



## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

# Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de $\beta$ -lactamasas y resistente a la meticilina

Phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains that produce  $\beta$ -lactamases and are resistant to methicillin

Caracterização fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* produtoras de  $\beta$ -lactamasas e resistentes à meticilina

Yaline Sánchez<sup>1\*</sup>, Eliana Ximena Urbano<sup>1</sup>, Fernando José González<sup>2</sup>, Atilio Junior Ferrebuz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

<sup>2</sup> Hospital Regional de Duitama, Duitama, Colombia; Grupo de Investigación del programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

\*Correspondencia: Dirección: Carrera 2 Este N° 64-169 Tunja, Colombia.

Teléfono: 745-0000, extensión: 4402.

Correo electrónico: ysanchez@uniboyaca.edu.co

Fecha de recibo: 17-01-2017

Fecha de aceptación: 12-09-2017

### Citar este artículo así:

Sánchez Y, Urbano EX, González FJ, Ferrebuz AJ. Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de betalactamasas y resistentes a la meticilina. 2018;5(1):125-143. doi: 10.24267/23897325.302



## RESUMEN

**Introducción.** *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es una bacteria Gram positiva que hace parte de la microbiota normal y es causa importante de infecciones de origen hospitalario o adquiridas en la comunidad.

**Objetivo.** Caracterizar fenotípicamente los aislamientos de cepas de *S. aureus* productoras de  $\beta$ -lactamasas y resistentes a la meticilina (SARM), aisladas en infecciones asociadas con la atención en salud en un centro hospitalario de tercer nivel.

**Métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, que incluyó 141 cepas aisladas de 1.761 muestras clínicas que presentaban crecimiento bacteriano, en una institución de salud de II nivel de complejidad de Duitama (Boyacá). En la identificación bacteriana y en las pruebas de sensibilidad, se utilizó el método automatizado Phoenix 100™ Becton Dickinson (BD). Los fenotipos de resistencia por  $\beta$ -lactamasas y a la meticilina se confirmaron siguiendo la metodología del Clinical and Laboratory Standards Institute del 2017.

**Resultados.** De 1.761 muestras clínicas que presentaron crecimiento bacteriano, se obtuvieron 141 cepas de *S. aureus*, de las cuales 40 presentaron el fenotipo de resistencia por betalactamasas y 19 fueron resistentes a meticilina.

**Conclusión.** Se revela una importante prevalencia de fenotipos de resistencia circulantes en Duitama (Boyacá), con mayor prevalencia de producción de betalactamasas y menor prevalencia del fenotipo resistente a meticilina (SARM). Esto corrobora que a nivel regional y en el municipio de Duitama, *S. aureus* es una importante causa de infección y constituye un problema de salud pública, el cual debe continuar siendo objeto de futuras investigaciones.

**Palabras clave.** *Staphylococcus aureus*, infecciones estafilocócicas, sensibilidad, betalactamasas, meticilina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a Gram positive bacteria that is part of the normal flora and a major cause of infections related to medical care and associated with the community.

**Objective:** To characterize phenotypically the resistance of *S. aureus* with  $\beta$ -lactamases resistance and methicillin-resistant strains isolated in infections associated with health care in a tertiary hospital center.

**Materials and methods:** An observational, descriptive cross-sectional study was carried out by analysis of 141 *S. aureus* isolates obtained from a III level health institution of Duitama (Boyacá). Bacterial identification and sensitivity tests were determined by the automated method Phoenix 100™ Becton Dickinson (BD). The phenotypes of resistance to  $\beta$ -lactamases or methicillin were confirmed following the 2017 methodology of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

**Results:** One hundred and forty-one *S. aureus* cultures were collected, of these 40 strains were determined with the resistance phenotype type  $\beta$ -lactamases extended spectrum and 19 resistant to methicillin (MRSA).

**Conclusions:** High prevalence of circulating resistance phenotypes is revealed in Duitama, with a higher prevalence of  $\beta$ -lactamases and a lower prevalence of the methicillin-resistant *S. aureus* phenotype (MRSA), that in the region and in the municipality Duitama is an important cause of infection and constitutes a public health problem, which should continue to be the subject of future research.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, staphylococcal infections, susceptibility, betalactamases, methicillin

## RESUMO

**Introdução.** *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é uma bactéria Gram-positiva que faz parte da microbiota normal e é uma causa importante de infecções de origem hospitalar ou adquiridas na comunidade.

**Objetivo.** Caracterizar fenotipicamente isolados de cepas de *S. aureus* produtoras de  $\beta$ -lactamases e resistentes à meticilina (MRSA), isolados em infecções relacionadas à assistência à saúde em um centro hospitalar de terceiro nível.

