cols., 2002).

Inhibidores de las β -lactamasas

La última pieza del rompecabezas de las proteínas que reconocen a la penicilina es la introducción de los inhibidores de las β -lactamasas, estos compuestos se asemejan a los antibióticos de las β -lactámicos lo suficientemente bien como para que puedan unirse a las β -lactamasas, ya sea de forma reversible o irreversible, lo que protege al antibiótico de la destrucción. Los tres inhibidores de la actividad de β -lactamasas que han hallado un lugar en la medicina clínica son el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam, siendo eficaces contra la penicilinas estafilocócica (Koneman y cols. 2012).

Lincosamidas: la lincosamina 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: los macrólidos son antibióticos naturales, semisintéticos y sintéticos que ocupan un lugar destacado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias intracelulares. Integran este grupo: eritromicina, claritromicina, azitromicina,

principalmente. Actúan inhibiendo la síntesis proteica de los microorganismos sensibles, al unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (Mensa, García y Vila, 2003).

Aminoglucósidos: permanecen como una clase de antimicrobianos de uso habitual y eficaz en la práctica clínica. Su principal mecanismo de acción es dirigido a la subunidad ribosómica 30s, estas constituyen el sitio de unión del ARNt al ribosoma donde el aminoglucósido provoca una alteración en la unión codón- anticodón y lectura errónea del código genético, con producción de una proteína extraña, la cual unida a las alteraciones de la membrana producen la muerte bacteriana (Palomino y Pachón, 2003).

Métodos básicos para la detección de la susceptibilidad bacteriana

La presencia de bajos o altos niveles de expresión de resistencia a determinados antimicrobianos así como de poblaciones heterorresistentes, entre otros, se pueden detectar a nivel fenotípico mediante la aplicación de técnicas y condiciones especiales y de este modo facilitar la actitud terapéutica ante las infecciones causadas por microorganismos que producen este tipo de mecanismos de resistencia (Martínez, Hernández, Pallares, Pacheco, Hurtado y Recalde, 2014).

Así mismo, existen métodos básicos para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana (Tabla 3)

Tabla 3: Métodos básicos para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana

Método	Tipo de método
Método de la cinta o Epsilómetro E-test	Cuantitativo
Método de dilución en caldo o en agar (CIM)	Cuantitativo
Prueba de Kirby Bauer	Cualitativo

(Koneman y cols. 2012).

El método que más se emplea es el cualitativo mejor conocido como el método de difusión en disco o prueba de Kirby Bauer. Se caracteriza por ser fácilmente estandarizable y está indicado para microorganismos no exigentes de crecimiento rápido. Partiendo de un cultivo puro, siempre se debe realizar un cultivo puro para poder comenzar el estudio. El antibiograma por disco difusión basado en el trabajo de Kirby, Bauer y colaboradores es uno de los métodos que el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorios) recomienda para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana.

Este método consiste en un disco de papel filtro estéril que contiene una cantidad específica de sustancia antimicrobiana (sintética o natural); el cual va a ser aplicado en una superficie de agar contenida en una cápsula de Petri, inoculada con el microorganismo en estudio (Torres y Cercenado, 2010).

Posteriormente, se almacena durante un tiempo específico, con el propósito que ocurra la difusión del antimicrobiano sobre la superficie de agar, luego se procede a una incubación a lo largo de un tiempo 24-48 horas a la temperatura de 37°C. Transcurrido el tiempo, se observan si existen en la periferia de los discos de inhibición (halos), los mismos serán medidos con la finalidad de categorizar los resultados como: sensible (S), intermedio (I), de igual manera, sino existe inhibición se interpretará como resistente (R), es decir, en ausencia de actividad antimicrobiana (Torres y Cercenado, 2010).

Categorías Interpretativas

Sensible: esta categoría implica que una infección debido a una cepa puede ser apropiadamente tratada con la dosis de agente antimicrobiano recomendado para ese tipo de infección y especie infectante.

Intermedio: incluye aislamientos con agentes antimicrobianos con un CMI que se aproximan usualmente a nivel de tejidos y sangre disponible, para los cuales su velocidad de respuesta puede ser más lenta que la de los aislamientos susceptibles. Esta implica eficacia clínica en sitios del cuerpo donde la droga es

fisiológicamente concentrada o cuando una dosis mayor que lo normal de una droga puede ser usada.

Resistente: las cepas resistentes no son inhibidas por la concentración sistémica usualmente alcanzable de un agente cuando los esquemas de dosificación normal son usados.

Aproximación Teórica Sobre la Resistencia a los antibióticos

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento o síntesis de nuevas sustancias que eran capaces de controlar dicho problema. La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas, esta misma se da por medio de mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias impidiendo al antibiótico ejercer su mecanismo de acción (Becerra, Plascencia, Luevanos, Dominguez, Hernández, 2009).

En tal sentido, los mecanismos de resistencia en el género *Staphylococcus* están dado por:

Resistencia a β -lactámicos:

Existen varios mecanismos que miden la resistencia a β -lactámicos. La producción de β -lactamasa inactiva ciertos β -lactámicos por medio de la hidrólisis del anillo β -lactámico. Estas enzimas atacan a la penicilina G, ampicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. El producto de hidrólisis carece de actividad antibacteriana. Más del 90% de los aislamientos de *S. aureus* produce este tipo de enzimas, también llamadas penicilinasas. Parte de la enzima que se produce es excretada al medio externo y parte permanece adherida a la

membrana celular. En la mayoría de los aislamientos esta enzima es codificada por plásmidos, pero también se puede encontrar a nivel cromosómico como parte de un elemento transponible.

Por otro lado tenemos la resistencia a meticilina u oxacilina. Ésta consiste en la producción de una nueva proteína fijadora de penicilina (penicillin-bindingprotein) PBP, llamada PBP2a o PBP2', no presente en las cepas sensibles. Esta PBP tiene una afinidad disminuida por la mayoría de los β -lactámicos y cefalosporinas. Se trata de una transpeptidasa, la cual se encarga de la síntesis de la pared cuando las otras PBPs están inactivas por estar ligadas al beta lactámico. Esta nueva PBP está codificada por un gen llamado *mecA* que está presente en el cromosoma de todas las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Cuando una cepa es resistente a meticilina significa que la cepa es resistente a todos los antibióticos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemos).

www.bdigital.ula.ve

Resistencia a Macrólidos, Lincosaminas y estreptograminas (MLS):

En este tipo de mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc. La resistencia a este grupo de antibióticos tiene dos fenotipos. El primero es conferido por una modificación del rRNA blanco por enzimas constitutivas o inducibles que metilan un residuo específico en el rRNA. Este evento resulta en una disminución de la unión a la eritromicina, a otros macrólidos y a las lincosaminas. Los genes que codifican esta resistencia se encuentran tanto en plásmidos como en el cromosoma. El segundo fenotipo abarca una resistencia inducible a macrólidos. Se trata de un gen localizado en un plásmido que codifica una bomba de eflujo ATP-dependiente.

Cabe destacar que el mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S (Alós, 2015).

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 marinas, 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. la 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).

Infecciones asociadas a servicios de salud (IAAS)

Las IAAS Se definen como un proceso localizado o sistémico resultado de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o sus toxinas, que no estaba presente ni incubándose al ingreso de una institución(Díaz, Medina, Duque y Miguélez, 2017).

