KASMERA

ISSN 00755222

Volumen 44. Nº. 1. Enero - Junio 2016

Universidad del Zulia
Facultad de Medicina
Escuela de Medicina
Departamento de Enfermedades
Infecciosas y Tropicales
Maracaibo, Venezuela

Indizada en la Base de Datos LILACS / CD-ROM

Kasmera 44(1): 53 - 65, Enero-Junio 2016

Staphylococcus aureus con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo-Venezuela

Multidrug-resistant (MDR) *Staphylococcus aureus* in a Maracaibo's hospital, Venezuela

Gómez-Gamboa Liliana[1]*, Núñez-Chacín Daniela[2], Perozo-Mena Armindo[3], Bermúdez-González José[4] y Marín Milagros[2]

[1]Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia;
[2] Maestría en Diagnóstico Bacteriológico, Universidad del Zulia;
[3]Práctica Profesional de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, Universidad del Zulia, 4Bios Venezuela C.A.
Autor de correspondencia: Liliana Gómez, correo electrónico: lgomez@fmed.luz.edu.ve

Resumen

Staphylococcus aureus resistente a oxacilina (SAOR) continúa siendo una causa importante de infecciones nosocomiales en todo el mundo. Se determinó la resistencia a los antibióticos de cepas intrahospitalarias, clasificándolas en multidrogo-resistentes, extensamente drogo-resistentes o pandrogo-resistentes. Las muestras biológicas fueron recolectadas entre septiembre 2013-febrero 2014 y procesadas de acuerdo a técnicas de bacteriología convencional. La resistencia a los antibióticos se determinó mediante el método de difusión con discos en agar y el gen *mecA* se detectó mediante reacción en cadena de la polimerasa. Se observó baja prevalencia de SAOR intrahospitalario (13,86%). La mayor resistencia fue a eritromicina (66,07%), mientras que la resistencia frente a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, clindamicina y tetraciclina fue inferior al 25%; la resistencia frente a trimetoprim/sulfametoxazol fue muy baja y el 100% de las cepas mostraron sensibilidad a rifampicina, linezolid, vancomicina y teicoplanina. El fenotipo de resistencia a MLS^B más frecuente fue el de resistencia a eritromicina y susceptibilidad a clindamicina (33,93%, fenotipo MSB). Las cepas SAOR aisladas presentaron 25 antibiotipos diferentes, siendo la mayoría de los aislamientos multidrogo-resistentes (55,36%). No se observó resistencia extensa a los antibióticos ni pandrogo-resistencia y la presencia del gen *mecA* se demostró en todos los aislamientos resistentes a oxacilina.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus;* resistencia a oxacilina; multidrogo-resistencia; gen mecA; antibiotipos.

Recibido: 05/11/15 / Aceptado: 16/02/16

Abstract

Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) has remained a major cause of nosocomial infections worldwide. The antibiotic resistance of isolations was determined and we classify them in multidrug-resistant, extensively drug-resistant or pandrug-resistant. The biological samples of patients from a Maracaibo's Hospital, during September 2013 to February 2014, were processed according to conventional techniques of bacteriology. Antibiotic resistance was determined by disk diffusion method in agar and the *mecA* gene was detected by polymerase chain reaction. It was observed a low prevalence of nosocomial ORSA (13.86%). The higher antibiotic resistance was observed against erythromycin (66.07%) and a resistance lower than 25% to aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracycline and clindamycin. The isolates showed a very low resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and all isolates were susceptible to rifampicin, linezolid, vancomycin and teicoplanin.The majority of isolates had a MSB phenotype (33.93%), with erythromycin resistance and susceptibility to clindamycin. The ORSA isolates in this study had 25 different antibiotypes and the majority of them were multidrug-resistant (55.36%). There was not both extensively drug-resistant and pandrug-resistant isolates and the presence of the *mecA* gene was demonstrated in all isolates of ORSA.

Key words: Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus;* multidrug-resistance; *mecA* gene; antibiotypes.

Introducción

S. aureus es, probablemente, el más versátil de los microorganismos patógenos, ya que puede producir enfermedad por toxinas o superantígenos, invadir cualquier órgano o tejido y originar supuración, necrosis tisular, trombosis vascular y bacteriemia. Es el microorganismo con mayor capacidad de originar metástasis por vía hematógena y puede crecer en el citoplasma celular, formar biopelículas y originar bacteriemia persistente o infección crónica o permanecer quiescente y reactivarse meses o años más tarde. Coloniza determinadas áreas de la piel y las mucosas, desde donde causa reinfecciones, contamina el entorno y se extiende a otros pacientes. Por otro lado, si la densidad de población bacteriana en el foco infeccioso es elevada, *S. aureus* puede hacerse resistente a la mayoría de antibióticos empleados en monoterapia (1).

La aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina (SAOR) fue descrita inicialmente en 1960, poco tiempo después de la introducción de este antimicrobiano en la práctica clínica. Esta resistencia es conferida por una proteína ligadora de penicilina (PBP, por sus siglas en inglés), conocida como PBP2a o PBP2', la cual no está presente en las cepas susceptibles a la oxacilina y es codificada por el gen *mecA,* el cual forma parte de un complejo móvil (*mec*) que reside dentro de una isla genómica, un elemento genético denominado cassette cromosómico estafilocóccico (*SCC,* por sus siglas en inglés) (2).

Aunque SAOR fue reportado por primera vez en 1961, después de 5 décadas continúa siendo un patógeno clínicamente importante a nivel mundial, como principal causa de infecciones intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad (3). Las infecciones causadas por SAOR se han asociado con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La resistencia a oxacilina en cepas de *S. aureus* varía de 0,3-80% en Europa, de 0-100% en regiones africanas, de 0-92% en regiones del mediterráneo oriental, de 2-81% en el sur-este asiático, de 4-84% en el pacífico occidental, 30 a 80% en la India y de 2,4-90% en América (3,4). En el Hospital Universitario de Maracaibo, para el año 2014 la resistencia a oxacilina de *S. aureus* en pacientes pediátricos hospitalizados fue de 76,16% y en adultos procedentes de hospitalización fue de 80,51% (5).

Las cepas de SAOR constituyen una preocupación importante para los sistemas

de atención de salud. La prevención de su diseminación, por lo tanto, se ha convertido en una de las principales metas en la última década, estableciendo programas de detección activa en todo el mundo (6).

