

Resistencia a oxacilina, eritromicina y gentamicina en cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativa aisladas de hemocultivos

Resistance to oxacillin, erythromycin and gentamycin in coagulase negative *Staphylococcus* strains isolated from blood cultures.

Castellano González Maribel¹, Perozo Mena Armindo², Devis Soto, Raquel³

¹Cátedra de Bacteriología General. Escuela de Bioanálisis. LUZ

²Cátedra de Práctica Profesional de Bacteriología. Escuela de Bioanálisis. LUZ. Centro de Referencia Bacteriológica–Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM).

³Maestría en Diagnóstico Bacteriológico. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. División de Estudios para Graduados. LUZ.

Autor correspondência:

Maribel Castellanos. **e-mail:** mjcastellanog@gmail.com

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos en bacterias Gram positivas como *Staphylococcus coagulasa* negativa constituye una amenaza mundial emergente. El propósito de la presente investigación fue identificar los genes de resistencia a oxacilina (*mecA*), eritromicina (*erm* y *msrA*), y gentamicina *aac(6′)/aph(2′′)*, en cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativa aisladas de hemocultivos de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Maracaibo. La detección fenotípica se realizó mediante métodos automatizados. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa para detectar la presencia de genes de resistencia a los antimicrobianos. Se estudiaron 34 cepas cuya distribución por especie fue: *S. haemolyticus* (38,23%), *S. epidermidis* (29,42%), *S. hominis* (26,47%), *S. xylosus* y *S. capitis* (5,88% cada uno). Todas las cepas fueron resistentes a oxacilina. La resistencia a gentamicina varió entre 38,46% y 100%; mientras que la resistencia a eritromicina osciló entre 77,78% y 100%. Los análisis mostraron la presencia de los genes *mecA* (100%), *ermA* (35,2%), *ermC* (41,17%), *msrA* (17,64%), y *aac(6′)/aph(2′′)* (61,76%). En conclusión, se encontró una alta frecuencia de genes de resistencia a estos antibióticos y la Unidad de Cuidados Intensivos fue el servicio médico donde se aisló el mayor porcentaje de cepas portadoras de estos genes.

Palabras clave: *Staphylococcus coagulasa* negativa, oxacilina, eritromicina, gentamicina, resistencia

Abstract

Resistance to antimicrobials in Gram-positive bacteria such as coagulase negative *Staphylococcus* is an emerging global threat. The purpose of this research was to identify the genes for resistance to oxacillin (*mecA*), erythromycin (*erm* and *msrA*), and gentamicin *aac(6')*/*aph(2')*, in *Staphylococcus* coagulase negative strains isolated from blood cultures from patients attended at the University Hospital in Maracaibo. Phenotypic detection was performed using automated methods. Polymerase chain reaction was used for the detection of antimicrobial resistance genes. We studied 34 strains whose distribution by species was: *S. haemolyticus* (38.23%), *S. epidermidis* (29.42%), *S. hominis* (26.47%), *S. xylosus* and *S. capitis* (5.88% each one). All strains were resistant to oxacillin. Gentamicin resistance varied between 38.46% and 100%; while the erythromycin resistance ranged between 77.78% and 100%. The analyses showed the presence of genes *mecA* (100%), *ermA* (35.2%), *ermC* (41.17%), *msrA* (17.64%), and *aac(6')*/*aph(2')* (61.76%). In conclusion, it is found a high frequency of genes for resistance to these antibiotics and the intensive care unit was the health service where the highest percentage of isolated strains carriers of these genes.

Keywords: Coagulase negative *Staphylococcus*, oxacillin, erythromycin, gentamicin, resistance.

INTRODUCCIÓN

Los estafilococos están entre los microorganismos más frecuentemente aislados en los laboratorios de Microbiología. Aunque estas bacterias forman parte de la flora normal y en ciertas ocasiones pueden ser sólo contaminantes en una muestra, no hay duda de que causan infecciones severas, especialmente en los pacientes hospitalizados (1).

Los estafilococos coagulasa negativa (SCN) son comensales normales de la piel, las fosas nasales anteriores y los conductos auditivos en los seres humanos. Fueron considerados durante mucho tiempo como no patógenos, y rara vez causantes de infecciones graves; sin embargo, como resultado de la combinación de un mayor uso de dispositivos intravasculares y un aumento en el número de pacientes hospitalizados, se han convertido en una de las principales causas de infecciones relacionadas a las instituciones de salud (2), constituyendo, un problema de salud pública, debido a las altas tasas de morbimortalidad que ocasionan y a los altos costos que generan (3).

Representan también uno de los

principales agentes etiológicos de las bacteriemias relacionadas con catéteres (40-70%), de peritonitis asociadas a la contaminación del catéter de Tenckhoff en pacientes en plan de diálisis peritoneal (20-50%), de infecciones en derivaciones ventrículo atriales o ventrículo peritoneales (33-64%) y de endocarditis a partir de válvulas protésicas (22-50%) y nativas (1-3%). Asimismo, son responsables de infecciones asociadas al empleo de otros dispositivos protésicos (en caderas y rodillas, marcapasos, etc.), 19-50% de abscesos superficiales y de infecciones en piel y partes blandas (hasta en un 57%), infecciones oftalmológicas postquirúrgicas (> 50%) y de infecciones urinarias (2-5%). Se los reconoce primariamente asociados a infecciones nosocomiales con cepas de la propia flora (infecciones endógenas) o provenientes del personal de salud (contaminación exógena) en pacientes inmunocomprometidos o debilitados y en neonatos (4). Estos patógenos son responsables además, de más del 60% de las bacteriemias nosocomiales (5).