Operacionalización de Eventos

Tabla 4: Operacionalización del evento perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus*

1. Evento de estudio	2. Definición conceptual	3. Definición operacional
Perfiles de resistencia en cepas del género <i>Staphylococcus</i>	Los perfiles de resistencia es la capacidad que presenta el microorganismo de desarrollar mecanismos de resistencia a los antibióticos	Pruebas de susceptibilidad por el método de Kirby-Bauer analizando los perfiles de resistencia, utilizando los discos de antibiótico correspondientes al género de acuerdo al CLSI, 2018.
4. Dimensiones		5. Indicadores
<ul style="list-style-type: none">- Resistencia a β-lactámicos: Tipo penicilinas- Presencia del gen <i>mecA</i>- D-test		La expresión fenotípica de resistencia a los discos de antibióticos usados para cada mecanismo de resistencia.

(Contreras y Alviárez, 2019).

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, se espera obtener perfiles de resistencia pertenecientes al género *Staphylococcus* en las cepas obtenidas a partir de las muestras de los pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

Tomando en consideración la naturaleza del problema planteado y de los objetivos del presente estudio, se asume como analítica, en este sentido, (Bunge citado por Hurtado, 2010) la investigación analítica: “es aquella que trata de entender las situaciones en términos de las relaciones de sus componentes. Intenta descubrir los elementos que componen cada totalidad y las interconexiones que da cuenta de su integración” (p.86). Por lo tanto la investigación es analítica porque se recolectan simultáneamente el resultado de interés y potenciales factores de riesgo en una población definida. En este caso, atendiendo a la naturaleza del problema y el propósito, el grado de elaboración corresponde a analizar los perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de muestras de pacientes hospitalizados.

Diseño de investigación

Para recolectar los datos de una investigación con el fin de responder el enunciado holopráxico, es importante concretar las estrategias necesarias en correspondencia con el dónde, cuándo y la amplitud de la información que se recolectará (Hurtado, 2010). Por lo tanto, este estudio se enmarca en un diseño mixto siendo una investigación: de campo, ya que los datos fueron extraídos en forma directa de la realidad a través del uso de instrumentos para recolectar la información de diferentes áreas hospitalarias del I.A.H.U.L.A. También, de laboratorio, pues las muestras recolectadas fueron procesadas en el laboratorio de Investigaciones en Bacteriología

“Dr. Roberto Gabaldón” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes. Respecto al tiempo de recolección de los datos, este estudio fue contemporáneo, ya que se recolectaron durante el periodo de desarrollo de la investigación, y transversal, pues los datos se tomaron en un solo momento.

Población

La población se define como el conjunto de todos los casos que concuerdan con una serie de especificaciones, es el conjunto finito (lo que se conoce) o infinito (lo que se desconoce) de elementos con características comunes para los cuales serán extensivas las conclusiones de la investigación, esta queda delimitada por el problema y por los objetivos del estudio. (Baptista, Fernández y Hernández, 2003).

Por otra parte, la muestra es un subgrupo de la población (Hernández y col., 2010).

En tal sentido, la población estudiada es finita, integrada por 469 muestras de pacientes internados en diferentes áreas hospitalarias del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, desde marzo de 2018 hasta septiembre 2018.

Unidad de Investigación

Según el manual UPEL (2010) la Unidad de Investigación se describe como:

El universo afectado por el estudio, el grupo seleccionado, las características, tamaño y metodología seguida para la selección de la muestra o de los sujetos, la asignación de las unidades grupos o categorías y otros aspectos que se consideren necesarios para realizar el estudio de la investigación. (p.25).

Tomando en cuenta la descripción citada, la unidad de investigación estuvo representada por las cepas de los pacientes hospitalizados en las diversas áreas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

Selección del Tamaño de la Muestra

La “n” muestral está representada por 52 muestras de personas internadas en diferentes áreas hospitalarias del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, siendo recibidas, almacenadas y procesadas en el Laboratorio de Investigaciones en Bacteriología Dr. Roberto Gabaldón de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes.

Instrumento de Recolección de Datos

Todo estudio debe seleccionar las técnicas e instrumentos que permiten recabar la información pertinente para responder a las interrogantes formuladas en correspondencia al problema. Al respecto, Arias (2012) define a la técnica como “el procedimiento o forma particular de obtener datos o información” (p.67). Entre las técnicas de recolección de información están la observación en sus distintas modalidades, la entrevista, el análisis documental, entre otras. Es conveniente señalar que la presente investigación requirió aplicar como técnica la encuesta para obtener la información en relación con los objetivos y las variables definidas. De esta manera, se empleó un cuestionario como instrumento, el cual es definido por Méndez, (2012) como aquél que “se aplica a una población bastante homogénea, con niveles similares y con una problemática semejante” (p.156). Cabe acotar que, el instrumento es un medio útil y eficaz para recoger información en un tiempo relativamente breve (Ver Anexo 1).

Procedimientos de la Investigación

Se debe precisar, antes que nada los métodos llevados a cabo para obtener una correcta identificación con respecto al género en estudio (Koneman y cols, 2010):

1. Examen Microscópico

Una vez obtenidas las muestras de los pacientes hospitalizados, fueron trasladadas al laboratorio a través del medio de transporte Stuart. Posteriormente se procedió a realizar la tinción de Gram con el fin de observar e identificar la morfología bacteriana, para determinar la presencia de cocos grampositivos (**Fig.4**).

2. Inoculación en agar sangre, agar manitol salado y BHI

En el momento de realizar las pruebas, los especímenes se subcultivaron en agar sangre, agar manitol salado y BHI (Hi-MEDIA) con un hisopo de algodón estéril empleando el método de agotamiento con asa calibrada, posteriormente de realizado el estriado se incubaron de 30-35°C por 18-24 horas, luego de transcurrido el tiempo se observaron las placas para evaluar las colonias y la fermentación o no del manitol (**Fig.4**).

3. Prueba Clave

Seguidamente, al observar la presencia de cocos grampositivos se realizó la prueba clave para este grupo de microorganismos “prueba de la catalasa”, permitiendo diferenciar las catalasas positivas de las catalasas negativo, siendo de interés para efectos de esta investigación las bacterias catalasa positivas correspondientes al género *Staphylococcus* (**Fig.4**).

4. Prueba de la coagulasa

Posteriormente se implementó la prueba de la coagulasa la cual sirve para diferenciar especies del género en estudio, específicamente *S. aureus* (coagulasa positiva) del resto de las especies (coagulasa negativa) (**Fig.4**).