El impacto clínico de la resistencia antimicrobiana requiere el estudio de los mecanismos implicados con el fin de contribuir a una adecuación rápida del tratamiento así como para el seguimiento y el control epidemiológico (7). La emergencia y diseminación de resistencia puede ser controlada con apropiada higiene personal, adecuada disposición de excretas para prevenir la diseminación de bacterias intestinales multidrogo-resistentes (MDR), vigilancia de la población bacteriana local, intervención temprana, medidas rigurosas de control de infecciones cruzadas y uso adecuado de agentes antimicrobianos basados en los datos actuales de susceptibilidad local (3).

Teniendo en cuenta la importancia clínica y la prevalencia de SAOR en infecciones asociadas a los servicios de salud (IAAS), se hace necesario realizar la presente investigación en una institución hospitalaria del estado Zulia en la cual no existen estudios previos, con la finalidad de determinar la resistencia a los antibióticos de las cepas de *S. aureus* aisladas de muestras biológicas y su clasificación en multidrogo-resistentes, con extensa resistencia a los antibióticos o pandrogo-resistentes.

Material y Método

Se realizó una investigación básica, prospectiva, descriptiva, transversal, no experimental (8), cumpliendo con las normas establecidas en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos de Octubre de 2008 (9).

La población estuvo representada por todas las cepas de *S. aureus* que fueron aisladas de muestras de pacientes de cualquier sexo y edad, de un hospital de Maracaibo, con indicación para realizarles un cultivo bacteriológico como parte del diagnóstico etiológico de una infección, con o sin terapia antimicrobiana. Se seleccionaron cepas procedentes de pacientes ingresados en cualquier servicio de hospitalización de la institución de salud, entre septiembre de 2013 y febrero de 2014 y aisladas a partir de muestras del tracto respiratorio superior e inferior, tracto genitourinario, tejido óseo, piel y tejidos blandos, hemocultivos y otros líquidos estériles. Se excluyeron las cepas de *S. aureus* procedentes de muestras tomadas a repetición en un mismo paciente. Por otra parte, la muestra de esta investigación estuvo constituida por todos los elementos de la población, motivo por el cual no fue necesario aplicar un método de muestreo.

Aislamiento e Identificación de las cepas de *S. aureus:* Las muestras de los pacientes fueron procesadas de acuerdo a los procedimientos de microbiología clínica descritos por la Sociedad Americana de Microbiología (10). La identificación a nivel de especie se confirmó siguiendo el esquema diagnóstico propuesto por Becker y Von Eiff, 2011 (11).

Determinación de la resistencia antimicrobiana: Basándose en los lineamientos del Instituto para la estandarización de los Laboratorios Clínicos (según siglas en inglés CLSI) (12), se utilizó el método de difusión con discos en agar, según Baüer y Kirby (13) y la susceptibilidad a vancomicina se determinó mediante concentración inhibitoria mínima (CIM, µg/mL). Para la determinación de la resistencia a oxacilina, se utilizó el disco de cefoxitin (30 µg). Otros discos de antibióticos ensayados fueron teicoplanina (30µg), gentamicina (10µg), amikacina (30µg), netilmicina (30µg), eritromicina (15µg), tetraciclina (30µg), ciprofloxacina (5µg), levofloxacina (5µg), ofloxacina (5µg), clindamicina (2µg), trimetoprim-sulfametoxazol (1,25/23,75µg), rifampicina (5µg) y linezolid (30µg). Para la detección de resistencia inducible a clindamicina se utilizó un disco de 2µg cerca del borde de un disco de eritromicina de 15 µg (la distancia entre los discos fue de 15 a 26 mm, borde-borde). Después de la incubación, el aplanamiento de la zona de inhibición del disco de clindamicina adyacente al disco de eritromicina (conocida como zona D por la forma que adquiere), indicó la presencia de resistencia inducible a clindamicina. Estos aislados se reportaron como resistentes a eritromicina y clindamicina.

Detección del gen *mecA* (determinante de la resistencia a oxacilina): La detección del gen *mecA* se realizó a partir de la amplificación de los fragmentos de interés del genoma bacteriano, mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). La extracción del ADN bacteriano se realizó a partir de un cultivo puro de SAOR, en agar sangre humana de 18-24 horas de incubación. Luego, se re suspendieron de 4 a 5 colonias del microorganismo en 100µl de solución salina fisiológica estéril. Se sometieron a ebullición durante 10 minutos y, posteriormente, esta suspensión se centrifugó a 12.000 rpm por 2 minutos. Se separó el sobrenadante en un tubo eppendorf estéril, utilizando 5µl de este sobrenadante como ADN molde. Para la PCR se utilizó una mezcla de 200 µM de desoxinucleótidos trifosfatados; Tris 10mM (pH 8,3); KCl 50mM; $MgCl_2$ 1,5µM; 50 µM de primers o nucleótidos cebadores y 1,25 U de Taq ADN polimerasa (Promega®). Los primers empleados correspondieron a una región altamente conservada del gen *mecA* de 310 bp: *mec*A-Plus: 5'TGG CTA TCG TGT CAC AAT CG 3' (Eurogentec®) y *mecA*-Minus: 5'CTG GAA CTT GTT GAG CAG AG 3' (Eurogentec®). Como control interno de la amplificación se utilizó el gen ribosomal 16S, con los primers: 16S Plus: 5'AGG AGG TGA TCC AAC CGC A 3' (Eurogentec®) y 16S Minus: 5'AAC TGG AAG AAG GTG GGG AT 3' (Eurogentec®). La amplificación se realizó en un termociclador (MJ Research™, Inc PTC100®, Massachusetts, USA), de acuerdo al siguiente protocolo: desnaturalización a 94°C por 5 minutos, seguida de 30 ciclos a 94°C por 30 segundos; a continuación, un ciclo a 52°C por 30 segundos y a 72°C por 30 segundos, con una extensión final a 72°C por 5 minutos. Los productos amplificados por PCR fueron separados mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% y teñidos con bromuro de etidio para su posterior visualización con luz UV. La corrida electroforética se realizó con un voltaje de 100 V durante 30 minutos. Los geles fueron visualizados bajo luz ultravioleta (254 nm) y se fotografiaron utilizando una cámara digital. El tamaño de los productos de amplificación del PCR fue estimado por comparación con un marcador de peso molecular de 100 pb. De manera que, la presencia de una banda de 174 pb fue indicativa de la presencia de *mecA* (2,14).