El hemocultivo, tiene un importante rol diagnóstico y pronóstico, ya que constituye

básicamente el único método de laboratorio accesible para la detección de microorganismos en sangre, cuando se sospecha su presencia en pacientes con o sin foco obvio de infección. Esto permite reafirmar al clínico sobre la terapia empírica elegida o bien, optar por otro tratamiento antimicrobiano que sea adecuado, según la susceptibilidad particular del microorganismo aislado, lo que reduce las consecuencias del mal uso de los agentes antimicrobianos, que fundamentalmente conduce a la selección de microorganismos resistentes y a elevar excesivamente los costos de los tratamientos (6).

La amenaza emergente de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias Gram positivas como los SCN se ha observado a nivel mundial y el manejo de esta resistencia a múltiples antimicrobianos implica un costo mayor en la salud, especialmente en los países subdesarrollados, donde no existen lineamientos apropiados para el empleo de los antimicrobianos y, por consiguiente, es frecuente es frecuente la aparición de bacterias multirresistentes a los antibióticos. Estas cepas son altamente transmisibles y se diseminan rápidamente, debido a esto, se requiere tomar medidas de prevención y control a nivel hospitalario (7).

El estudio de la multirresistencia se ha basado en la caracterización fenotípica de los patrones de resistencia, y en la detección de los genes que codifican para las proteínas encargadas de generarla. En los SCN, el estudio de la resistencia a oxacilina, eritromicina y gentamicina se utiliza para diferenciar a los organismos resistentes de los multirresistentes. Los genes *mecA*, *erm*, *msrA*, y *aac(6')*/*aph(2'')* han sido identificados como posibles responsables de dicha resistencia (3).

En Venezuela existe una gran deficiencia en la información sobre los patrones de resistencia de los SCN lo que ha motivado esta investigación, la cual tuvo por objetivo detectar los genes de resistencia a oxacilina, eritromicina y gentamicina en cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativa, aisladas de hemocultivos de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Maracaibo, relacionando la multirresistencia existente con los servicios de procedencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra: estuvo representada por todas las cepas de SCN aisladas de hemocultivos que se aislaron en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, provenientes de pacientes ambulatorios y hospitalizados en los diferentes servicios durante el periodo comprendido de enero a marzo del 2015.

Aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: Las cepas fueron aisladas e identificadas utilizando los métodos automatizados Bact Alert 3D® y VITEK®, empleando tarjetas GPI (por sus siglas en inglés, Gram Positive Identification), y GPS-112 (Gram Positive Susceptibility).

De las colonias sospechosas de *Staphylococcus*, se realizó una coloración de Gram donde se observaron cocos Gram positivos dispuestos en racimos. Además, se efectuaron pruebas manuales como catalasa, la cual resultó positiva y la coagulasa, que fue negativa.

Los antibióticos probados en las pruebas de susceptibilidad incluyen: penicilina, oxacilina, amikacina, gentamicina, rifampicina, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, clindamicina, eritromicina, nitrofurantoina, linezolid, tetraciclina, vancomicina, teicoplanina, tigeciclina y quinupristin/dalfopristin.

Las cepas fueron almacenadas en agar conservación, hasta el momento de realizar las pruebas genotípicas.

Determinación genotípica de la resistencia a oxacilina, eritromicina, y gentamicina: el ADN genómico fue extraído por el método de ebullición. Para la amplificación de los genes de resistencia se utilizó un múltiple tomando como base la metodología descrita por Martineau y cols (8). Se seleccionaron primers correspondientes a los genes de resistencia: *mecA*, *aac(6')*/*aph(2'')*, *ermA*, *ermB*, *ermC* y *msrA*. Se utilizó además, un primer específico para estafilococos a fin de verificar su identificación (Tabla 1).

Gen blanco	Secuencia del primer	bp
<i>aac(6')/aph(2'')</i>	5`-TTGGGSAGATGAAGTTTTTAG A-3` 5`-CCTTACTCCAATAATTTGGCT-3`	174 bp
<i>ermA</i>	5`-TATCTTATCGTTGACAAGGGATT-3` 5`-CTACACTTGGCTTAGGATGAAA-3`	139 bp
<i>ermB</i>	5`-CTATCTGATTGTTGAAGAAGGATT-3` 5`-GTTTACTCTTGGTTTAGCATGAAA-3`	142 bp
<i>ermC</i>	5`-CTTGTGATCACGATAATTTCC-3` 5`-ATCTTTTAGCAAACCCGTATTC-3`	190 bp
<i>mecA</i>	5`-AACAGGTGAATTATTAGCACTTGTAAG-3`	174 bp
<i>msrA</i>	5`-TCCAATCATTGCACAAAATC-3` 5`-AATTCCCTCTATTTGGTGGT-3`	163 bp
<i>S. epidermidis</i>	5'ATC AAA AAG TTG –GCG AAC CTT TTC A- 3' 5'CAA AAG AGC GTC GAG AAA AGT ATC A- 3'	125 bp

Tabla 1. Genes de resistencia y primers específicos utilizados en este estudio

Se tomó una alícuota de 3µl del ADN previamente extraído, la cual se transfirió directamente a 20µl de mezcla para PCR conteniendo: 50mM KCl; 10mM Tris-HCl (pH 9,0); 0,1% Tritón X-100; 2,5mM MgCl₂; 0,4µM de cada uno de los primers, 200µM de cada uno de los cuatro desoxinucleótidostrifosfosatos y 0,5U de ADN polimerasa *Taq* (Promega®). Las mezclas fueron sometidas a un ciclo térmico en un termociclador PTC-200 (MJ Research, Inc., Watertown, Mass), como se describe a continuación: 5 minutos a 96°C; 35 ciclos de: 20 segundos a 95°C; 30 segundos a 55°C y 30 segundos a 72°C. Luego, 5 minutos a 72°C y conservados indefinidamente a 4°C.

Los productos de amplificación (5µl) fueron separados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2,5% conteniendo 0,5µg de bromuro de etidio por ml. en buffer tris-borato-EDTA (89mM Tris, 89mM ácido bórico, 2mM EDTA) a 80V/cm por 90 minutos. Los geles se visualizaron bajo luz UV (254nm) y se fotografiaron con una cámara digital. El tamaño de los productos de amplificación de la PCR se estimó por comparación con un marcador de

peso molecular de 100bp.