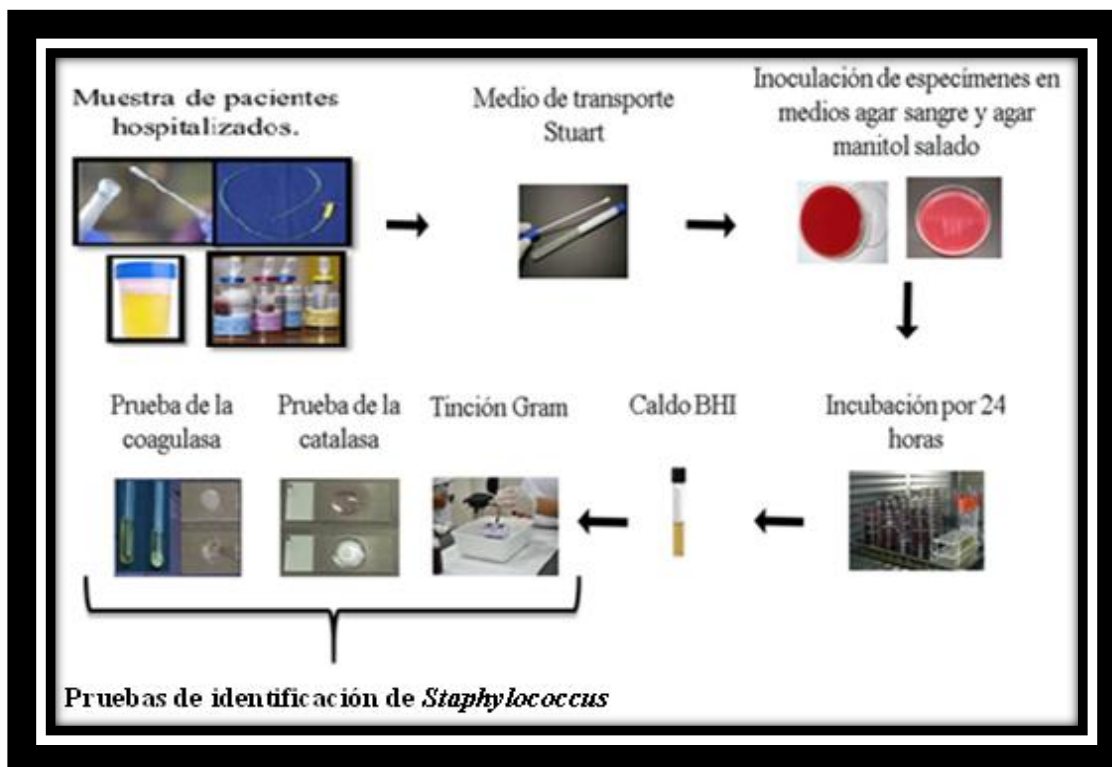


Figura 4. Procedimiento para la identificación de *Staphylococcus* (Koneman y cols, 2012).

5. Antibiograma

Por otra parte, para la detección y posterior análisis de los perfiles de resistencia de las cepas, se utilizó el método de difusión en disco (Kirby-Bauer) a partir de las cepas subcultivadas en caldo BHI (Hi Media), se preparó el inoculó estandarizado equivalente al patrón de turbidez 0,5 en la escala de McFarland. Seguidamente, con un hisopo de algodón estéril se inoculó en un medio de Müller-Hinton (Hi Media), situando los discos de antibióticos (BBL) equidistantes en las placas, se incubaron a 35°C por 24 horas y finalmente pasado el tiempo de incubación se procedió a realizar la lectura e interpretación de los halos de inhibición de acuerdo a lo establecido por CLSI, 2018 (Fig.5). Las cepas para el control fueron:

- ❖ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (sensible a la meticilina).
- ❖ M 3.1 cepa SARM (resistente a la meticilina).

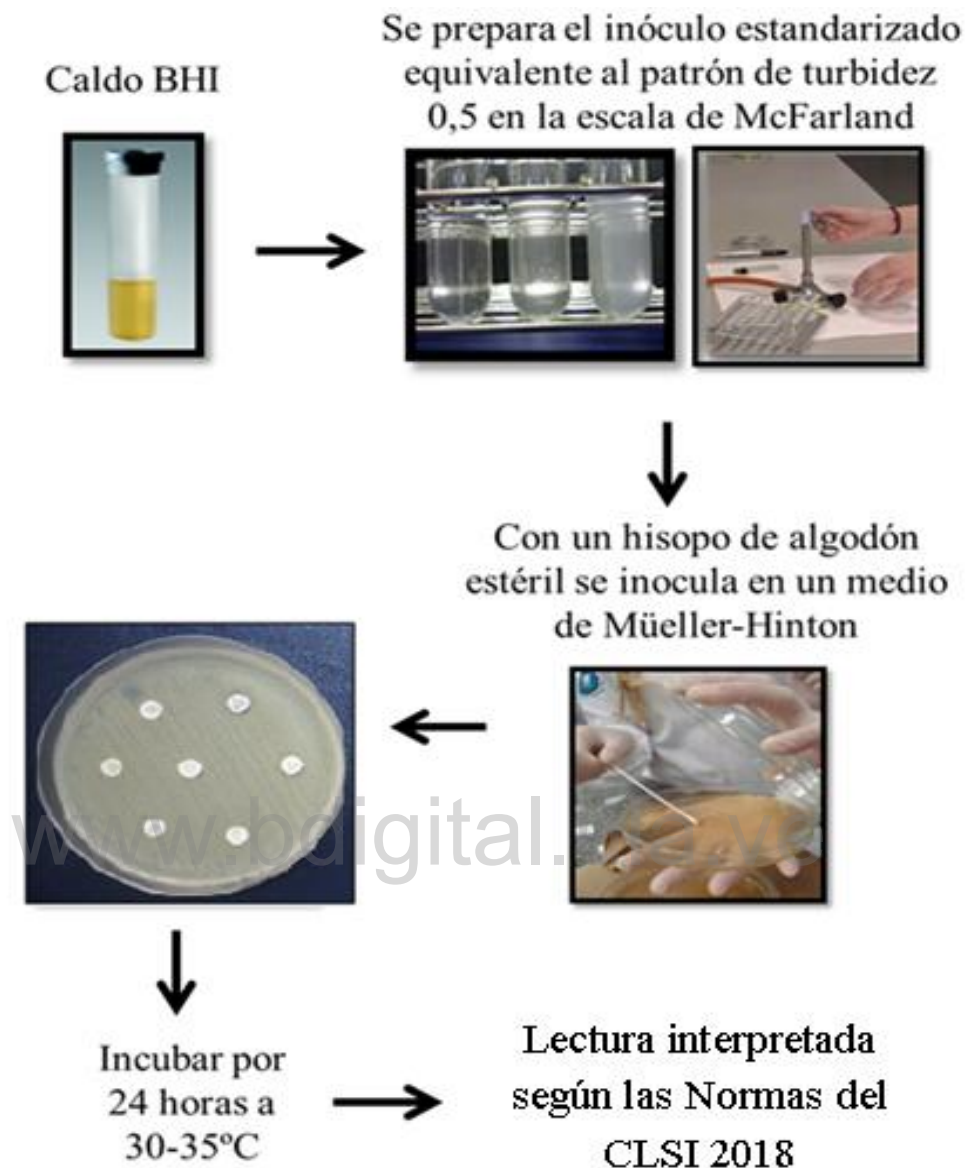


Figura 5. Procedimiento para el antibiograma (Koneman y cols, 2012).