Análisis Estadístico: El análisis de los datos se realizó utilizando el Paquete Estadístico para Windows SPSS® versión 19,0 (USA, Washington). Las posibles asociaciones entre los antibiotipos y patrones, se determinó mediante la prueba chi-cuadrado. Se definieron como significativas las diferencias con valores de p menores del 5%. Para el registro de los datos de susceptibilidad y resistencia a los antimicrobianos se utilizó el programa WHONET®, versión 5,6.

Resultados

Durante un periodo de seis (6) meses, transcurrido entre septiembre de 2013 y febrero de 2014, se procesaron 1992 cultivos de pacientes de ambos sexos (femenino y masculino), con edades comprendidas entre 0 y 80 años, atendidos en un Hospital de Maracaibo-estado Zulia.

De los 1992 cultivos procesados, 698 resultaron positivos para diferentes tipos de bacterias patógenas, de los cuales 404 fueron procedentes de hospitalización, 265 cultivos de consulta externa y 29 sin información sobre el servicio de procedencia. Dentro de estos 698 cultivos positivos, en 177 (25,3%) se aisló *S. aureus*, observando que 94 cepas fueron procedentes de hospitalización, 78 de consulta externa y 5 sin información, por lo que la frecuencia de *S. aureus* intrahospitalario, en el período de tiempo del estudio fue de 23,27% (94/404).

Dentro de las 94 cepas de *S. aureus* aisladas a partir de cultivos de pacientes hospitalizados, 56 (59,57%) cepas fueron consideradas resistentes a la oxacilina, obteniendo una prevalencia de SAOR intrahospitalario de 13,86% (56/404).

El porcentaje de aislamiento según el sexo fue mayor en hombres que en mujeres, 60,71% y 39,29% respectivamente. Se tomaron rangos de edades con intervalos de 10 años, obteniendo un mayor porcentaje en la población con edad inferior a 20 años (55,34%) (Ver Figura 1).

El mayor porcentaje de aislamiento de SAOR se observó en el servicio de pediatra (50%), seguido de observación de pediatría y cirugía (14 y 13 % respectivamente) (Ver figura 2).

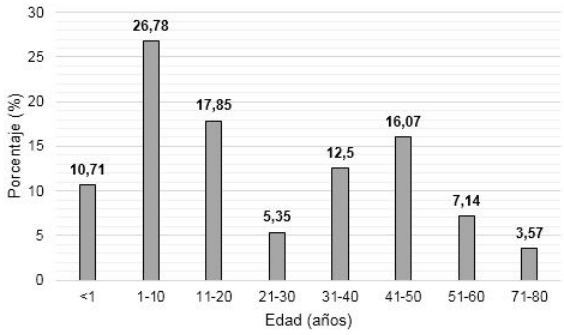

Figura 1. Distribución de los aislamientos de *S. aureus* resistentes a oxacilina, según grupo etario de pacientes de un hospital de Maracaibo, Venezuela, durante el período septiembre 2013-febrero 2014.

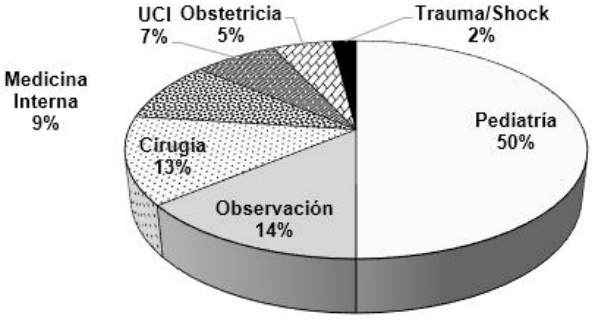

Figura 2. Distribución de los aislamientos de *S. aureus* resistentes a la oxacilina según el servicio de hospitalización de procedencia de pacientes de un centro de salud de Maracaibo, Venezuela, durante el período septiembre 2013-febrero 2014.

En la presente investigación fueron diversos los tipos de muestras a partir de las cuales se aislaron las cepas SAOR, siendo los cultivos de abscesos (22 cepas/39,3%), hemocultivos (6 cepas/10,7%), heridas quirúrgicas (6 cepas/10,7%) y pie diabético (6 cepas/10,3%) las más frecuentes (ver tabla 1).

Se observó la mayor resistencia a Eritromicina (66,07%), no detectándose resistencia a Rifampicina, Vancomicina, Teicoplanina y Linezolid (Figura 3).

De las 56 cepas oxacilino-resistentes, 19 (33,93%) fueron susceptibles tanto a eritromicina como a clindamicina, 19 (33,93%) mostraron resistencia a eritromicina y susceptibilidad a clindamicina (prueba D negativa) (fenotipo MS_B), mientras que, 11 cepas (19,64%) tuvieron un mecanismo de resistencia constitutiva a eritromicina y a clindamicina (fenotipo $cMLS_B$) y sólo 7 (12,5%) tuvieron una prueba D positiva (fenotipo $iMLS_B$) (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los aislamientos de *S. aureus* resistentes a la oxacilina según el tipo de muestra de pacientes de un centro de salud de Maracaibo, Venezuela, durante el período septiembre 2013-febrero 2014.

Tipo de muestra	Número	Porcentaje
Absceso	22	39,3
Sangre	6	10,7
Herida quirúrgica	6	10,7
Pie diabético	6	10,7
Traqueal	5	8,93
Úlcera	3	5,36
Líquido articular	3	5,36
Secreciones varias (cadera, mama)	2	3,60
Líquido pleural	1	1,79
Nasofaringe	1	1,79
Conjuntiva	1	1,79
Total	56	100

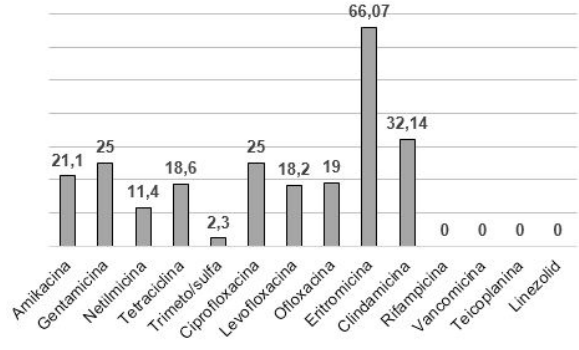

Figura 3. Porcentaje de resistencia a los antibióticos de los *S. aureus* resistentes a oxacilina aislados de cultivos de pacientes de un hospital de Maracaibo, Venezuela, durante el período septiembre 2013-febrero 2014

Con respecto a los patrones de resistencia a los antibióticos observados en las cepas de SAOR (Tabla 2), se presentaron 25 antibiotipos diferentes, siendo el mayor porcentaje de los aislamientos sólo resistentes a oxacilina con susceptibilidad al resto de las clases de

Tabla 2. Distribución de antibiotipos en aislamientos clínicos de *S. aureus* resistente a la oxacilina de un hospital de Maracaibo, Venezuela, durante el período septiembre 2013-febrero 2014.