Análisis Estadístico: para el registro de la información y la determinación de los porcentajes de susceptibilidad antimicrobiana se utilizó el programa Whonet™, versión 5,6 (World Health Organization).

Para el análisis estadístico se determinó la asociación entre los genotipos de resistencia antimicrobiana y el servicio de atención del paciente mediante el estadístico chi cuadrado (X²), utilizando el programa SPSS™, versión 20.

Aspectos bioéticos: El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución participante. Los aislamientos corresponden a muestras tomadas durante el manejo clínico estándar de los pacientes y no se tomaron muestras exclusivamente para los fines del estudio.

RESULTADOS

Se estudió un total de 34 cepas de SCN. La distribución por especies de las cepas aisladas, se presentan en la figura 1.

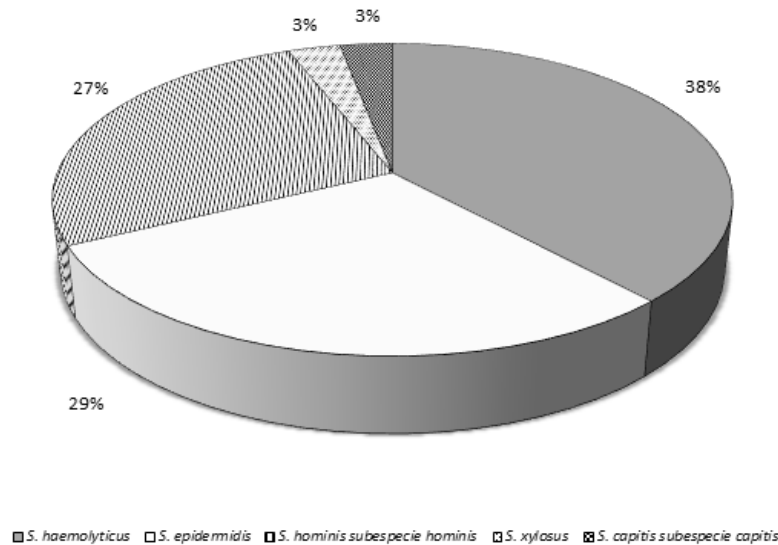


Figura 1. Frecuencia de aislamiento de las distintas especies de *Staphylococcus* coagulasa negativa (n=34)

El 100% de las cepas presentó resistencia a oxacilina (Tabla 2) y mostró la presencia del gen *mecA* (Figura 2).

Los servicios médicos donde se encontró cepas resistentes a oxacilina fueron en orden de frecuencia: Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA), emergencia pediátrica, neonatología, triaje de pediatría, medicina interna y observación de adultos (Figura 3).

Todas las cepas de *S. haemolyticus*, *S. capitis* y *S. xylosus* fueron resistentes a eritromicina (100%), seguido de *S. epidermidis* con un 80% y *S. hominis* con un 77,78% del total de cepas (Tabla 2).

En relación a los genes determinantes de resistencia a eritromicina, en 7 cepas se detectó el gen *msrA*; mientras que la frecuencia de los genes *erm* fue la siguiente: 12 cepas con el gen *ermA*, 14 cepas con el gen *ermC*; mientras que no se identificaron cepas con el gen *ermB* (Figuras 4 y 8).

La distribución de los genes de resistencia a eritromicina *msrA*, *ermA* y *ermC* en los diferentes servicios de procedencia del paciente se presentan en las figuras 5 a la 7, respectivamente.

La resistencia a gentamicina se presentó en un 50% de las cepas de *S. epidermidis*,

38,46% de *S. haemolyticus*, 33,33% para *S. hominis* y las 2 cepas de *S. capitis* y *S. xylosus* también fueron resistentes (Tabla 2). En 61,75% de las cepas aisladas se identificó el gen *aac(6')/aph(2'')* (Figuras 8 y 9).

La distribución por frecuencia de las cepas resistentes a gentamicina según el servicio de atención al paciente fue la siguiente: UCIA, neonatología, observación de adultos y unidad de cirugía cardiovascular.

La tabla 3 resume la información de las cepas de SCN aisladas por especie, servicio médico de atención al paciente y gen de resistencia antimicrobiana detectado.

Al hacer el análisis estadístico los resultados fueron no significativos ($p > 0,05$) para el servicio médico y el gen *aac(6')/aph(2'')*, así como también para los diferentes servicios y genes *ermA* y *ermC*; sin embargo, resultó significativo ($p < 0,05$) para la asociación entre el servicio de atención al paciente y el gen *msrA* determinante de la resistencia a eritromicina.

Para los genes *mecA* y *ermB* no se pudo calcular el estadístico chi-cuadrado porque la variable es una constante ya que todas las cepas se mostraron positivas para el gen *mecA* y, negativas para el gen *ermB*.

Antibiótico	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. xylosus</i>	<i>S. capitis</i>
Penicilina	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Oxacilina	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Amikacina	0	0	0	0	100,00
Gentamicina	38,46	50,00	33,33	100,00	100,00
Rifampicina	7,69	30,00	33,33	0	0
Ciprofloxacina	76,92	40,00	33,33	100,00	100,00
Levofloxacina	69,23	40,00	33,33	100,00	100,00
Moxifloxacina	53,85	20,00	0	100,00	100,00
Trimetoprim/ sulfametoxazol	69,23	90,00	66,67	0	0
Cindamicina	69,23	60,00	66,67	100,00	100,00
Eritromicina	100,00	80,00	77,78	100,00	100,00
Nitrofurantoina	0	0	22,22	100,00	0
Linezolid	0	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0
Teicoplanina	0	0	0	0	0
Tetraciclina	38,46	30,00	22,22	0	0
Tigeciclina	0	0	0	0	0