**Materiais e métodos.** Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal, que incluiu 141 cepas isoladas de 1.761 amostras clínicas que evidenciaram crescimento bacteriano, em uma instituição de saúde do nível II de complexidade de Duitama (Boyacá). Na identificação bacteriana e nos testes de sensibilidade, foi utilizado o método automatizado Phoenix 100™ Becton Dickinson (BD). Os fenótipos de resistência para  $\beta$ -lactamases e meticilina foram confirmados seguindo a metodologia do Clinical and Laboratory Standards Institute de 2017.

**Resultados.** Das 1.761 amostras clínicas que apresentaram crescimento bacteriano, foram obtidas 141 cepas de *S. aureus*, das quais 40 tiveram o fenótipo de resistência às beta-lactamases e 19 resistiram à meticilina.

**Conclusão.** Foi revelada uma importante prevalência de fenótipos de resistência circulante em Duitama (Boyacá), com maior prevalência de produção de beta-lactamases e menor prevalência do fenótipo resistente à meticilina (MRSA). Isso corrobora que, ao nível regional e no município de Duitama, *S. aureus* é uma importante causa de infecção e constitui um problema de saúde pública, que deve continuar sendo objeto de pesquisas futuras.

**Palavras-chave.** *Staphylococcus aureus*, infecções estafilocócicas, sensibilidade, beta-lactamases, meticilina

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es un importante agente patógeno humano que causa infecciones intrahospitalarias o adquiridas en la comunidad, desde infecciones en piel y tejidos blandos, hasta osteomielitis, neumonía, bacteriemia e infecciones asociadas con dispositivos médicos (1) posee características particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos. La diseminación de la resistencia antimicrobiana entre cepas de *S. aureus* es de gran importancia en salud pública, pues este microorganismo ha desarrollado rápidamente resistencia a los antibióticos introducidos para uso clínico como lo es la meticilina (2).

La introducción de la penicilina a principios de los años 40 para tratar infecciones causadas por *S. aureus*, contrarrestó en gran medida las enfermedades ocasionadas por este agente patógeno. Sin embargo, un año después de su utilización, ya se reportaban cepas resistentes a la penicilina. Esta resistencia estaría mediada por la producción de  $\beta$ -lactamasas, por inducción de una penicilinas plasmídica que inactiva la penicilina G, las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas (2,3). En Europa, en la década de los 60, se reportó un nuevo mecanismo de resistencia a la meticilina desarrollado por *S. aureus* y mediado por el gen *mecA*; este microorganismo se denominó *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) (4).

Cinco décadas después de su primer reporte, continúa siendo un agente patógeno clínicamente importante a nivel mundial, como principal causa de infecciones intrahospitalarias o adquiridas en la comunidad (3,5,6). Hoy en día, ha alcanzado proporciones epidémicas en algunos países, lo que, junto a la reciente aparición de clones de SARM adquiridos en la comunidad (SARM-AC), ha tenido un impacto importante en los sistemas de salud (7-9). Se cree que, aproximadamente, el 20 % de los adultos sanos son portadores de *S. aureus*, otro 30 % lo portan de manera intermitente y el 50 % no son portadores; la colonización por esta bacteria predomina en pacientes inmunocomprometidos (10). Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estiman que, en el 2011, en los Estados Unidos ocurrieron 80.461 infecciones invasivas por SARM y 11.285 muertes (11) and the treatment approach is complicated by the presence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

La resistencia a la meticilina en cepas de *S. aureus* varía de 0,3 a 80 % en Europa, de 0 a 100 % en el África, de 0 a 92 % en el Mediterráneo oriental, de 2 a 81 % en el sureste asiático, de 4 a 84 % en el Pacífico occidental, de 30 a 80 % en la India. y de 2,4 a 90 % en América (3). En los países industrializados, como Canadá y el Reino Unido, las tasas generales de infección por SARM se han estabilizado en los últimos 20 años, aproximadamente, en gran parte debido a mejoras en los

procedimientos de control de infecciones (12). En Suramérica, el primer brote epidémico fue descrito en dos prisiones de Uruguay en 2003; posteriormente, se han descrito casos en Argentina, Paraguay, Chile, Ecuador, Colombia, Venezuela y Brasil (13). En Colombia, para el 2010, la prevalencia de SARM superaba el 7,2 % en las unidades de cuidados intensivos y, el 60 %, en niños en edad escolar (3,14)

El objetivo del presente estudio fue caracterizar fenotípicamente las cepas de *S. aureus* con resistencia por  $\beta$ -lactamasas y de las resistentes a la meticilina, aisladas en las infecciones asociadas con la atención en salud.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, en el cual se caracterizaron fenotípicamente las cepas resistentes de *S. aureus* aisladas de infecciones asociadas con la atención en salud.