Antibiotipo	Antibióticos a los que expresa resistencia	Antibióticos a los que expresa susceptibilidad	Nº de cepas	%	Fenotipo MLS	MDR/XDR
I	---	AK-GM-NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-E-CC-RA-VA-TEC-LNZ	11	19,65	---	---
II	AK	GM-NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-E-CC-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	---	---
III	GM	AK-NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-E-CC-RA-VA-TEC-LNZ	3	5,36	---	---
IV	E	AK-GM-NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-CC-RA-VA-TEC-LNZ	7	12,5	MS_B	---
V	TE	AK-GM-NET-SXT-CIP-LVX-OFX-E-CC-RA-VA-TEC-LNZ	3	5,36	---	---
VI	TE-E	AK-GM-NET-SXT-CIP-LVX-OFX-CC-RA-VA-TEC-LNZ	4	7,14	MS_B	MDR
VII	E-CC	AK-GM-NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	6	10,71	$iMLS_B$	MDR
VIII	LVX-E	AK-GM-NET-TE-SXT-CIP-OFX-CC-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	MS_B	MDR
IX	GM-SXT	AK-NET-TE-CIP-LVX-OFX-E-CC-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	---	MDR
X	TE-E-CC	AK-GM-NET-SXT-CIP-LVX-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$iMLS_B$	MDR
XI	OFX-E-CC	AK-GM-NET-TE-SXT-CIP-LVX-RA-VA-TEC-LNZ	2	3,57	$cMLS_B$	MDR
XII	AK-E-CC	GM-NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	MS_B	MDR
XIII	AK-GM-E	NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-CC-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	MS_B	MDR
XIV	AK- NET-E	GM-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-CC-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	MS_B	MDR
XV	GM-E-CC	AK- NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX- -RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	MS_B	MDR
XVI	AK-GM-E-CC	NET-TE-SXT-CIP-LVX-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
XVII	GM-CIP-E-CC	AK-NET-TE-SXT-LVX-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
XVIII	AK-CIP-LVX-E	GM-NET-TE-SXT-OFX-CC-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	MS_B	MDR
XIX	NET-OFX-E-CC	AK-GM-TE-SXT-CIP-LVX-RA-VA-TEC-LNZ	2	3,57	MS_B	MDR
XX	AK-GM-LVX-E-CC	NET-TE-SXT-CIP- OFX-RA-VA-TEC-LNZ	2	3,57	$cMLS_B$	MDR
XXI	GM-CIP-LVX-E-CC	AK-NET-TE-SXT-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
XXII	AK- GM-NET-LVX-E-CC	TE-SXT-CIP-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
XXIII	NET-SXT-CIP-LVX-E-CC	AK-GM-TE-OFX-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
XIV	AK-NET-CIP-LVX-OFX-E-CC	GM-TE-SXT-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
XXV	AK-GM-NET-CIP-LVX-OFX-E-CC	TE-SXT-RA-VA-TEC-LNZ	1	1,79	$cMLS_B$	MDR
Total			56	100		31/56 (55,36%)

antibióticos, seguido de resistencia sólo a eritromicina (fenotipo MS_B) y sólo resistencia a eritromicina y clindamicina (fenotipo $iMLS_B$). El 55,36% de los aislamientos fueron multidrogo-resistentes. No se observó extensa resistencia a los antibióticos ni pandrogo-resistencia.

La caracterización molecular mostró que todos los aislamientos SAOR transportaron el gen *mecA* (Ver Figura 4).

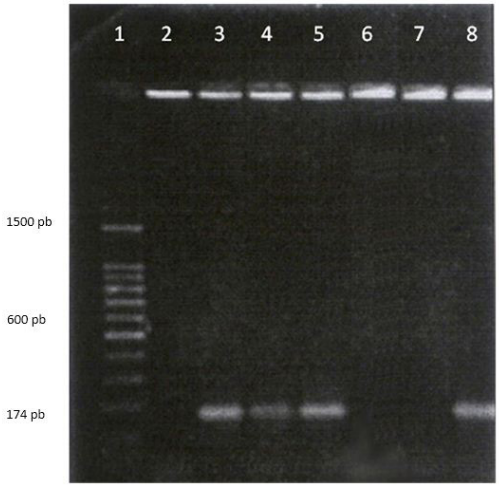

Figura 4. Electroforesis para detección del gen *mecA* mediante PCR en cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina aisladas de un Hospital de Maracaibo, Venezuela, durante el período septiempre 2013-febrero 2014; 1: Marcador de peso molecular, 2: *S. aureus* ATCC 29213 (oxacilina sensible, *mec*A -); 3: *S. aureus* ATCC 43300 (oxacilina resistente, *mec*A +); 4,5 y 8 *S. aureus mec* A (+); 6 y 7: *S. aureus mec* A (-).

Al aplicar el chi–cuadrado, no se encontró asociación significativa ($p<0,05$) entre el aislamiento de SAOR y el género, la edad, el servicio de hospitalización y el tipo de muestra de los pacientes.

Discusión

S. aureus es un patógeno que se ha adaptado de manera excelente a su entorno y la heterogeneidad de las cepas existentes es el resultado de la interacción con los hospederos, tanto humanos como animales (15), así como su habilidad para generar cambios genéticos rápidos y estabilizarlos en su genoma (14). La cantidad de material genético que puede adquirir e intercambiar es numerosa e incluye genes de virulencia; genes específicos de plásmidos que codifican para resistencia, elementos de inserción, transposones y muchos otros aún por describirse (15). Esta característica hace indispensable realizar tipificación fenotípica y genotípica de los aislamientos obtenidos, para que la vigilancia epidemiológica permita entender el comportamiento y distribución del patógeno, así como el establecimiento de medidas apropiadas de control de la infección y su diseminación (14).