6. Detección de los mecanismos de resistencia

✓ Resistencia a los β -lactámicos:

- β -lactamasa tipo penicilinas: Se empleó el método fenotípico prueba del borde del halo de penicilina, haciendo uso del disco de la misma de 10ug. La interpretación de dicha prueba se basó en los parámetros establecidos según lo normado por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorios, 2018 (CLSI,

Diseño de Análisis

El análisis de los datos fue realizado a través de un enfoque cuantitativo. Al respecto, Palella y Martins (2010) refirieron que el enfoque cuantitativo se refiere a la expresión numérica de los datos y al análisis realizado a través de operaciones matemáticas. En tal sentido, en esta investigación los datos fueron expresados en porcentajes, con el fin de obtener la información relacionada con el evento de estudio. Sin embargo, los perfiles de resistencia fueron expresados cualitativamente. Finalmente, se utilizó el Software para el análisis SPSS versión 19 mediante el método de análisis Cluster jerárquico empleando el algoritmo UPGMA y el coeficiente de similitud de Dice.

www.bdigital.ula.ve

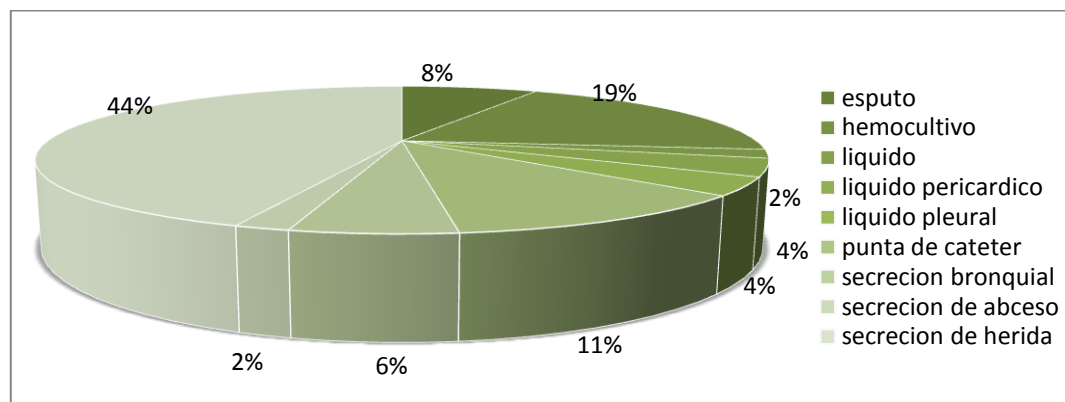
CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis de Resultados

Al finalizar el proceso de recolección de información, resulta oportuno analizar y presentar los resultados obtenidos en la aplicación de los métodos macroscópicos y microscópicos de las muestras con el propósito de plasmar datos relacionados del evento de estudio. Con esta finalidad, los datos recolectados sobre el análisis de los perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus*, fueron sistematizados en tablas y gráficos.

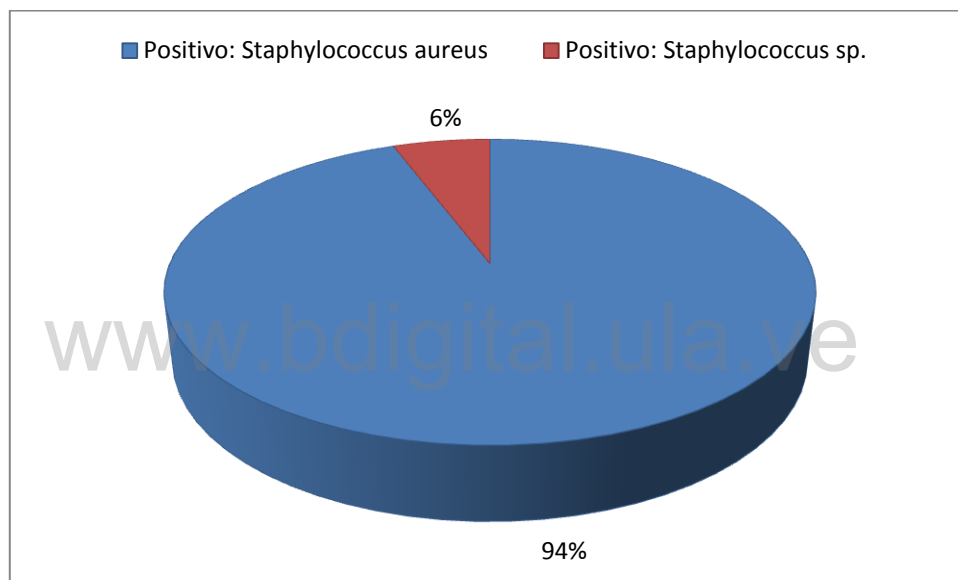
En tal sentido, se analizaron 469 muestras clínicas de pacientes internados en diferentes áreas del I.A.H.U.L.A, llevando a cabo las pruebas bacterianas necesarias para la adecuada identificación, de las cuales 214 muestras fueron positivas, es decir se logró obtener el aislamiento de un microorganismo, correspondiente al género *Staphylococcus* 52 muestras positivas. Todas fueron estudiadas aplicando la misma metodología.



(Contreras,Alviárez y Bianchi, 2019)

Figura 6. Tipo de muestras provenientes de los pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A

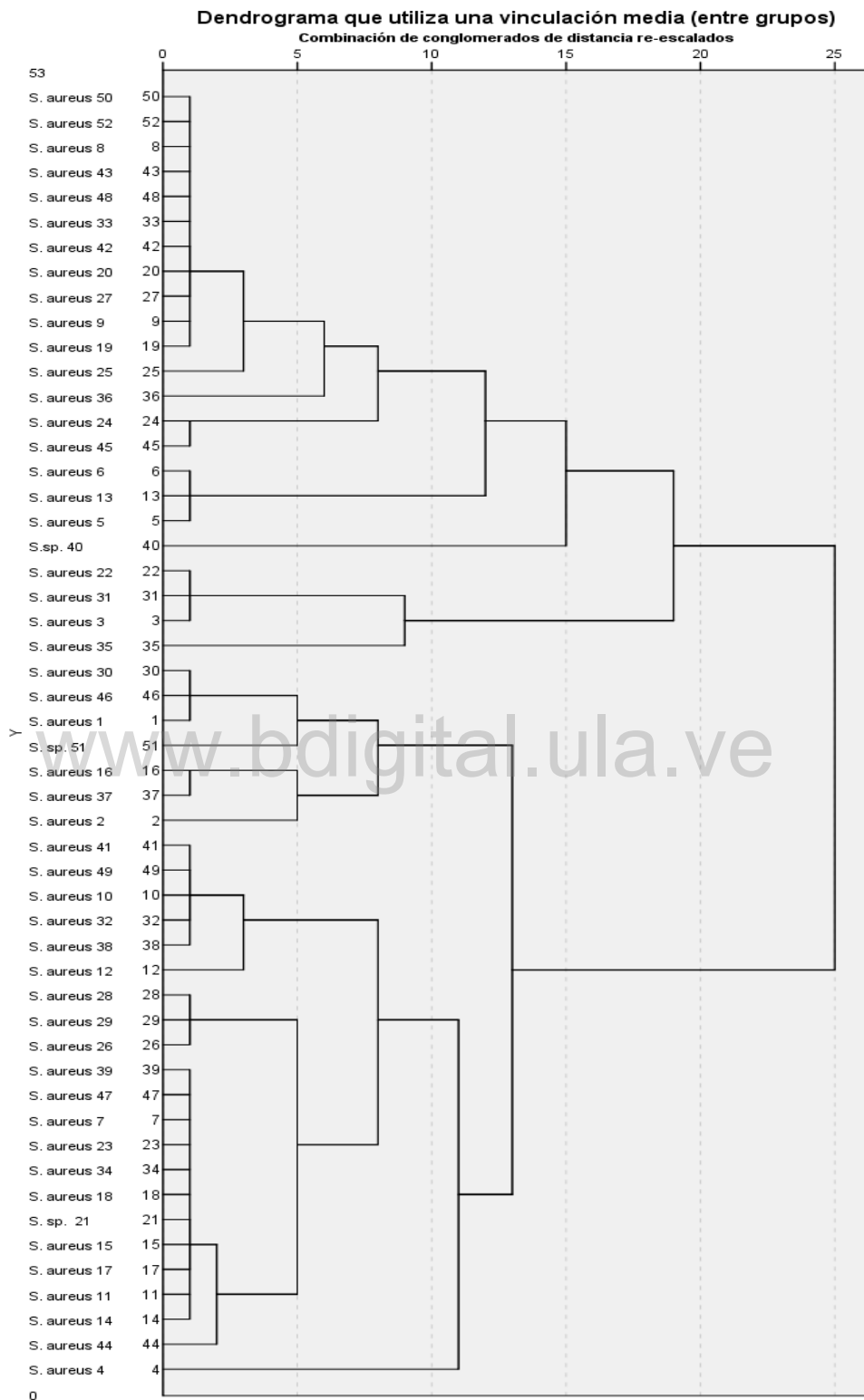
En la figura 6 se representan el total de cepas de *Staphylococcus* analizadas en la presente investigación, las cuales corresponden al tipo de muestras de pacientes hospitalizados, se obtuvieron: 44% (23/52) pertenecen a muestras de secreción de herida, el 19% (10/52) de cepas aisladas a hemocultivos, seguidas del 8% (4/52) cepas de esputo, 11% (6/52) cepas aisladas de punta de catéter, 6% (3/52) a secreción bronquial, 4% (2/52) cepas aisladas de líquido pericárdico, 4% (2/52) cepas aisladas de líquido pleural, 2% (1/52) cepa aislada de líquido y 2% (1/52) derivada de secreción de absceso.