Esta investigación hace parte de un macroproyecto de investigación desarrollado en el programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Boyacá, cuyo propósito es establecer la prevalencia de los fenotipos de resistencia en el departamento.

Se incluyeron todas las cepas de *S. aureus* aisladas a partir de los cultivos clínicos que presentaron

un fenotipo de resistencia por betalactamasas o a la meticilina (SARM), obtenidos de pacientes ambulatorios, del servicio de urgencias, de salas de hospitalización y de la unidad de cuidados intensivos, de febrero a octubre de 2017. Se codificaron según el tipo de muestra y el servicio hospitalario de procedencia; no se tuvieron en cuenta las historias clínicas ni la información clínica de los pacientes, debido a que el interés era caracterizar la resistencia y no era establecer asociaciones de ningún tipo.

Las muestras fueron aisladas e identificadas en el mismo centro hospitalario, donde se hicieron las pruebas iniciales de sensibilidad. Posteriormente, las muestras se enviaron al laboratorio de la Universidad de Boyacá en medio de transporte de Amies, con carbón activado, según el protocolo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Una vez en el Laboratorio de Epidemiología Molecular, las cepas se recuperaron en medios convencionales y se reconfirmó su identidad mediante el sistema de identificación para bacterias Gram positivas, BBL Crystal GP ID™ (Becton-Dickinson), con el fin de establecer la concordancia con la identificación inicial y poder determinar los fenotipos de resistencia. Las cepas se conservaron en caldo BHI (Brain Heart Infusion) más glicerol, a -80 °C.

## Aislamiento de cepas bacterianas

El aislamiento microbiológico inicial (método automatizado) consistió en la siembra por agotamiento en agar sangre y agar MacConkey™ (Microgen Ltda.). Las muestras se incubaron durante 24 horas en una atmósfera de CO<sub>2</sub> del 5 al 10 % a 35 °C, para la identificación inicial.

Se confirmó la presencia de colonias de *S. aureus* por beta-hemólisis en el agar sangre, falta de crecimiento en el agar MacConkey, presencia de racimos de cocos Gram positivos en la tinción de Gram, y la prueba de catalasa que es la enzima que degrada el peróxido de hidrógeno y protege al microorganismo contra la fagocitosis (15). Para su procesamiento, se colocó una gota de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sobre un portaobjetos y luego se transfirió una porción de la colonia para su emulsión. Estas colonias fueron tomadas de agar nutritivo, pues, si se hace la prueba a partir de un medio con sangre, se pueden presentar interferencias ya que los eritrocitos tienen actividad de catalasas (16) en primera instancia, en cuanto a sus requerimientos atmosféricos. Así tenemos los cocos Gram positivos anaerobios estrictos constituidos por los géneros *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*, los cuales serán estudiados en el capítulo referido a bacterias anaerobias. Por otro lado tenemos los cocos Gram positivos aerobios y anaerobios facultativos que están constituidos por la familia *Micrococaceae* (géneros

*Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Planococcus* y *Stomacoccus*. Por último, se hizo la prueba de la coagulasa, en la cual se emulsionaron varias colonias en tubos con 0,5 ml de plasma de conejo de coagulasa BBL™ con citrato y se incubaron a 35 °C; la formación del coágulo se leyó a las cuatro horas.

## Identificación y sensibilidad bacteriana

Tanto la confirmación de género y la identificación de especie de las cepas, como su sensibilidad a diversos antimicrobianos, se llevaron a cabo con el sistema automatizado Phoenix 100™ (Becton-Dickinson), el cual es un método de microdilución que utiliza caldo de cultivo. Se empleó el panel PMIC/ID 89, para la identificación de Gram positivos. El inóculo se preparó en caldo BD Phoenix ID™ y se ajustó a la escala 0,5 del estándar McFarlan, utilizando el nefelómetro PhoenixSpec™ (BD).

Posteriormente, se adicionaron 25 µl de la suspensión bacteriana al Phoenix AST broth SP100™, con suplemento de una gota del indicador Phoenix AST-S™ (indicador de óxido-reducción basado en el azul de alamar) para detectar el crecimiento del microorganismo en presencia del antibiótico.

Los resultados de sensibilidad y resistencia fueron interpretados por el sistema de expertos de Phoenix (BDXpert) y el software empleado fue la versión 1.06. Se evaluaron 11 antibióticos:

penicilina G, oxacilina, gentamicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, dap-tomicina, eritromicina, nitrofurantoína, linezolid y vancomicina. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de forma individual para cada una de las combinaciones de microorganismo y antibiótico, siguiendo las recomendaciones del CLSI M100 del 2017. Como control interno para validar las pruebas de identificación y de sensibilidad antimicrobiana, se utilizó la cepa de referencia de *S. aureus*, ATCC 29213.