La prevalencia de SAOR obtenida en la presente investigación (13,86%) es similar al 12,1%encontrado por Win y col., 2015 (16), así como en otros estudios realizados en Venezuela en los estados Sucre y Zulia durante los años 2007 y 2009, en los que la prevalencia de SAOR en pacientes hospitalizados fue de 14,9% y 10,8% respectivamente (2,17).

La prevalencia de SAOR en el Estado de Santa Catarina (Brasil) es extremadamente baja y es comparable a las tasas encontradas en países escandinavos, con tasas en el rango de 4-8% para todos los aislamientos de *S. aureus* pero inferiores cuando los aislamientos fueron nosocomiales (< 2%) (18). En un reporte publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014 (4), varios países europeos (Dinamarca, Estonia, Finlandia, Islandia, Holanda, Noruega y Suecia) reportaron tasas muy bajas de SAOR (0,3%-2,8%). Estos países han tenido éxito en el mantenimiento de bajas tasas debido a las políticas eficaces de búsqueda y destrucción, así como control del uso de antibióticos (18).Igualmente, en Colombia se encontró una baja prevalencia en pacientes colonizados por SAOR al ingreso en la UCI (7,2%; 51/705) (19), así como en España durante el año 2002 se encontró 3,5% de prevalencia de SAOR en pacientes hospitalizados (20). Resultados superiores a los observados en dicha investigación se obtuvieron diez años después en España, donde la prevalencia de resistencia a la meticilina en *S. aureus* se mantuvo en torno al 30% (7), así como en Cuba, donde Nodarse y col, 2009 (21) encontraron 20% de prevalencia de SAOR.

El porcentaje de resistencia a oxacilina en *S. aureus* en la presente investigación (59,57%)

coincide con estudios anteriores en otros países, donde según datos del 2003 del Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Hospitalarias (NNIS, según siglas en inglés) en los Estados Unidos, 59,5% de los aislamientos de *S. aureus* en pacientes con infecciones hospitalarias en UCIs, correspondieron a SAOR (22). Más recientemente, en hospitales de India, se ha reportado de 30 a 80% de SAOR (3) y según la OMS (4), el rango de resistencia a los β-lactámicos en SAOR en la región africana fue de 12-80%, mientras que en el mediterráneo oriental osciló entre 21-90%, en la región europea fue de 0,3-60%, en la región del sudeste asiático estuvo entre 10-26%, en el pacífico occidental entre 4-84%, en las américas osciló entre 21-90% y en Polonia el fenotipo SAOR fue encontrado en el 32,6% de los aislamientos (23). Asimismo, en Maracaibo, el CRB-SAHUM reportó en 2014 porcentajes de SAOR en pacientes hospitalizados pediátricos y adultos muy elevados (76,16% y 80,51%, respectivamente) (5).

La alta proporción de SAOR implica mayor riesgo para los pacientes y la necesidad de tratamiento con drogas de segunda línea más tóxicas, lo que incrementará los costos y los efectos secundarios, así como puede conducir a la resistencia tanto en *S. aureus* como en otras especies, o ambos (4).

Por otra parte, a diferencia de los resultados obtenidos en la presente investigación, Olarte y col., 2010(19) encontraron en Colombia 51% de prevalencia de SAOR en el sexo femenino y 49% en sexo masculino, así como lo obtenido por Terry y col., 2012(24) en Nigeria, donde el menor porcentaje de SAOR fue aislado de hombres (41,7%).

La mayor parte de las infecciones por SAOR se localizan en piel y partes blandas, y ocurren en personas en las que no se reconocen factores de riesgo, principalmente niños y adolescentes (25), lo que coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio, donde la mayoría de las cepas SAOR fueron aisladas en niños de edades comprendidas entre 1-10 años (26,78%) y de muestras de abscesos (39,3%).

A diferencia de lo observado en el presente estudio, la mayor prevalencia de SAOR según otras investigaciones fue en los servicios de UCI, cirugía y la unidad de quemados (2,19,26). En un estudio realizado en Chile los servicios en los que se encontró la mayor cantidad de cepas de SAOR correspondieron a Cirugía, Medicina y UCI con 26,4%, 22,6% y 20,7%, respectivamente (26). Muy similar a lo mostrado por Castellano y col, 2009 en Venezuela (2) donde el orden de frecuencia de los aislados según servicio de atención al paciente fue UCI (29,0%), Medicina Interna (12,9%) y Neonatología (6,4%).Para el mismo año en Cuba el mayor porcentaje de prevalencia de SAOR se encontró en la unidad de quemados (36%) (21).Del mismo modo, en Colombia, en un estudio realizado en pacientes colonizados por SAOR, el servicio que prevaleció fue cirugía general (31,4%) (19), así como lo encontrado en España, con 37% en servicios quirúrgicos y 20% en UCI (20).

En la presente investigación, los aislamientos de SAOR fueron recuperados principalmente de muestras de abscesos, sangre y heridas quirúrgicas, similar a lo encontrado por el estudio de Silveira y col. (18), donde el 13,7% de los aislamientos de SAOR fueron recuperados de muestras de sangre y 9,7% de heridas quirúrgicas. Asimismo, en España el tipo de muestra con mayores aislamientos de SAOR fue la secreción de herida (20) y en el estudio realizado por Romaniszyn y col., 2015 (23) la mayoría de las infecciones por SAOR fueron sanguíneas. En el estado Bolívar de Venezuela, SAOR se encontró principalmente en infecciones de heridas quirúrgicas (44,4%) y en 17,5% de abscesos de miembros inferiores (27).

A diferencia de los resultados del presente estudio, Olarte y col., 2010(19) en Colombia refieren que los aislamientos de SAOR predominaron en catéteres asociados con bacteriemia e infecciones postoperatorias; mientras que, para Nodarse y col., 2009 (21) en Cuba, la mayoría de las cepas SAOR fueron aisladas de muestras de quemaduras (32%), secreción bronquial (20%) y lesiones cutáneas (16%). Asimismo, Silveira y col., 2015 (18) recuperaron en Brasil las cepas de SAOR principalmente de muestras de tracto respiratorio inferior (37,1%), seguido de casos de osteomielitis (19,4%), así como en el 4% de muestras de orina y abscesos (3,2%).