(Contreras, Alviárez y Bianchi, 2019)

Figura 7. Especies del género *Staphylococcus* aislados en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A

Así mismo, tenemos la figura 7 la cual está representada por el porcentaje de especies pertenecientes al género *Staphylococcus*, siendo un 6% (3/52) para *Staphylococcus coagulasa negativa* y un 94% (49/52) para *Staphylococcus aureus*.



(Contreras, Alviárez y Bianchi, 2019)

Figura 8. Representación gráfica de los Perfiles de Resistencia en cepas del género *Staphylococcus*

En el dendograma podemos observar los diferentes perfiles de resistencia de los microorganismos estudiados, el mismo indica un total de 18 perfiles de resistencia. Para el estudio se emplearon los siguientes antibióticos: Penicilina (P), eritromicina (E), clindamicina (CC), trimetoprim sulfametoxazol (SXT), ciprofloxacina (CIP), tetraciclina (TE), oxacilina (OX), amikacina (AK).

Tomando en cuenta los parámetros establecidos por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorios 2018 (CLSI Clinical and Laboratory Standard Institute), estos antibióticos se reportaron: sensible, intermedio o resistente. El número 1 pertenece a la categoría resistente, el número 2 a la sensible y el 3 para el intermedio, respectivamente.

Es importante resaltar que para llevar a cabo el análisis de los mismos se empleó la medida de similaridad, es decir entre más cercano más parecido.

A continuación se desglosará el dendograma, dando a conocer con más detalle los antibiotipos que formaron cada perfil de resistencia de acuerdo a la similitud que presentaron las cepas y a su vez la disimilaridad que mostraron entre sí cada perfil:

Tabla 5: Perfiles de Resistencia de *Staphylococcus aureus* aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo – Septiembre de 2018

Número de cepa	Perfil	P	E	CC	SXT	CIP	TE	OX	AK
8, 9, 19, 20, 27, 33, 42, 43, 48, 50, 52	I	1	2	2	1	2	2	1	2
25	II	1	2	2	1	2	2	1	1
36	III	1	2	2	1	1	2	1	1
24, 45	IV	1	2	2	1	1	2	1	2
5, 6, 13	V	1	2	2	1	2	2	2	2
3, 22, 31	VII	1	2	2	2	2	2	1	2
35	VIII	1	2	2	2	1	2	1	2
1, 30, 46	IX	1	1	1	1	2	1	1	2
16, 37	XI	1	1	1	1	1	1	1	2
2	XII	1	1	2	1	1	1	1	2
10, 32, 38, 41, 49	XIII	1	1	1	1	2	2	1	1
12	XIV	1	1	1	1	2	1	1	1
26, 28, 29	XV	1	1	1	1	1	2	1	2
7, 11, 14, 15, 17, 18, 23, 34, 39, 47	XVI	1	1	1	1	2	2	1	2
44	XVII	1	1	1	1	2	2	2	2
4	XVIII	1	1	2	2	2	2	2	2

P: Penicilina E: Eritromicina, CC: Clindamicina, SXT: Trimetoprim sulfametoxazol, CIP: Ciprofloxacina, TE: Tetraciclina, OX: Oxacilina AK: Amikacina 1: Resistente, 2: Sensible (Contreras, Alviárez y Bianchi, 2019).

Como se puede observar en la tabla 5, se obtuvieron 16 perfiles de resistencia en *Staphylococcus aureus*, de los cuales según el coeficiente de similaridad se encontraron cepas presentando los mismos perfiles, resultando según la frecuencia un predominio del perfil de resistencia I en un 21% (11/49), seguido del perfil de resistencia XVI representado por 19% (10/49), tenemos luego al perfil de resistencia XIII con un 9,6% (5/49), el V, VII, IX, XV con un 5,8% (3/49) para cada uno de los perfiles de resistencia, el perfil de resistencia IV y XI con un 3,9% (2/49) respectivamente y por último tenemos a los perfiles de resistencia II, III, VIII, XII, XIV, XVII, XVIII con un 1,9% (1/49).

Es oportuno indicar que las diferencias entre cada uno de los perfiles de resistencia radican en 1 o 2 agentes antimicrobianos. Entre los 16 perfiles se evidencia, en el perfil de resistencia I: resistencia a penicilina, trimetoprim sulfametoxazol, oxacilina y sensibilidad al resto de los antibióticos empleados (eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, tetraciclina y amikacina), presentando el perfil de resistencia II diferencia con respecto al I en la resistencia a la amikacina. Seguidamente tenemos al perfil de resistencia III reflejando resistencia a la ciprofloxacina y la amikacina diferenciándose por estos dos agentes antimicrobianos de los perfiles de resistencia anteriormente mencionados. Tenemos también al perfil de resistencia IV el cual es similar al I, logrando diferenciarse de este por la ciprofloxacina que presenta resistencia. El V y VII estuvieron dados por una alta sensibilidad a los antibióticos excepto a la penicilina, trimetoprim sulfametoxazol para el V y para el VII penicilina, oxacilina que resultaron resistentes. El perfil de resistencia VIII es similar al VII con la diferencia que el VIII muestra resistencia a la ciprofloxacina. En comparación a los perfiles de resistencia anteriores el IX y XI presentaron una alta resistencia a los agentes antimicrobianos, excepto a la ciprofloxacina y amikacina para el IX y solo amikacina para el XI los cuales fueron sensibles. De igual forma se presenta el perfil de resistencia XII, siendo sensibles solo clindamicina y amikacina. Ahora bien, cabe destacar el perfil de resistencia XIII que además de su alta frecuencia en las cepas de estudio presentó sensibilidad en ciprofloxacina y tetraciclina respectivamente. Por otra parte los perfiles de resistencia XIV y XV presentaron elevada resistencia a los

agentes antimicrobianos probados, menos a ciprofloxacina para el XIV y para el XV tanto amikacina como tetraciclina fueron sensibles. Con respecto al perfil de resistencia XVI y XVII los dos reflejan resistencia a la penicilina, eritromicina, clindamicina, trimetoprim sulfametoxazol y sensibilidad a la ciprofloxacina, tetraciclina, oxacilina y amikacina, dando la oxacilina diferencia entre uno y otro, ya que en el perfil de mayor frecuencia (XVI) este agente antimicrobiano genero resistencia. Por último, está el perfil de resistencia XVIII indicando, resistencia solo a la penicilina y a la eritromicina, siendo el resto de los antibióticos sensibles.