### **Resistencia por betalactamasas**

Se confirmó utilizando el método de difusión en disco en agar Müller-Hinton, siguiendo las recomendaciones del CLSI M100 del 2017. Se empleó un disco de penicilina de 10 unidades y se consideraron resistentes las cepas con un halo de 28 mm o menos. Cuando el halo de inhibición era de 29 mm o más (sensible), se confirmaba que las cepas eran realmente sensibles a las penicilinas; para ello, se usó la prueba de nitrocefín utilizando las colonias que habían crecido en el borde del halo de inhibición de la penicilina, ya que en estas colonias la producción de penicilinas ha sido inducida por la incubación previa en presencia de este antimicrobiano (17,18).

### **Resistencia a meticilina, mediada por el gen *mecA***

Se basa en la determinación de la sensibilidad antimicrobiana a la oxacilina, la cual se clasifica como: sensible, de sensibilidad intermedia o resistente. Se confirmó utilizando un disco de cefoxitina de 30  $\mu\text{g}$  mediante el método de difusión en disco en agar Müller-Hinton, siguiendo las recomendaciones del CLSI del 2017. Un halo menor de 24 mm indicaría la presencia del gen *mecA*.

Se utilizaron cepas ATCC para el control: como control positivo, la cepa *S. aureus* ATCC43300 y, como control negativo, la cepa *S. aureus* ATCC 29213.

Se hizo el análisis descriptivo determinando las frecuencias absolutas y relativas, utilizando el software SPSS™, versión 21.

El estudio se clasificó como una investigación sin riesgo, de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Boyacá. Se manejó información codificada y solo se dio acceso a los datos sobre la muestra y el servicio.

## RESULTADOS

En el laboratorio clínico del centro hospitalario, se procesaron 4.537 cultivos durante el tiempo de muestreo, de los cuales 1.761 presentaron crecimiento bacteriano; de estos, 141 fueron identificados como positivos para *S. aureus*.

Según el servicio del hospital de donde procedía la infección, se determinó que 21 casos (52,5 %) eran de la consulta de urgencias; 8 (20 %), de las salas de hospitalización; 4 (10 %), de los quirófanos; 3 (7,5 %), de las salas de observación; 3 (7,5 %), de la unidad de cuidados intensivos de adultos, y 1 (2,5 %), de consulta externa. La mayor cantidad de cultivos solicitados (29; 72,5 %) fueron de muestras varias (heridas, úlceras, seno, pene, miembros inferiores, dedo, mano, cordón umbilical y fístula anorrectal), seguidos de los hemocultivos (10; 25,0 %) y, por último, los de orina (1; 2,5 %).

De los 141 aislamientos confirmados como *S. aureus*, 40 cepas mostraron el fenotipo de resistencia por betalactamasas, en todas ellas, con confirmación mediante el disco de nitrocefina y la prueba de sensibilidad antimicrobiana con el sistema automatizado. Hubo resistencia a la oxacilina en 19 aislamientos (47,5 %), mediada por el gen *mecA*, lo que se confirmó con el correspondiente disco de cefoxitina (tabla 1).

**Tabla 1.** Perfil de resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus*

Antibiótico	Puntos de corte	R %	I %	S %
Penicilina G	S≤0,125; R≥0,25	100	0	0
Oxacilina	S≤2; R≥4	47	0	52
Gentamicina	S≤4; R≥16	0	0	100
Rifampicina	S≤1; R≥4	0	0	100
Trimetoprim-sulfametoxazol	S≤2; R≥4	2	0	97
Clindamicina	S≤0,5; R≥4	5	2,5	92,5
Daptomicina	S≤1	0	0	100
Eritromicina	S≤0,5; R≥8	15	0	85
Nitrofurantoína	S≤32; R≥128	0	0	100
Linezolid	S≤4; R≥8	0	0	100
Vancomicina	S≤2; R≥16	0	0	100

S: sensible; R: resistente; I: intermedio.

Generalmente, las cepas de *S. aureus* suelen ser resistentes a todos los betalactámicos (penicilina, oxacilina y cefalosporinas) y sensibles a los otros antimicrobianos (19). Esta característica es útil para distinguir las cepas bacterianas de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, adquiridas a nivel hospitalario (SARM-OH) de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, asociado a la comunidad (SAMR-AC), que comúnmente presentan también resistencia a múltiples antimicrobianos, incluyendo la gentamicina, la ciprofloxacina y la eritromicina. Los aislamientos de SAMR-AC, también suelen ser

sensibles a las tetraciclinas y al trimetoprim-sulfametoxazol (20).