Tabla 2. Porcentaje de resistencia antimicrobiana según especie de SCN (n=34)

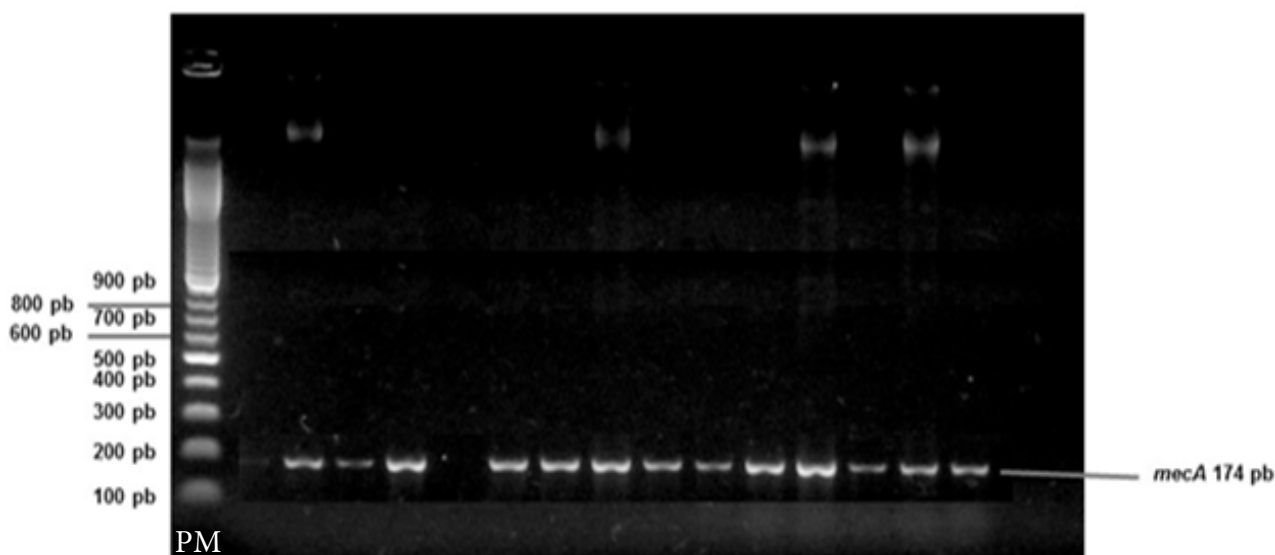


Figura 2. Resultados de PCR del gen *mecA* (174 pb). Los carriles muestran una banda que corresponde a la amplificación del gen *mecA* (PM: marcador de peso molecular).

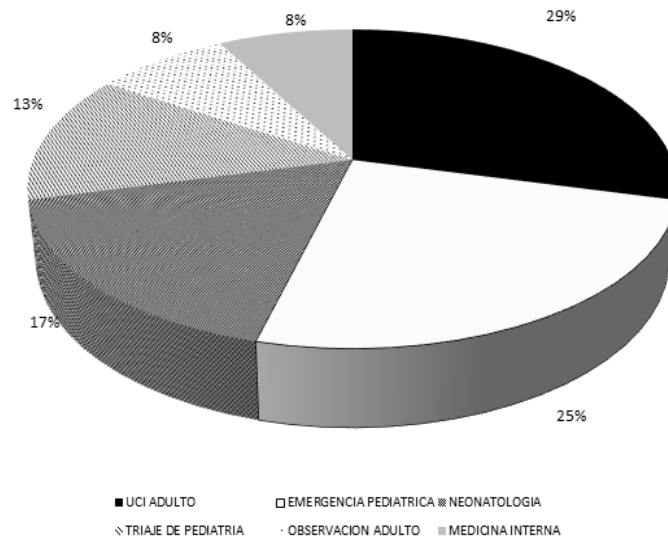


Figura 3. Principales servicios médicos donde se encontraron cepas de SCN portadoras del gen *mecA* (n=34)

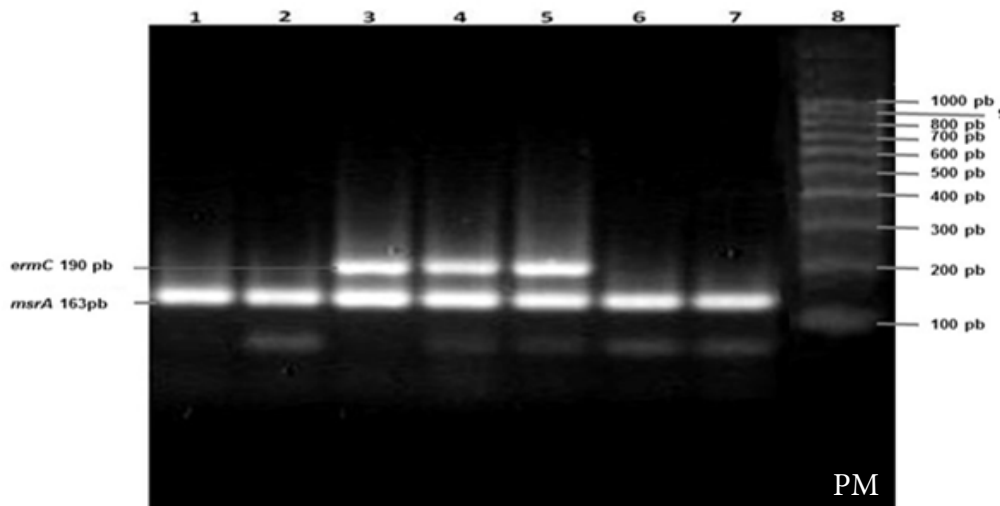


Figura 4. Resultados de PCR del gen *msaA* (163 pb) y el gen *ermC* (190 pb). Los carriles muestran dos bandas que corresponden a la amplificación del gen *msaA* y el gen *ermC* (PM: marcador de peso molecular).