Comparado con el estudio multicéntrico de vigilancia antimicrobiana (Programa SENTRY) de Brasil (28), las tasas de resistencia a los antibióticos obtenidas en la

presente investigación son mucho más bajas: ciprofloxacina (91,4 vs. 25%), tetraciclina (46,7 vs 18,6%), trimetoprim-sulfametoxazole (68,1 vs 2,3%), clindamicina (87,9 vs 23,6%) y eritromicina (94 vs 55,4%). Más recientemente, Silveira y col., 2015 (18) obtuvieron resultados similares en el estado de Santa Catarina Brasil: amikacina (35,5 vs 21,1%), gentamicina (33,1 vs 25%) y tetraciclina (20,2 vs 18,6%), pero superiores a ciprofloxacina (79 vs 25%), trimetoprim-sulfametoxazol (20,2 vs 2,3%), clindamicina (75 vs 23,6%) y eritromicina (81,5 vs 55,4%). Al igual que en otros estudios, en la presente investigación todos los aislamientos SAOR fueron susceptibles a rifampicina, vancomicina, teicoplanina y linezolid (18, 29).

En la presente investigación, la resistencia inducible a clindamicina (fenotipo $iMLS_B$) (18,5 vs 12,5%), y la susceptibilidad tanto a eritromicina como clindamicina (26,6% vs 33,93%) fueron similares a las obtenidas por Silveira y col., 2015 (18), pero inferiores al mecanismo de resistencia constitutiva (fenotipo $cMLS_B$) (45,1% vs 19,64) y superiores a la resistencia a eritromicina y susceptibilidad a clindamicina (fenotipo MS_B) (9,7% vs 33,93%). Por otra parte, Romaniszyn y col., 2015 (23) obtuvieron mayor cantidad de aislamientos con el fenotipo inducible a MLS (iMLS) (22,4%), mientras que el fenotipo MS_B (resistencia a eritromicina pero susceptible a clindamicina) fue encontrado en el 8,2% de los aislamientos.

La experiencia clínica en el tratamiento de la infección estafilocócica procede de estudios, en su mayoría observacionales y retrospectivos, en los que clindamicina se utilizó en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, en el tratamiento de la osteomielitis y en un pequeño número de casos en infecciones estafilocócicas de otras localizaciones (neumonía, artritis, endocarditis, abscesos). Clindamicina se incluye entre las posibles alternativas terapéuticas de la infección de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, producidas por SAOR (o por *S. aureus* sensible a oxacilina en pacientes alérgicos a los betalactámicos), siempre que se haya descartado la existencia de resistencia inducible. Asimismo, en áreas geográficas donde la prevalencia de *S. aureus* resistente a clindamicina (incluyendo la resistencia inducible) sea inferior al 10%, clindamicina puede indicarse en el tratamiento empírico de la infección leve de piel y partes blandas, de probable etiología estafilocócica. Por otra parte, en el tratamiento de la neumonía originada por una cepa de *S. aureus* productora de leucocidina de Panton-Valentine y de la infección de piel y partes blandas debida a una cepa productora de enterotoxinas, debe considerarse el empleo de asociaciones que contengan clindamicina (1).

Magiorakos y col., 2012 (30) elaboraron una propuesta internacional de definiciones provisionales para la resistencia bacteriana adquirida, clasificando a las bacterias en multidrogo-resistentes (MDR), extensamente drogo-resistentes (XDR) y pandrogo-resistentes (PDR). El patrón MDR fue definido como la no susceptibilidad al menos a un agente en tres o más categorías de antimicrobianos; el XDR como no susceptible al menos a un agente en todas las categorías pero permanece susceptible a una o dos categorías de antimicrobianos y el PDR fue definido como no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos.

En la presente investigación, más del 50% de los aislamientos fueron resistentes a múltiples drogas (MDR). Resultados más elevados fueron reportados en Chile (26) y en Estados Unidos (86% y 90% respectivamente) (31), mientras que en India obtuvieron menos aislamientos de SAOR MDR (26,8%) (3). En otro hospital de Maracaibo, 45,07% de los aislamientos de SAOR expresaron multi-resistencia (32).Esta situación es preocupante, ya que existe mayor riesgo de infecciones durante la hospitalización con cepas MDR y como resultado de procedimientos invasivos (23).

La presencia de transposones, secuencias de inserción y la variedad de genes de resistencia que posee *S.aureus,* así como la capacidad de recombinación homóloga para agrupar determinantes de resistencia, explica la resistencia a múltiples fármacos (33). Además se podría sugerir que algunos de los patrones de multiresistencia presentes en las cepas de *S. aureus*, se encuentran conferidos por plásmidos. De este modo, si los genes que confieren resistencia a múltiples antimicrobianos se encuentran ligados en el mismo plásmido, la administración de un solo antibacteriano conduciría, de manera indirecta,

a la selección de cepas resistentes al resto de los antimicrobianos (2).

En el presente estudio, el gen *mecA* estuvo presente en todos los aislamientos de SAOR, similar a los resultados obtenidos por Romaniszyn y col., 2015 (23) en Polonia (100%), así como en Chile (26) el 96,3% de las cepas fueron positivas para este gen. Del mismo modo, en Venezuela, Sandrea y col., 2012(34) estudiaron 60 cepas, de las cuales 59 (98,3%) presentaron dicho gen. Contrario a lo anteriormente expuesto, Terry y col., 2012 (24) en Nigeria detectaron el gen *mecA* en 41,4% de cepas de *S. aureus*, así como Bhattacharya y col., 2014 (35), quienes reportaron 51,8% del mismo gen en cepas SAOR. Al respecto, existen afirmaciones que indican que la región *mec* es inestable y está demostrado que la pérdida fenotípica de resistencia a meticilina puede deberse al estrés fisiológico, presencia de agentes mutagénicos (acriflavina) o subcultivos repetidos a 37°C, debido a la deleción de varios fragmentos de ADN del gen que porta la resistencia (gen *mec* o regiones vecinas) (33).

Por otra parte, cabe destacar que la determinación de la presencia del gen *mecA* o la presencia de la proteína PBP2a es importante, porque permite descartar a las cepas borderline (BORSA) que son cepas originadas por hiperproducción de β-lactamasas o por la producción de proteínas PBP tipo 1, 3 y 4 modificadas (17).