En cuanto a las 19 cepas con resistencia a la meticilina mediada por el gen *mecA*, se observa un mayor porcentaje (57,9 %) de aislamientos en el servicio de urgencias, seguido del servicio de hospitalización y la unidad de cuidado intensivo (tabla 2).

**Tabla 2.** Aislamientos de SARM según servicios hospitalarios

Servicio	Aislamientos positivos SARM	%
Consulta observación	2	10,5
Hospitalización	3	15,8
Quirófanos	1	5,3
Unidad de cuidados intensivos	2	10,5
Urgencias	11	57,9

#### SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Los aislamientos de SAMR, ya sea adquirido en la comunidad o en el hospital, portan el gen *mecA*, el cual se localiza en un elemento móvil llamado casete cromosómico estafilocócico (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, SCC*mec*). Este gen codifica una proteína fijadora de penicilinas, la PBP 2a (Penicillin-Binding Proteins, PBP) que, a diferencia de la PBP 'natural' no permite la unión a los betalactámicos y, por tanto, no se inhibe la formación de peptidoglicanos.

### DISCUSIÓN

En la actualidad, el género *Staphylococcus* es uno de los principales agentes etiológicos involucrados en las infecciones; se ha convertido en uno de los microorganismos más patógenos, por sus factores de virulencia y su capacidad de generar re-

sistencia a los antimicrobianos (21). A pesar del manejo adecuado de los diferentes antibióticos y las prácticas de higiene –que son de gran importancia para disminuir la prevalencia, morbilidad y mortalidad de las enfermedades causadas por este agente infeccioso– no se ha logrado disminuir la resistencia que genera, lo cual impide un tratamiento eficaz de las infecciones que causa (22,23).

En diferentes estudios, *S. aureus* es el agente etiológico con mayor número de aislamientos entre todos los microorganismos Gram positivos (6,24-26) entre los años 2011 y 2014. En un estudio retrospectivo realizado en Bogotá, se recolectó información de los principales hospitales de la ciudad y se encontró un elevado porcentaje de aislamientos positivos para *S. aureus* en el

periodo de 2001 a 2005. Se analizaron 316.239 perfiles de sensibilidad disponibles y se identificaron 30.645 aislamientos de *S. aureus* (27). En la institución prestadora de servicios de salud donde se llevó a cabo el presente estudio, este agente patógeno estuvo presente en 141 (8 %) de los 1.761 cultivos que presentaron crecimiento bacteriano.

Fernández, et al. en el 2015, analizaron 265 muestras clínicas recibidas en el servicio de hospitalización y con crecimiento bacteriano según los procedimientos microbiológicos convencionales, de las cuales, 79 fueron positivas para *S. aureus*; de estos aislamientos, el 59,6 % presentó resistencia a la meticilina conferida por el gen *mecA*, la que se extendía a otras familias de antibióticos como las quinolonas y las lincosamidas (28). Estos datos se pueden comparar con los de la presente investigación, en la cual 19 (47,5 %) de las 40 cepas presentaron este fenotipo de resistencia. Estos resultados también se pueden comparar con los de Pérez, et al., quienes encontraron que, de 976 aislamientos positivos para *S. aureus*, 484 (49,6 %) fueron resistentes a la meticilina (29).

La resistencia a la meticilina asociada con el gen *mecA* puede involucrar otras familias de antibióticos, como macrólidos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, y con menor frecuencia, a las rifamicinas y tetraciclinas (7). La prevalencia de infecciones por SARM, es alta y continúa en aumento a nivel

hospitalario, al igual que las adquiridas en comunidad (30,31). Así mismo en un estudio reportado por Perozo-Mena y colaboradores, la multiresistencia expresada en cepas SAMR y la diseminación de las infecciones adquiridas en el hospital favorece la transmisión a la comunidad. Según Rosso, et al., este mecanismo de resistencia de *S. aureus* es el principal y más importante en el medio hospitalario; además, resaltan su importante diseminación en la comunidad (32,33).

Todas las cepas de *S. aureus* presentaron el fenotipo de resistencia mediante betalactamasas. En realidad, solo 40 de los 141 aislamientos de *S. aureus* presentaron BLEE. Esto sugiere que es necesario disminuir el uso de antibióticos betalactámicos de amplio espectro y tomar medidas adecuadas para controlar las infecciones y prevenir la propagación de este tipo de bacterias (17,24) entre los años 2011 y 2014.