Estos resultados revelan la amplia gama de perfiles de resistencia que presentan las cepas aisladas de *S. aureus* a nivel de un Hospital tipo IV, en sus diferentes áreas de hospitalización.

Tabla 6: Perfiles de Resistencia de las cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativa aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo–Septiembre de 2018

Número de cepa	Perfil	P	E	CC	SXT	CIP	TE	OX	AK
40	VI	1	2	2	2	2	2	2	2
51	X	1	1	2	1	2	1	1	2
21	XVI	1	1	1	1	2	2	1	2

P: Penicilina E: Eritromicina, CC: Clindamicina, SXT: Trimetoprim sulfametoxazol, CIP: Ciprofloxacina, TE: Tetraciclina, OX: Oxacilina AK: Amikacina 1: Resistente, 2: Sensible (Contreras, Alviárez y Bianchi, 2019).

Por otro lado, en la tabla 6 se ven reflejados 3 perfiles de resistencia correspondientes a la especie coagulasa negativa donde observamos el perfil de resistencia VI, X y XVI con un 2% (1/3) para cada uno. No obstante, es importante resaltar que el perfil de resistencia XVI está presente tanto en esta especie como en los coagulasa positivo.

De acuerdo a lo señalado anteriormente para las especies de *Staphylococcus* coagulasa negativa el perfil de resistencia VI refleja una sensibilidad a todos los grupos de agentes antimicrobianos empleados excepto a la penicilina, mientras que el perfil de resistencia X expresa sensibilidad solo a ciprofloxacina, clindamicina y

amikacina, siendo relevante de este la falsa sensibilidad a la clindamicina evidenciada por el método del D-test. A su vez, resulta interesante considerar el perfil de resistencia XVI en el cual se observa resistencia a la penicilina, oxacilina, eritromicina y clindamicina, indicando la capacidad que tienen de desarrollar perfiles de resistencia iguales al de *Staphylococcus aureus*.

En las siguientes tablas se presentan por grupos todas las cepas con los mecanismos de resistencia que se observaron en la presente investigación:

Tabla 7: Detección fenotípica del gen *mecA* presentes en las cepas del género *Staphylococcus* aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo– Septiembre de 2018

Especie	Número de cepa	Gen <i>mecA</i>
<i>S. aureus:</i>	1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52	Positivo
<i>S. aureus:</i>	4, 5, 6, 13, 44	Negativo
<i>Staphylococcus coagulasa negativa:</i>	21, 51	Positivo
<i>Staphylococcus coagulasa negativa:</i>	40	Negativo

(Contreras, Alviárez y Bianchi, 2019) .

Tabla 8: Resistencia inducible a clindamicina presentes en las cepas del género *Staphylococcus* aisladas en muestras de pacientes hospitalizados en el I.A.H.U.L.A período Marzo–Septiembre de 2018

Especie	Resistencia inducible a clindamicina Positivo	Resistencia inducible a clindamicina Negativo
<i>S. aureus:</i>	1, 2, 4, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 23, 26, 28, 29, 30, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 44, 46, 47, 49	3, 5, 6, 8, 9, 13, 19, 20, 22, 24, 25, 27, 31, 33, 35, 36, 42, 43, 45, 48, 50, 52
<i>Staphylococcus coagulasa negativa:</i>	21, 51	40

(Contreras, Alviárez y Bianchi, 2019)

En lo que se refiere a los mecanismos de resistencia se puede observar que las 52 cepas, es decir el 100% de las muestras positivas para el género *Staphylococcus* resultaron productoras de penicilinas, por consiguiente son resistentes al resto de las penicilinas (aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas), excepto a las penicilinas resistentes a las β -lactamasas.

En cuanto a la detección fenotípica del gen *mecA* (**Tabla 7**), el 86% (45/49) resultaron positivas y el 9,6% (5/49) fueron negativas en *S. aureus*. Para los *Staphylococcus coagulasa* negativa se evidencia un 4% (2/3) de cepas positivas y 2% (1/3) de cepas negativas para la detección fenotípica del gen *mecA*. Es decir, 88% de los microorganismos presentan resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos, a todas las combinaciones de β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa y a carbapenemos.

La tabla 8 se pueden observar los resultados del método D-test para el estudio de la resistencia inducible a clindamicina, donde *S. aureus* presenta un 52% (27/49) positivo y un 42% (22/49) negativo para este mecanismo de resistencia. En *Staphylococcus coagulasa* negativa, el método D-test fue positivo en un 4% (2/3) y negativo en un 2% (1/3). Ante la presencia de este tipo de mecanismo de resistencia se evidencio que el 56% de los microorganismos son resistentes a todos los miembros de los macrólidos, lincosaminas y estreptograminas

Discusión

El ingreso a un hospital representa un riesgo de contraer una infección en 5 a 10% y la estancia en una Unidad del hospital incrementa este riesgo en 20a 40%; por lo que el uso de agentes antimicrobianos es un tratamiento habitual. En tal sentido, en los pacientes hospitalizados es frecuente que se den aislamientos bien sea de cocos grampositivos o bacilos gramnegativos. Escalona, Guedez y Silva en el 2015 desarrollaron un estudio en pacientes hospitalizados donde reportaron un 73,5% para bacilos gramnegativos y 26,5% para cocos grampositivos, resultados semejantes a los obtenidos en esta investigación ya que se evidencio un 75,7% (162/214) para bacilos gramnegativos y un 24,3% para cocos grampositivos (52/214), lográndose obtener una perspectiva epidemiológica sobre los microorganismos estudiados.

Martínez y cols., en el año 2014 realizaron una investigación, empleando diversos tipos de muestras de pacientes hospitalizados; secreción de piel y mucosas 9,8%, secreción del sitio de herida quirúrgica 24,0%, secreción respiratoria 17,0%, sangre 2,8% y líquido corporal estéril 0,7%. Por otro lado, Pascual y Turcaz en su estudio, realizado en el año 2015, lograron reportar lesiones en piel en un 79,4%, heridas quirúrgicas en un 15,2%, hemocultivos en un 1,2% y catéter 1,2% del total de muestras (172). Ambas investigaciones demuestran un alto porcentaje para las secreciones de heridas, aunque siguen menores con respecto a lo obtenido en este trabajo ya que los resultados del mismo indican: 44% para secreción de herida, 19% hemocultivos, 11% punta de catéter, 8% esputo, 6% secreción bronquial, 4% liquido pericárdico, 4% liquido pleural y 2% secreción de absceso.

Considerando el abordaje correspondiente al análisis de los perfiles de resistencia en cepas del género *Staphylococcus* aisladas de muestras de pacientes internados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes durante marzo a septiembre de 2018, resulta pertinente referir que la resistencia a los agentes antimicrobianos constituye un problema de salud, el cual de alguna manera se viene impulsando por diversos factores, incluyendo la prescripción y uso de los mismos en forma inapropiada provocando la deficiencia en los esquemas de tratamiento, como

también factores intrínsecos de las bacterias, por mutaciones genéticas. Garza, Zúñiga y Perea (2013) llevaron a cabo una investigación donde observaron la diseminación de resistencia en *Staphylococcus* sp., es producto del intercambio de precisos elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones.