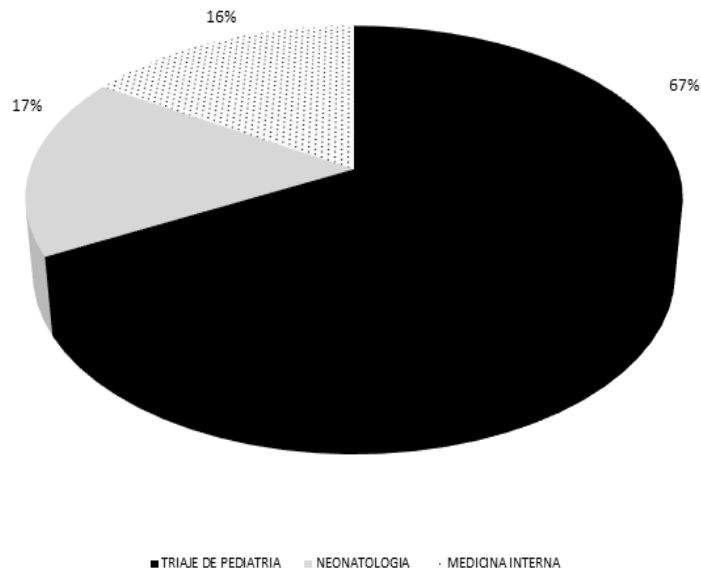


Figura 5. Principales servicios médicos donde se encontraron cepas de SCN portadoras del gen *msrA* (n=34)

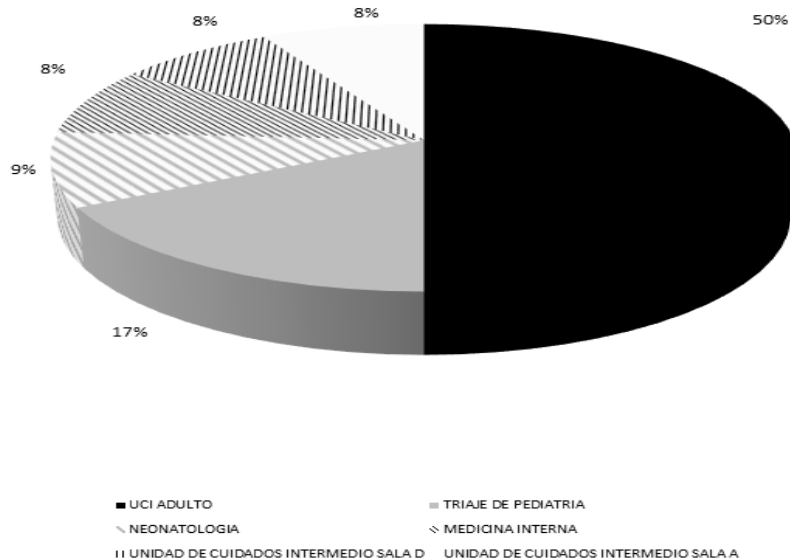


Figura 6. Principales servicios médicos donde se encontraron cepas de SCN portadoras del gen *ermA* (n=34)

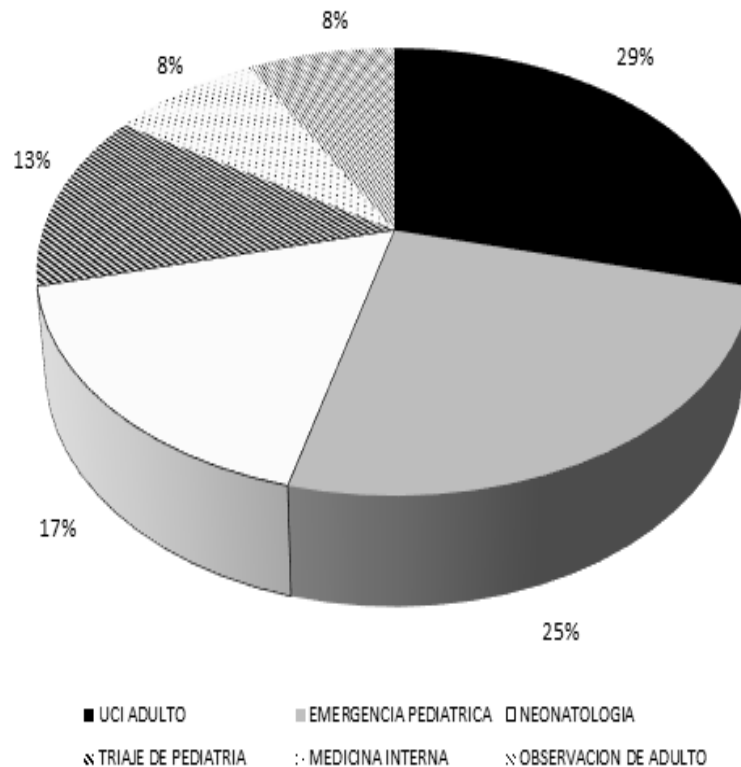


Figura 7. Principales servicios médicos donde se encontraron cepas de SCN portadoras del gen *ermC* (n=34)

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta investigación sustentan los reportes de varios autores, según los cuales, dentro de las especies de SCN aislados de hemocultivos, las más frecuentes son: *S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. haemolyticus* (9-13).

Bouchami y cols (14) muestran observaciones similares a las presentadas en este trabajo. Estos investigadores identificaron genes de resistencia a los antibióticos mediante PCR, a 45 cepas de SCN resistentes a meticilina; siendo *S. epidermidis* la especie más frecuente (75,6%), seguida de *S. haemolyticus* (22,2%) y *S. hominis* (2,2%).