En las cepas estudiadas, hubo 47,5 % de resistencia a la oxacilina. Esto fue similar al 38,3 % reportado por Moncayo-Ortiz, et al., en el 2015, (34) la susceptibilidad a oxacilina se estableció por un sistema automatizado y la detección de 22 genes de superantígenos fue realizada mediante PCR individual y múltiple. MRSA fue del 38,3%, todos los aislamientos MRSA portaban uno o más genes de genes de resistencia; y el 92% de MSSA y difiere del informe de Chacón, et al. (2014), quienes encontraron solo un 10,8 % de resistencia bacteriana contra la oxacilina (35).

Esta diversidad de los resultados puede deberse al tipo de población estudiada o a los microorganismos. Entre las principales características en que difieren las cepas de *S. aureus* adquiridas en la comunidad de las de origen hospitalario, está la sensibilidad a otros antibióticos: por lo general, las de origen hospitalario son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos y a muchos que no son betalactámicos (36). Esta resistencia se debe a la PBP2, también conocida como PBP2a, la cual no está presente en las cepas sensibles a la meticilina y forma parte de un complejo móvil (*mec*) localizado en el ya mencionado casete cromosómico estafilocócico, SCC*mec* (36,37).

Al relacionar el número de cepas aisladas con la procedencia de las muestras, se encontró un mayor porcentaje (72,5 %) de aislamientos en aquellas provenientes de las muestras varias; esto puede compararse con el 40 % de aislamientos positivos para este tipo de muestra encontrados por Buitrago, et al. (26), porcentaje igual al encontrado en Paraguay. Gutiérrez observó que las muestras en que se aísla frecuentemente *S. aureus* predomina en un 49% en las secreciones (traqueal, abscesos, líquido abdominal y heridas), de orina y de sangre respecto del total de microorganismos (38). Esto confirma que este microorganismo se ve involucrado en las infecciones en este tipo de muestras, debido a su colonización como flora normal.

Considerando las políticas institucionales, estas muestras representan una diversidad de fuentes a las cuales no se tiene un acceso eficiente, por lo cual no es posible determinar su composición y hacer un estudio que permita identificar el origen del mayor porcentaje de microorganismos resistentes.

La actividad de un antibiótico puede ser valorada por distintos métodos que permiten determinar la CMI. Sin embargo, las técnicas convencionales de identificación fenotípica tienden a ser poco sensibles y el tiempo para obtener los resultados es mayor (39). Además, técnicas disponibles como la hibridación de Southern (Southern blot) o la electroforesis en campo pulsado, PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis), mejoran la sensibilidad pero incrementan el tiempo para el análisis (40). Por estas circunstancias, se recomienda, en un futuro, confirmar la presencia del gen *mecA* mediante técnicas moleculares específicas (41,42), para garantizar una identificación certera y rápida, que permita el control efectivo de las cepas de SARM (43).

Las limitaciones de este estudio se centran en la baja cantidad de muestras de *S. aureus* resistentes a  $\beta$ -lactámicos y a meticilina obtenidas en el periodo evaluado.

El presente estudio revela una gran prevalencia de cepas de *S. aureus* productoras de betalacta-

masas circulantes en Duitama y, en menor proporción, resistentes a la meticilina en el ambiente hospitalario. Se deben tomar medidas frente a esta importante causa de infección, que representa un verdadero problema de salud pública, el cual debe continuar siendo objeto de futuras investigaciones.

### CONFLICTOS DE INTERESES

Los investigadores de este artículo no presentan conflictos de intereses para su elaboración y publicación.

### FINANCIACIÓN

La financiación de este proyecto contó con el aporte de la Universidad de Boyacá.

### AGRADECIMIENTOS

A la Institución Prestadora de Servicios de Salud de Boyacá, y al Laboratorio de Microbiología, Inmunohematología y Epidemiología Molecular de la Universidad de Boyacá.

### REFERENCIAS

1. Correa-Jiménez O, Pinzón-Redondo H, Reyes N. High frequency of Pantón-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* causing pediatric infections in the city of Cartagena-Colombia. *J Infect*

*Public Health* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2018 Sep 20];9(4):415–20. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.10.017>

2. Jaime A. Bustos-Martínez, Aída Hamdan-Partida MG-C. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Biomédica* [Internet]. 2006 [cited 2018 Dec 7];17:287–305. Available from: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb061746.pdf>

3. World Health Organization. Antimicrobial resistance : global report on surveillance. 232 p.

4. Camarena JJ, Sánchez R. INFECCIÓN POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA [Internet]. [cited 2018 Sep 20]. Available from: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>

5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2017 Dec 14];52(3):e18–55. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciq146>