Es importante considerar que el género *Staphylococcus*, es uno de los grupos de patógenos que se aísla con mayor frecuencia en el ámbito hospitalario, debido al alto grado de patogenicidad, puede causar infecciones asociadas a los servicios de salud, encontrándose cepas de *S. aureus* con mayor incidencia, dentro de este grupo de microorganismos, muestra de ello están representados en los resultados obtenidos en esta investigación con un 94% (49/52) de aislamiento para *S. aureus* y un 6% (3/52) para estafilococos coagulasa negativa. Castro y cols. (2018) en su estudio aislaron 1218 cocos grampositivos, de los cuales 42,7% fueron *S. aureus* y 18,9% *S. epidermidis*, logrando resultados similares a este estudio, la frecuencia de *S. aureus* con respecto a los estafilococos coagulasa negativa es mayor.

Respecto a los mecanismos de resistencia que expresan este grupo de microorganismos, es interesante resaltar que desde años atrás se han encontrado reportes de Castellano y cols., (2017) que indican hallazgos de *S. aureus* resistentes a la penicilina; esta resistencia viene dada por la producción de una enzima penicilinasas que se transmite por un plásmido. La resistencia de los *Staphylococcus* a la penicilina es ya un hecho tan generalizado como se ve en este trabajo, con un resultado del 100% de las cepas productoras de penicilinasas, actualmente se prescinde de este agente antimicrobiano para tratar infecciones causadas por este grupo de microorganismos.

Por otro lado, la resistencia a la meticilina, se debe al gen *mecA* que se encuentra en el cassette estafilocócico cromosomal *SCCs*, Alvarado (2016) en su estudio reportó, alta frecuencia de resistencia a la meticilina tal y como vemos en la tabla 7 de este trabajo en la que los resultados obtenidos indican una tendencia similar.

Las especies pertenecientes al género *Staphylococcus*, poseen una elevada resistencia a distintos agentes antimicrobianos, como es el caso de la resistencia al grupo de antibióticos MLSB, la cual presenta dos variables la resistencia constitutiva

(MLS_{Bc}) y la inducible (MLS_{Bi}) (Tamariz y cols., 2009) ambas están relacionadas con la expresión de los genes *erm* (erythromycin ribosome methylation). La variable constitutiva presenta elevado nivel de resistencia a cualquier agente antimicrobiano del grupo MLS_B, a diferencia de la resistencia inducida que presenta únicamente a los macrólidos de 14 átomos y 15 átomos y sensibilidad in vitro a macrólidos de 16 átomos, lincosaminas y estreptograminas B. En las cepas MLS_{Bi} la expresión del gen *erm* es inducida por algunos compuestos como la eritromicina, un potente inductor para la resistencia MLS_{Bi}, mientras que la clindamicina es un inductor débil que actúa lentamente (Morales y cols., 2012).

Los métodos para evaluar la resistencia inducible a clindamicina recomendados por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) desde el año 2012; el test de inducción con doble disco difusión (D-test) y el método microdilución en caldo (Dubey y col., 2013). De acuerdo a esto, los resultados obtenidos en esta investigación vienen dados por el método del D-test, haciendo uso de la aproximación de los discos de clindamicina y eritromicina obteniendo 23 cepas negativas representando esto el 44% y 29 cepas positivas siendo el 56% para este mecanismo de resistencia, resultados inferiores en el género *Staphylococcus* (20%) obtuvieron Pérez y Ramírez en el 2017. Chávez-Bueno y colaboradores reportaron en el 2005 que la frecuencia de resistencia inducida a clindamicina por eritromicina podía variar en un rango del 8% al 95% en microorganismos grampositivos.

El cassette antes mencionado contiene también genes de resistencia a otros agentes antimicrobianos tales como quinolonas, lincosamidas y macrólidos, produciéndose cepas multirresistentes. En este estudio se encontraron cepas tanto coagulasa positiva como coagulasa negativa, resistentes a múltiples agentes antimicrobianos: ciprofloxacina, eritromicina, tripetoprim sulfametoxazol, clindamicina, tetraciclina (**Tabla 5 y 6**), identificándose un alto porcentaje de cepas multirresistentes, menor a lo reportado por Gómez y cols., en cepas de un hospital de Maracaibo (Venezuela) pero mayor al porcentaje reportado por Laspina y cols., en un hospital de la Asunción (Paraguay).

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:

- * Los tipos de muestras que presentaron más relevancia fueron las secreciones de herida presentando un porcentaje del las cuales estuvieron acompañadas de un 44% (23/52) seguidas de los hemocultivos con un 19% (10/52)
- * En la unidad de estudio, se demostró que la mayor frecuencia de aislamientos estuvo representada por *S. aureus* con un (94%) y en el caso de SCN solo fue un (6%)
- * El análisis de los perfiles de resistencia en el género *Staphylococcus*, revelaron estadísticamente una gran diversidad de perfiles de resistencia, demostrándose 18 perfiles distintos en esta investigación, 16 perfiles correspondientes a la especie *S. aureus* y 3 para *Staphylococcus* coagulasa negativa, siendo los perfiles I y XVI el de mayor predominio
- * El género *Staphylococcus* ha demostrado a lo largo del tiempo su gran capacidad en el desarrollo de resistencia a la mayoría de agentes antimicrobianos disponibles hasta la fecha del presente estudio.
- * Los mecanismos de resistencia en el presente trabajo de investigación, de acuerdo a la frecuencia reveló que la producción de penicilinas se encuentra entre el mayor porcentaje 100%, seguido del gen *mecA* con un 88% y por último la resistencia inducible a clindamicina con un 56%.

Recomendaciones

- * 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.
- * Tener precaución con el contacto y la consecuente dispersión de patógenos resistentes.
- * Establecer programas de control de las infecciones intrahospitalarias con base en las prácticas óptimas vigentes, que asuman la responsabilidad de luchar eficazmente contra la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales.
- * Debido a la situación actual que vive el país de manera general, la investigación fue limitada, afectando la utilización de los insumos necesarios para la realización de algunas pruebas, recomendando a futuros estudios buscar apoyo de organismos públicos y privados, para aportar mayores conocimientos en lo que se refiere a esta área, significando un avance intelectual e informativo tanto para el Estado como para el país.