La resistencia a oxacilina en las cepas de SCN aisladas en esta investigación se corresponde en gran parte a la referida por Rigatti y cols (15), quienes indican un 90% de cepas portadoras de *mecA*; pero supera la reportada por Acevedo y cols (16) que

manifiestan un 56,7% de cepas *mecA* positivas en SCN. Dicho autor expresa que tal diferencia en la detección molecular de la resistencia a meticilina se debe a la presencia de nuevos homólogos del gen *mecA*, que contienen variantes de la secuencia de ADN y que no son detectables por los métodos moleculares descritos con anterioridad (16).

Los resultados moleculares de la detección de resistencia a meticilina tuvieron 100% de concordancia con los obtenidos mediante el método fenotípico empleado en esta investigación (VITEK®); observaciones similares a las presentadas por Acevedo y cols (16), aunque el método fenotípico empleado fue diferente.

La resistencia a los antimicrobianos entre los estafilococos es un problema creciente. Esto ha llevado a un renovado interés en el uso de macrólidos-lincosamidas-estreptogramina B (MLS_B antibióticos) para tratar infecciones por

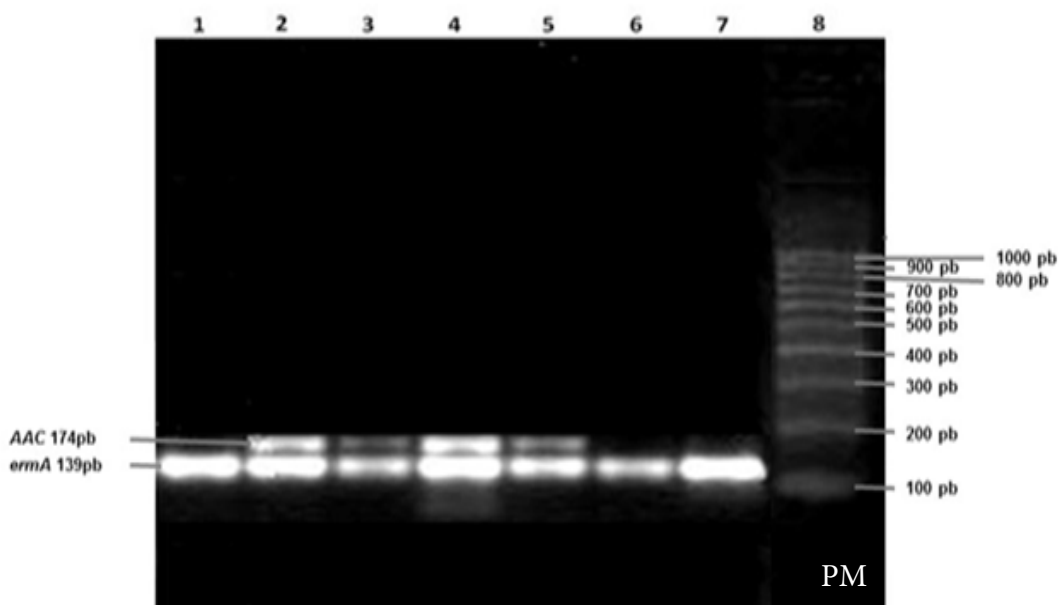


Figura 8. Resultados de PCR del gen *ermA* (139 pb) y el gen *aac(6')/aph(2'')* (174 pb). Los carriles muestran 2 bandas que corresponden a la amplificación del gen *ermA* y el gen *aac(6')/aph(2'')* (PM: marcador de peso molecular).

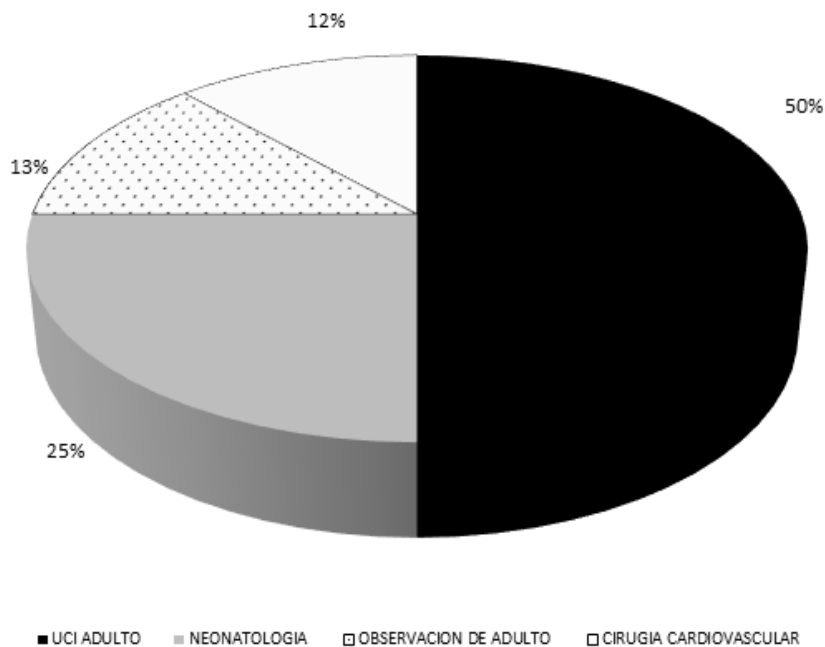


Figura 9. Principales servicios médicos donde se encontraron cepas de SCN portadoras del gen *aac(6')/aph(2'')* (n=34).

Intensivos, concuerda con el señalamiento de Sabatier y cols (26) de un riesgo 7,4 veces superior para los pacientes ingresados en tales servicios de desarrollar bacteriemia nosocomial, en comparación con los pacientes admitidos en otras áreas hospitalarias.

Los otros servicios donde se encontró cepas portadoras de estos genes de resistencia resultan ser aquellos donde se llevan a cabo procedimientos invasivos que permiten salvar la vida del paciente en algunos casos; pero que predisponen o se relacionan con la presencia de infecciones hospitalarias. De igual modo, en estos servicios se administran tratamientos con antimicrobianos de amplio espectro y medicamentos supresores del sistema inmunológico como los utilizados en la terapias de cáncer (que facilitan la aparición de enfermedades que comprometen la inmunidad del hospedero), además del empleo de técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento; todo esto predispone la aparición de cepas con resistencia a los antimicrobianos (26).