6. Rafael Nodarse Hernández C, Roberto del Campo Abad I, Díaz Soto L, Habana L. *Staphylo-*

- coccus aureus resistente a meticilina como causa de infección de piel y partes blandas Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a cause of skin and soft tissue infections. Rev Cuba Med Mil [Internet]. 2013 [cited 2017 Dec 14];4242(11). Available from: <http://scielo.sld.cu>
7. López-Velandia DP, Benítez-Matallana VA, Hernández-Barrera JC, Ramírez-Rueda RY, Pedraza-Bernal AM. Staphylococcus aureus resistente a meticilina en estudiantes de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Rev Investig en Salud Univ Boyacá [Internet]. 2014 Dec 17 [cited 2017 Dec 14];1(2):193. <https://doi.org/10.24267/23897325.122>
  8. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, et al. [Resistance to “last resort” antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. Biomedica [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Dec 14];34 Suppl 1(0 1):191–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24968051>
  9. Cáceres M. Frecuencia de portadores nasales de Staphylococcus aureus resistente a meticilina en personal de salud de hospitales de Nicaragua. 2011 [cited 2017 Dec 14]; Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/9411>
  10. Hidalgo M, Carvajal LP, Rincón S, Faccini-Martínez ÁA, Tres Palacios AA, Mercado M, et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus USA300 Latin American Variant in Patients Undergoing Hemodialysis and HIV Infected in a Hospital in Bogotá, Colombia. Salemi M, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Oct 16 [cited 2018 Sep 18];10(10):e0140748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140748>
  11. Arias CA, Reyes J, Paola Carvajal L, Rincón S, Díaz L, Panesso D, et al. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of Staphylococcus aureus Bacteremia in Nine Latin American Countries Downloaded from. 2017 [cited 2018 Sep 18];61:816–33. <https://doi.org/10.1128/AAC.00816-17>
  12. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. 2015 [cited 2018 Sep 18]; Available from: <http://cmr.asm.org/>
  13. Apac CG. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. Artículo de revisión. [cited 2017 Dec 14]; Available from: <http://dev.scielo.org/pe/pdf/amp/v29n2/a10v29n2.pdf>
  14. Martínez, M. L. O., Durán, M. E. M., García, O. E. P., & Bonilla, H. Q., et al. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Infecciones asociadas a dispositivos. Contenido [Internet]. [cited 2018 Dec 7]. Available from: <http://cruevalle.org/files/>

[PRO-Infecciones-asociadas-a-dispositivos.pdf](#)

15. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Características generales del Staphylococcus aureus. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2014;61(1):28–40. Disponible en: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)

16. Seija V. COCOS GRAM POSITIVOS: Aspectos prácticos, Instituto de Higiene. Facultad de Medicina Universidad de la República. Uruguay 19.2002: 1-5. Disponible en: [http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap\\_19.pdf](http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap_19.pdf)

17. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2017 Dec 15];30(6):325–32. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>

18. PATEL, Jean B. (ed.). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.

19. Maltezou, Helen C.; Helen Giamarellou. "Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections." International journal of antimicrobial agents 27.2, 2006: 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.11.004>

20. De Vedia L, Lista N, Piovano G, Akkaay VA,

Rodríguez A, Eusebio MJ, et al. Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza. Rev Am Med Resp [Internet]. 2012 [cited 2017 Dec 15];4:131–9. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v12n4/v12n4a01.pdf>

21. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Características generales del Staphylococcus aureus. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [Internet]. 2014 [cited 2017 Dec 15];61(1):28–40. Available from: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)

22. Foletti D, Strop P, Shaughnessy L, Hasa-Moreno A, Casas MG, Russell M, et al. Mechanism of Action and In Vivo Efficacy of a Human-Derived Antibody against Staphylococcus aureus  $\beta$ -Hemolysin. J Mol Biol [Internet]. 2013 May 27 [cited 2017 Dec 15];425(10):1641–54. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283613000946>

23. Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Cortés JA, Álvarez CA, et al. Impacto económico de la resistencia a meticilina en pacientes con bacteriemia por Staphylococcus aureus en hospitales de Bogotá. Biomédica [Internet]. 2014 Mar 25 [cited 2017 Dec 15];34(3):345–53. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1692>