En un estudio epidemiológico de mastitis bovina realizado en Inglaterra en 2007, se encontraron cepas de *S. aureus* fenotípicamente SAOR (resistentes a oxacilina y cefoxitin), pero negativas para el gen *mecA*. La secuenciación del genoma del nuevo gen, inicialmente denominado $mecA_{LGA251}$, reveló que las cepas transportadoras tuvieron ~69% de homología a nivel del ADN con *mecA* y ~63% de similitud a nivel de los aminoácidos con PBP2a/2′. Este nuevo gen, denominado en 2012 *mecC*, ha estado ocasionando infecciones en humanos y animales durante 35 años. Aunque estas cepas son raras y han sido reportadas sólo en 13 países de Europa (Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Noruega, República de Irlanda, España, Suecia, Suiza, Holanda y el Reino Unido), muestran diferencias geográficas en prevalencia, con un reciente incremento en Dinamarca (1,9% in 2010 a 2,8% en 2011). Las cepas SAOR *mecC* representan un nuevo reconocimiento de SAOR, codificado por un gen *mec* divergente, que coloniza y causa enfermedad en humanos y en un amplio rango de otras especies hospedadoras (14 especies animales, incluyendo animales de compañía, animales de granja y de vida silvestre) y constituyen actualmente un problema en el diagnóstico, por lo que es necesario considerar la incorporación de primers específicos para la identificación tanto del gen *mecA* como del gen *mecC* en cepas SAOR (36).

Por otra parte, los reportes de aislamientos de *S. aureus* susceptibles a Oxacilina *mecA* positivos se han incrementado a nivel mundial. Entre 2010 y 2014, Conceição y col., 2015 (37) reportaron en dos países de África, 17,7% (29/164) de aislamientos de S. aureus *mecA* positivos, susceptibles a oxacilina pero resistentes a cefoxitin y al menos a otros dos antibióticos β-lactámicos, por lo que si la detección directa del gen *mecA* no está disponible, el ensayo de cefoxitin permite evitar la identificación errónea de susceptibilidad a oxacilina.

La sospecha clínica y/o determinación microbiológica de una cepa SAOR cambia por completo la conducta terapéutica ante una infección. Generalmente son infecciones difíciles de manejar y con un mayor costo. Nuevos antimicrobianos con acción antiestafilocócica han entrado al mercado. El linezolid, perteneciente al grupo de las oxazolidononas, ha demostrado por muchos estudios ser más efectivo que la vancomicina para el tratamiento de estas infecciones, aunque ya se han descrito cepas de SAOR resistentes a este antimicrobiano mediante una mutación en el gen que codifica la subunidad 23S del ARNr. La telavancina, la dalbavancina, la daptomicina, el ceftobiprol y la tigeciclina son otros ejemplos de estos nuevos fármacos; sin embargo, sus elevados costos aún no nos permiten contarlos en nuestro arsenal terapéutico. Indiscutiblemente, el lavado de manos, el uso adecuado de antibióticos, el aislamiento, y el respeto de la unidad individual de cada paciente, debe seguir siendo la norma que guíe el trabajo diario (25).

Por lo tanto, se deben encaminar las opciones terapéuticas de pacientes con SAOR a terapias combinadas y al uso de glucopéptidos, linezolid, daptomicina y quinupristin/dalfopristina (3). Además, Durkin y col.,

2015 (38), hacen referencia al Tedizolid, un nuevo antimicrobiano de la familia de la oxazolidinonas que actúa contra bacterias gran positivas multidrogo-resistentes como SAOR y enterococos resistentes a vancomicina.

La resistencia a los antibióticos no es un problema menor que el calentamiento global. El uso excesivo de antibióticos favorece la aparición de resistencia bacteriana y aumenta los costos sanitarios y las muertes relacionadas por sepsis. Hoy en día, el uso inapropiado, persistente e indiscriminado de los antibióticos y el incremento del espectro de la resistencia a los antibióticos constituyen una situación de salud crítica y emergente. Esta situación necesita una acción inmediata con terapias anti-infecciosas actuales. Los organismos multidrogo-resistentes seguirán aumentando a menos que los médicos en la mayoría de los hospitales y clínicas mejoren el uso irracional de los antibióticos. Se requiere la implementación urgente de una política efectiva de uso de antibióticos en todas las instituciones de salud públicas y privadas (donde aproximadamente el 60% de los antimicrobianos se utiliza inadecuadamente), que se apoye en la generación de los datos microbiológicos locales y auditorías de prescripción (35).

En la presente investigación, se observó una baja prevalencia de SAOR en pacientes hospitalizados en un centro de salud de Maracaibo, estado Zulia, siendo los pacientes más afectados principalmente del sexo masculino y menores de 10 años. Estas cepas fueron aisladas principalmente en secreciones de abscesos, hemocultivos y secreciones de heridas, a partir de pacientes provenientes en su mayoría, de los servicios de hospitalización de pediatría, observación y cirugía. La mayor resistencia a los antibióticos se observó frente a eritromicina y clindamicina, seguida de resistencia inferior al 25% frente a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y tetraciclina, muy baja resistencia frente a trimetoprim/sulfametoxazol y sensibilidad en todos los aislamientos a rifampicina, linezolid, vancomicina y teicoplanina.El fenotipo de resistencia a MLS_B más frecuente fue el de resistencia a eritromicina y susceptibilidad a clindamicina (fenotipo MS_B). Las cepas SAOR aisladas en el presente estudio presentaron 25 antibiotipos diferentes, siendo la mayoría de los aislamientos multidrogo-resistentes. No se observó extensa resistencia a los antibióticos ni pan drogo-resistencia y la presencia del gen *mecA*se demostró en todos los aislamientos de SAOR.

REFERENCIAS

1. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl 1): 1-84.
2. Castellano-González MJ, Perozo-Mena AJ, Vivas-Vega RL, Ginestre-Pérez MM, Rincón-Villalobos G. Tipificación molecular y fenotípica de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) en un hospital universitario. Rev Chil Infect 2009; 26 (1):39-48.
3. Tarai B, Das P, Kumar D. Recurrent Challenges for Clinicians: Emergence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistance, and current treatment options. J Lab Physicians 2013; 5 (2): 71-78.
4. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. 2014. Disponible en: httpirbitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf. Fecha de acceso: 10/09/15.
5. Bonilla-Lucartt X, Perozo-Mena A. Boletín sobre etiología y resistencia bacteriana. Centro de Referencia Bacteriológica. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Décimo cuarta edición. Maracaibo-Venezuela. Mayo 2015. Disponible en: http://www.sahum.gob.ve/boletin-de-etiologia-y-resistencia-bacteriana-2014/.
6. Hombach M, Pfyffer GE, Roos M y Lucke K. Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in specimens from various body sites: Performance characteristics of the BD GeneOhm MRSA Assay, the Xpert MRSA Assay, and Broth-Enriched Culture in an area with a low prevalence of MRSA Infections. J Clin Microbiol 2010; 48 (11): 3882-3887.

7. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C y Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos Grampositivos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30 (6): 325-332.

8. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. 2006. Metodología de la Investigación. Cuarta Edición ed. México DF. México: McGraw-Hill Interamericana.

9. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008). Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/. Fecha de acceso: 10/09/15.

10. Baron E y Thomson R. Specimen collection, transport and processing: Bacteriology. In: Versalovic J, editor in chief, Carroll K, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock D, editors. Manual of Clinical Microbiology. 10th edition. Volume 1. ASM PRESS. Washington, DC; 2011: 228-271.

11. Becker K,Von Eiff C. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci. In: Versalovic J, editor in chief, Carroll K, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock D, editors. Manual of Clinical Microbiology. 10th edition. Volume 1. ASM PRESS. Washington, DC; 2011. p. 308-330.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Nineteenth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, editor. M100-S24. 2014.

13. Baüer A, Kirby W, Sherris J, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Amer J Clin Pathol. 1966; 45 (32): 493-496.

14. Castellano González MJ, Cavazza Porro ME, Perozo Mena AJ. Tipo de cassette cromosómico estafilocócico en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina. Kasmera 2014; 42(2): 116-130.

15. Miranda N, María G. Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México Bol Med Hosp Infant Mex 2011; 68(4):262-270.

16. Win M, Abdellatif Aly Soliman T, Kay Lee L , Siong Wong C, Chow A, Ang B, Roman CL and Leo YS. Review of a two-year methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening program and cost-effectiveness analysis in Singapore.BMC Infectious Diseases 2015; 15:391-402.

17. Guzmán Lista MC, Lozada Oca RA. 2007. Detección de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes aislados de pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Rev Soc Ven Microbiol 2007; 27(1):349-363.

18. Silveira A, Cunha GR, Caierão J, Cordova C, d'Azevedo P. MRSA from Santa Catarina State, Southern Brazil: intriguing epidemiological differences compared to other Brazilian regions. Braz J Infect Dis 2015; 19 (4):384-389.

19. Olarte N, Valderrama I, Reyes K, Garzón M, Escobar J, Castro B, Vanegas N. Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad. Biomédica 2010; 30(3):353- 361.

20. Navascués A, García-Irure J, Guillén F. Situación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital de Navarra. An Sist Sanit Navar 2004. 27 (1): 21-25.

21. Nodarse Hernández, R. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante disco de cefoxitina. Rev Cub Med Mil 2009; 38(3-4):30-39.

22. Tibavizco D, Rodríguez J, Silva E, Cuervo S, Cortés J. Enfoque terapéutico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Biomédica 2007; 27:294-307.

23. Romaniszyn D, Różańska A, Wójkowska-Mach J, Chmielarczyk A, Pobiega M, Adamski P, *et al*. Epidemiology, antibiotic consumption and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* infections - data from the Polish

Neonatology Surveillance Network, 2009–2012. BMC Infectious Diseases 2015; 15:169-178.

24. Terry Alli O, Ogbolu D, Mustapha J, Akinbami R, Ajayi A. The non-association of Panton-Valentine leukocidin and *mec*A genes in the genome of *Staphylococcus aureus* from hospitals in South Western Nigeria. Indian J Med Microbiol 2012; 30(2):159-64.
25. Álvarez I, Ponce J. *Staphylococcus aureus*, evolución de un viejo patógeno. Rev. Cubana de Pediatría 2012; 84(2): 383-391.
26. Wilson M, Otth C, Medina G, Otth L, Fernández H, Arce M, Zaror A, et al. Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia. Rev Méd Chile 2007; 135: 596-601
27. Peraza K, Orellán Y. Resistencia antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus* spp. en muestras clínicas. Rev Soc Ven Microbiol 2013; 33(1):348.
28. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari A. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolatedin Brazilian Hospitals Participating in the SENTRY Program (2005–2008). Braz J Infect Dis 2009;13:90-98.
29. Zhang J, Gu FF, Zhao SY, Xiao SZ, Wang YC, Guo XK, et al. Prevalence and Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* among Residents of Seven Nursing Homes in Shanghai. PLoS ONE 2015; 10 (9): e0137593. doi:10.1371/journal.pone.01375935
30. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 268-281.
31. Hoet AE., Van-Balen J. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en el ambiente hospitalario. Rev Soc Ven Microbiol 2011; 33 (1): 48-49.
32. Castellano M, Perozo A, Rodríguez J. Relación entre el origen hospitalario o comunitario de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y sus características fenotípicas y genotípicas en un centro hospitalario de Maracaibo. Rev Soc Ven Microbiol 2013; 33 (Sup 1): 341.
33. Gil de M. Mónica. *Staphylococcus aureus:* Microbiología y Aspectos Moleculares de la Resistencia a Meticilina. Rev Chil Infect 2000; 17(2): 145-152.
34. Sandrea LB, Piña E, Paz A, Torres EL. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un Hospital del estado Zulia. Rev Soc Ven Microbiol 2012; 32 (2): 88-94.
35. Bhattacharya Pranab Kumar. Emergence of antibiotic-resistant bacterial strains, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, extended spectrum beta lactamases, and multi-drug resistance is a problem similar to global warming. Rev Soc Bras Med Trop 2014; 47(6):815-816.
36. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2014; 22(1):42-47. doi:10.1016/j.tim.2013.11.003.
37. Conceição T, Coelho C, de Lencastre H y Aires de Sousa M. Frequent occurrence of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) strains in two African countries. J Antimicrob Chemother 2015; [Epub ahead of print].
38. Durkin MJ, Corey GR. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections-focus on tedizolid. Ther Clin Risk Man 2015; 11:857-862.

UNIVERSIDAD
DEL ZULIA

Kasmera

Revista del Departamento de
Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Esta revista fue editada en formato digital y publicada en junio de 2016, por el ***Fondo Editorial Serbiluz, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela***

www.luz.edu.ve
www.serbi.luz.edu.ve
produccioncientifica.luz.edu.ve