Acorde con los resultados expresados por Paz y cols (27) el mayor número de hemocultivos positivos se obtuvo de los pacientes reclusos en la UCI, siendo los SCN, los microorganismos más frecuentemente aislados. Por otra parte, de los 4 genes identificados en las cepas de SCN estudiadas, 3 se encontraron en mayor porcentaje en pacientes de UCI, lo que permite afirmar que los microorganismos que portan estos genes son los responsables en gran medida de las infecciones del torrente sanguíneo causando una significativa morbilidad y mortalidad entre los pacientes incluidos en el estudio.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el gen *msrA* y los servicios médicos (triage de pediatría, medicina interna, neonatología), lo cual puede obedecer a que normalmente, las cepas resistentes a los antibióticos son aisladas principalmente del ambiente hospitalario y dentro de éste, de la UCI, lo que es comprensible, ya que entre los factores de riesgo que se estiman pueden tener influencia en ese fenómeno, se encuentran: la duración de la hospitalización y la estancia en la UCI, la presencia de una enfermedad de base severa y la gravedad del paciente, el uso prolongado de terapia antimicrobiana y procedimientos invasivos.

Staphylococcus. La resistencia a macrólidos se describió por primera vez como problema clínico con *S. aureus* a mediados de los años cincuenta, poco después del desarrollo de la eritromicina. Desde entonces, la resistencia de los estafilococos (*S. aureus* y coagulasa negativos) oscila del 1 al 25% o más, especialmente en cepas resistentes a meticilina. (17,18).

Los resultados obtenidos con respecto a la resistencia a eritromicina en esta investigación concuerdan en gran parte con los de Coutinho y cols (19), quienes investigaron la expresión de resistencia MLS_B y la frecuencia de los genes *erm*, encontrando una prevalencia de los genes *ermA*, *ermB* y *ermC* del 29,6%; 17,1% y 0,66%, respectivamente. Este estudio presenta similitud con esta investigación con respecto al gen *ermA* cuyo porcentaje es similar (35%) más difiere en la frecuencia de los genes *ermB* y *ermC* ya que en esta investigación, el gen *ermC* se detectó en el 42% de las cepas; mientras que el gen *ermB* no fue identificado.

Este trabajo ofrece resultados similares a los informados por Brzywczy y cols (20) en cepas SCN resistentes a gentamicina, en las cuales el gen mayormente identificado fue *aac(6)/aph(2)*, siendo el más frecuente tanto en *S. epidermidis* como en *S. haemolyticus*. De igual manera, Klingenberg y cols (21) reportan 69,4% de cepas portadoras de este gen, lo que concuerda con el 61,75% obtenido en esta investigación. Por su parte, Muñoz y cols (22) en Colombia, expresan un 87% de cepas de *S. epidermidis* resistentes a gentamicina portadoras del gen *aac(6)/aph(2)*, de éstas, 42 (73,4%) cepas provenían de hemocultivos.

La elevada resistencia a oxacilina en cepas de SCN constituye un hallazgo documentado previamente por Laspina y cols (23) y Ayala y cols (10). La resistencia a otras drogas de elección para estos microorganismos, como eritromicina y gentamicina, es también alta en relación a otros estudios (23-25). Afortunadamente, la resistencia a vancomicina en estafilococos no constituye aún un problema en esta institución, lo cual está en concordancia con lo reportado por otros autores en países suramericanos (25).

El hallazgo de un mayor porcentaje de hemocultivos positivos provenientes de pacientes reclusos en las Unidades de Cuidados

A pesar que la resistencia bacteriana no es considerada como un factor de virulencia propiamente dicho, es una característica emergente y preocupante, especialmente en *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*. Se ha visto que, en general, las cepas que poseen gen *mecA* producen biopelícula en mayor cantidad; sin embargo, este aspecto no fue abordado en este estudio. En una investigación realizada por Fariña y cols (28) se reveló que el 83% de las cepas de *S. epidermidis* fueron *mecA* positivas resultando productores de biopelícula. Este hecho complica el tratamiento por la mayor dificultad en erradicar una infección crónica asociada a la producción de biopelícula; más aún en el paciente con dispositivos protésicos y catéteres en cuya intimidad, los microorganismos se agregan y forman macrocolonias que crecen protegidas de la acción de antimicrobianos, anticuerpos, y del resto de los mecanismos de defensa del hospedero.

La detección temprana y el tratamiento oportuno con terapia antimicrobiana empírica son fundamentales en el paciente con sospecha de bacteriemia. El inicio de la terapia antimicrobiana es casi siempre empírico y requiere el conocimiento de los patógenos más frecuentes y sus patrones de susceptibilidad usuales. El no conocer la situación real de la población lleva a un manejo inadecuado de esquemas antimicrobianos que favorecen la selección de microorganismos resistentes. Se ha reportado que el uso inadecuado de antibióticos en el tratamiento de la bacteriemia nosocomial alcanza proporciones tan elevadas como 22 a 64% (13).

En tal sentido, los resultados obtenidos en este estudio juegan un papel importante en la determinación de políticas locales de control y restricción de antibióticos. Tales políticas deben restringir el uso de antibióticos y su disponibilidad en la farmacia a nivel institucional; de igual manera, deben ser útiles en la estandarización de la terapia combinada en el tratamiento empírico de pacientes, como se ha seguido en otras instituciones en donde han obtenido excelentes resultados (29).