BIBLIOHEMEROGRAFIA

- Almeida, E. (2011). *Staphylococcus coagulasa* negativos, Características biológicas y epidemiológicas. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. (20):1.
- Alós, J. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos. Elsevier *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 33(10):692-697.
- Alvarado, L. (2016). Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* en el hospital II Chocope (tesis de pregrado). Universidad Nacional de Trujillo, Perú.
- Arbolaez, G., Rodríguez, J., López, S., Hernández, G., Rodríguez, R., Armas, L. (2016). *Staphylococcus aureus* nosocomial de piel y tejidos blandos. *Revista Acta Médica del Centro* 10(4):12-17.
- Arteaga-Delgado, LC., Espinosa-López, Y., Chávez-Vivas, M., (2016). Prevalencia de *Staphylococcus aureus* que coloniza el personal de salud de un hospital de la ciudad de Cali. *Revista Científica Salud* 14(1):9-19.
- Becerra, G., Plascencia, A., Luevanos, A., Dominguez, M., Hernández, I. (2009). Mecanismos de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 29(2):70-76.
- Castaño, L., Beltrán, C., Santander, L., Vélez, A., Garcés, C., Trujillo, M. (2017). Características clínicas y microbiológicas de las infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* en niños de un hospital en Medellín durante los años 2013 a 2015. *Revista Chilena de Infectología* 34(5):487-490.
- Castellano, M., Perozo, A., Leal, J., Maldonado, C. (2017). Frecuencia y resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus*. *Revista Ksmera* 46(1):26.
- Castro, R., Villafañe, L., Rocha, J., Alvis, N. (2018). Resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* y fenotipos de multirresistencia, Cartagena (Colombia). *Revista Biosalud*. 17(2):25-36.
- Chávez, B., Bozdogan, B., Katz, K., Bowlware, KL., Cushion, N., Cavuoti, D., Ahmad, N., McCracken, GH., Appelbaum, PC. (2005). Inducible

Clindamycin Resistance and Molecular Epidemiologic Trends of Pediatric Community-Acquired Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2283.

- Dávila, E., Rodríguez, M., Rivas, M., Rivas, K. (2002). Cefalosporinas. De la primera a la cuarta generación. Universidad Central de Venezuela. *Revista de la Facultad de Medicina*. 25(2).
- Díaz, L., Medina, M., Duque, A., Miguélez, R., (2017). Susceptibilidad antimicrobiana en muestras clínicas de pacientes con infecciones asociadas a la atención de salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 16(3):337.
- Escalona, T., Guedez, Z., Silva, J. (2017). Hemocultivos en pacientes hospitalizados en la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. *Revista Salus* 21(3):24-30.
- Fernández, F., López, J., Ponce, L., Machado, C. Resistencia Bacteriana. *Revista Cubana de Medicina* 32 (1):44-48.
- Forbes, B., (2009). Diagnóstico Microbiológico de Bailey & Scott. Editorial Médica Panamericana, S. A. (pp. 450).
- Garza, R., Zuñiga, O., Perea, L. (2013) La importancia actual de *Staphylococcus aureus* en el ambiente intrahospitalario. *Revista* 24(1):8-13.
- Gómez, L., Núñez, D., Perozo, A., Bermúdez, J., Marín, M. (2016). *Staphylococcus aureus* con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo Venezuela. *Revista Kasmera* 44 (1):53-65.
- Hernández, D., Hernández, A. (2015). Resistencia a los antibióticos, una amenaza latente. *Revista del programa de terapia respiratoria de la Fundación Universitaria del área andina. Aire Libre*(4):31-42.
- 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).
- Herrera, C.J. (2003). *Manual de Farmacia Clínica y atención Farmacéutica*. Elsevier. España.
- 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).

- Koneman, E., Washington, W., Allen, S., Janda, W., Procop, G., Schreckenberger, P., Woods, G. (2008). *Koneman Diagnóstico Microbiológico*. 8ª Edición. Editorial Médica Panamericana. pp 610-616.
- Laspina, F., Samudio, M., Sosa, S., Centurión, MG., Apud, E., Espinola, C. (2008). Perfil de resistencia de *Staphylococcus* spp aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social. *Revista Ciencias Salud* 6(2):18-24.
- 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).
- Marín, M., Gudiol, F., (2003) Antibióticos β -lactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 21(1):42-55.
- Martínez, A., Montes de Oca, M., Alemañy, J., Marrero, I., Reyes, R., Cedeño, R. (2017). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. *Revista Medisur*15(2):210-216.
- Martínez, E., Hernández, C., Pallares, C., Pacheco, R., Hurtado, K., Recalde, M. (2014). Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. *Revista de Infectología* 18 (1):3-11.
- Mendoza, N. (2005). Penicilina, Actualidades Farmacológicas. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. UNAM.
- Mensa, J., García, E., Vila, J., (2003). Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. *Revista Enferm Infecc Microbiol Clin*. 21(4):200-208.
- 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).
- Palella, S., Martins, F. (2010). *Metodología de la Investigación Cuantitativa*. Fedupel, Caracas.

- Palomino, P., Pachón, J., (2003). Aminoglucósidos. *Revista Enferm Infecc Microbio IClin.* 21(2):105-115.
- Pascual, M., Turcaz, M. (2016). Incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes pediátricos hospitalizados. *RevInfCient.* 95(1):64-72.
- Pérez, F., Ramírez, L. (2017). Frecuencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a Clindamicina y Meticilina de orígenes intrahospitalario y comunitario, octubre – noviembre (tesis de pregrado). Universidad Nacional de Trujillo, Perú.
- 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.
- Rincón, H., Navarro, K. (2016). Tendencias de resistencia antimicrobiana en patógenos aislados de infecciones nosocomiales. *Revista Médica* 54(1):32-41.
- Stahl, J.P., (2017). Lincosamidas. Tratado de Medicina EMC. *Rev* 21(4):1-4.
- Tamariz, H., Cruz, J., Atencia, A., Figueroa, J., Horna, G., Guerra, H. (2009). Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. *Acta Med. Per.* 26 (1):6-14.
- Tong, Sy., Davis, JS., Eichenberger, E., Holland, TL., Fowler, VG. (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Revista Clinic Microbiology* 28(3):603-661.
- Torres, C., Cercenado, E. (2010) Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 28(08):541-53.
- Zendejas, G., Avalos, H., Soto, M. (2014). Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación. *Revista Biomédica* 2(25):3.

ANEXOS

Anexo 1: Planilla de Registro

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN BACTERIOLOGIA ANAERÓBICA
“Dr. Roberto Gabaldón”

Apellidos y Nombres: _____

Nº Historia: _____ Fecha de ingreso a la Unidad de Salud: _____

Enfermedad de Base: SI ___ NO___ Especifique: _____

Tipo de muestra: _____

Examen Solicitado: _____

Fecha y hora de la toma de muestra: _____

Recibe Antimicrobianos: SI ___ NO___ Especifique: _____

Cultivo Anterior: SI ___ NO___ Tipo de Microorganismo: _____

Médico Solicitante: _____

Fecha y Hora de la Recepción de la muestra _____

RESULTADO

Examen Directo _____

Microorganismo Aislado 1 - _____

2 _____ 3 _____

Antimicrobianos	Microorganismo			Antimicrobianos	Microorganismo		
	1	2	3		1	2	3
Ácido Nalidixico				Eritromicina			
Amikacina				Gentamicina			
Ampicilina				Imipenem			
Amoxicilina				Levofloxacina			
Azitromicina				Meropenem			
Aztreonam				Nitrofuradantoina			
Cefalotina				Norfloxacina			
Cefepime				Oxacilina			
Cefoxitina				Penicilina			
Cefpirome				Piperacilina			
Cefotaxima				Piperacilina/Tazb			
Ceftazidima				Sulbactan/Ampic			
Ceftriaxona				Sulbactan/Cefope			
Cefuroxima				Sulfa/Trimetoprim			
Ciprofloxacina				Tetraciclina			
Claritromicina				Ticarcilina			
Clindamicina				Tobramicina			
Cloranfenicol				Vancomicina			

S= Sensible

I= Intermedio

R= Resistencia

Procesado: Nombre y Apellido: _____ Fecha _____

Observaciones: _____

Firma