24. Londo-o Restrepo J, Macias Ospina IC, Ochoa

- Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2017 Dec 15];20(2):77–83. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.09.002>
25. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2017 Dec 14];6:22–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297515000293>
26. Buitrago EM, Hernández C, Pallares C, Pacheco R, Hurtado K, Recalde M. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali -Colombia *Infectio* Asociación Colombiana de Infectología. *Infectio* [Internet]. 2014 [cited 2017 Dec 15];18(1):3–11. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(14\)70734-9](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(14)70734-9)
27. Cortés, Jorge Alberto, et al. Implicaciones en Salud Pública de Staphylococcus aureus Metililino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública* 2007; 9: 448-454. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642007000300013>
28. Armas Fernández DA, Bettsy D, Trueba S, Nidia D, Toledo C, Alioska L, et al. Trabajo Original Resistencia de Staphylococcus aureus a la metililino en aislamientos nosocomiales en un hospital provincial Resistance to methicillin of the Staphylococcus aureus in nosocomial isolations in a provincial hospital. *Ciencias Médicas Sancti Spíritus* [Internet]. 2015 [cited 2017 Dec 15];17(3): 80-91. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(10\)70108-9](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70108-9)
29. Pérez, Norton, Norma Pavas; Emma Isabel Rodríguez. Resistencia de Staphylococcus aureus a los antibióticos en un hospital de la orinoquia colombiana. *Infectio* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2018 Sep 25];14(3):167–73. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(10\)70108-9](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70108-9)
30. Barrios López M. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por "Staphylococcus aureus" adquirido en la comunidad en pediatría. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2012; Available from: <https://www.tdx.cat/handle/10803/517194>
31. Togneri AM, Podestá LB, Pérez MP, Santiso GM. Estudio de las infecciones por Staphylococcus aureus en un hospital general de agudos (2002-2013). *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Dec 14];49(1):24–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126265>

32. Maribel J, Perozo-Mena AJ. Mechanisms of Resistance To  $\beta$ -Lactam Antibiotics in Staphylococcus aureus. *Kasmera* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 20];38(1):18–35. Available from: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0075-52222010000100003](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003)
33. Rosso F, Cedano JA, Franco-Molina MA, Borrero-González AF, García-Robledo JE. Comparación de las características y curso clínico de la endocarditis infecciosa por Staphylococcus aureus meticilino sensible versus meticilino resistente. *Rev Colomb Cardiol* 2018 25(5):314-320. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.03.009>
34. Moncayo-Ortiz J-I, Corredor-Arias L-F, Luligo-Espinal J-S, Álvarez-Aldana A, Santacruz-Ibarra J-J. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Correlación entre la detección de superantígenos y resistencia a oxacilina en aislamientos hospitalarios de Staphylococcus aureus. 2015 [cited 2018 Sep 25];19(3):109–14. Available from: [www.elsevier.es/infectio](http://www.elsevier.es/infectio)
35. Chacón Z, Torres RM, Vivar DE, Patricio J.. Frecuencia de Staphylococcus aureus meticilino resistente en la flora nasofaríngea del personal médico del Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2013. 2014 Tesis de Licenciatura. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/20274/1/TESIS.pdf> 2014:1-58.
36. González U, Cuenca CA, Betzabé E. Staphylococcus aureus meticilino resistente en personal de salud de las áreas de neonatología y quemados del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja. 2015. Tesis de Licenciatura. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/13881/1/TESIS%20FINAL%20TRIBUNAL.%20.pdf>
37. Bonillo García C. Uso de antibióticos en el Hospital Clínico Univesitario Virgen de la Arrixaca 2012 : estudio descriptivo, patrones de cambio (1978, 1982, 2012) e influencia del tratamiento antibiótico protocolizado en la evolución de los pacientes con infecciones. TDR (Tesis Dr en Red) [Internet]. 2014 Nov 4 [cited 2017 Dec 15]; Available from: <http://www.tdx.cat/handle/10803/284766>
38. Gutiérrez Lesmes OA. Resistencia y susceptibilidad de microorganismos aislados en pacientes atendidos en una institución hospitalaria de tercer nivel, Villavicencio-Colombia, 2012. *Rev Cuid* [Internet]. 2015 May 15 [cited 2018 Sep 25];6(1):947. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v6i1.148>
39. Palavecino EL. Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Aspects of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. In Humana Press, Totowa, NJ; 2014 [cited 2018 Feb 27]. p. 1–24. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-664-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-664-1_1)

40. Makgotlho PE, Kock MM, Hoosen A, Lekalakala R, Omar S, Dove M, et al. Molecular identification and genotyping of MRSA isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;57(2):104–15. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00585.x>

41. Palavecino EL. Rapid Methods for Detection of MRSA in Clinical Specimens. In Humana Press, Totowa, NJ; 2014 [cited 2018 Feb 27]. p. 71–83. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-664-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-664-1_3)

42. Milstone AM, Perl TM. MRSA: Screening and laboratory identification. Vol. 27, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008. p. 927–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31818a3492>

43. Rapacka-Zdonczyk A, Larsen AR, Empel J, Patel A, Grinholc M. Association between susceptibility to photodynamic oxidation and the genetic background of *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 Apr 26 [cited 2018 Feb 27];33(4):577–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-013-1987-5>