Es pertinente conocer la epidemiología de los SCN en el hospital para apoyar al clínico a seleccionar los esquemas antimicrobianos empíricos con base en la situación actual de

los patógenos más frecuentes y sus perfiles de susceptibilidad. Este estudio hace un llamado a la selección adecuada de los antibióticos para impactar directamente en la morbimortalidad de pacientes con bacteriemia y, de forma secundaria, disminuir las tasas de resistencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Palavecino R. Métodos recomendados para el estudio de susceptibilidad en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus saprophyticus*: Nuevos puntos de corte e interpretación de resultados. Rev. Chil. Infectol. 2002;19(2):716-1018.
2. Natoli S, Fontana C, Favaro M, Bergamini A, Testore, G, Minelli S. et al. Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. BMC Infectious Diseases. 2009;9:83.
3. Maleyguá D, Velazco E. Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus coagulasa negativa* aisladas de una unidad de alto riesgo neonatal Kasmera 2008;36(1):7-16.
4. Predari S. 2007. Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente. Rev. Argent. Microbiol. 39(1): 45-59.
5. Woodford N, Livermore D. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. J Infect 2009;59(1):S4-16.
6. Chang D, Arias J, Arroyo G, Cavenago A, Cavenago E, Málaga G. Perfil de resistencia de las bacterias aisladas de hemocultivos en un Hospital General. Rev Soc Peru Med Interna 2008;21(2):62-65.
7. Sandra L, Paz A, Piña E. Enterobacterias productoras de β - lactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en un Hospital Universitario de Venezuela. Kasmera 2007;35(1):15-25.
8. Martineau F, Picard F, Lansac N, Menard C, Roy P, Ouellette M. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob

9. Agents Chemother. 2000;44(2):231-238. Montúfar F, Madrid C, Villa J, Díaz L, Vélez J, Vega J. et al. Bacteremia por *Staphylococcus* coagulasa negativo con concentración inhibitoria mínima para vancomicina ≥ 2 . Infectio 2016;20(1):3-8.
10. Ayala J, Alemán M, Guajardo C, Rivera N. Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana. Tendencia a través de dos décadas de seguimiento. Avances 2011;23(8):4-11.
11. Diekema D, Pfaller M, Schmitz F, Smayevsky J, Bell J, Jones R. et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY. Clin Infect Dis 2001;32 Suppl 2:114-132.
12. Ramírez A, Moreno L, Núñez M, Cebada R, Aguirre C. Frecuencia y perfil de susceptibilidad de los aislamientos obtenidos a partir de hemocultivos en un centro hospitalario de tercer nivel. An Med Mex 2015;60(4):255-260.
13. Sifuentes J, Guerrero M, Ponce de León A, Guerrero M. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Gac Méd Méx 2001;137(3):191-202.
14. Bouchami O, Anhour W, Mekni M, Rolo J, Hassen B. Antibiotic resistance and molecular characterization of clinical isolates of methicillin resistant coagulase negative *Staphylococci* isolates from bacteremic patients in oncohematology. Folia Microbiol (Praha) 2011;56(2):122-130.
15. Rigatti F, Tizotti M, Hörner R, Dominguez V, Martini R., Mayer L. et al. Oxacillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci* bacteremia at a teaching hospital in Santa Maria, State of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop.2010;43(6):686-690.
16. Acevedo M, Guillén F, Fariña N, Aquino R. PCR múltiple para la detección simultánea de los genes *mecA* y *pvl* en *Staphylococcus* spp. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2012;10(1):5-13.
17. Lewis M, Gales A, Sader H, Pfaller M, Jones R. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated for Latin 60 American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2000;37:63-74.
18. Almaraz R, Cabedo C, Rodilla F, Ferrer C. Nuevos macrólidos ¿superan a eritromicina? Farm Hosp 1995; 19(5):259-265.
19. Coutinho L, Paiva R, Reiter K, Paris F, Barth A, Machado A. Distribution of *erm* genes and low prevalence of inducible resistance to clindamycin among staphylococci isolates. Braz J Infect Dis 2010;14(6):564-568.
20. Brzychczy M, Borszewska M, Gulczynska E, Wojkowska J, Sulik M, Grzebyk M. et al. Prevalencia de la resistencia a los antibióticos en *Staphylococcus* coagulasa negativa resistente a múltiples fármacos aislados de infección en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2013;12:41.
21. Klingenberg C, Sundsfjord A, Ronnestad A, Mikalsen J, Gaustad P, Flaegstad T. Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia a los aminoglucósidos en aislamientos de estafilococos coagulasa negativos de hemocultivos de una unidad de cuidados intensivos neonatales J Antimicrob Chemother 2004;12:889-896.
22. Muñoz L, Pinilla G, Ruiz-Parra A, Cifuentes Y, Gallego E. Determinación del gen *aac(6')-aph(2'')* asociado con resistencia a aminoglucósidos en cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativa en una unidad neonatal en Bogotá. Rev. Fac. Med. 2009;57(4):326-333.
23. Laspina F, Samudio M, Sosa S, Centurión M, Apud E, Espinola C. Perfil de resistencia de *Staphylococcus* spp. aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Mem Inst Investig Ciencia Salud 2008;4(2):18-24.
24. Alam M, Pillai P, Kapur P, Pillai K. Resistant patterns of bacteria isolated from blood stream infections at a university hospital in Delhi". J Pharm Bioallied Sci 2011;3(4):525-530.

25. Jordá L, Casellas J, Gales A, Tomé G, Sader H, Lanza A. Survey of bloodstream infection isolates: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Infectol* 2007;8(3):11-17.
26. Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009;33(7):336-345.
27. Paz A, Fuenmayor A, Sandra L, Piña E, López M, Navarro P. Incidencia de microorganismos en hemocultivos procesados en un hospital del estado Zulia y su resistencia a los agentes antimicrobianos. *Kasmera* 2015;43(1):16-33.
28. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R. et al. *Staphylococcus* coagulasa-negativa clínicamente significativos. Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev Chilena Infectol* 2013;30(5):480-488.
29. Cornejo P, Velásquez C, Díaz A, Volkow P. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Pública de México* 2005;47(4):288-293.