

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
CARRERA DE MICROBIOLOGÍA

Perfiles de susceptibilidad de *Staphylococcus* spp. aislados de hemocultivos en un hospital de segundo nivel del sur de Quito

Disertación previa a la obtención del título de Microbióloga

MARÍA ELISA VILLACRÉS AUQUI

Quito, 2022

Certifico que la Disertación de Licenciatura en Microbiología de la candidata María Elisa Villacrés
Aquí ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser
presentada para la calificación correspondiente.

SU FIRMA

Mtr. Sonia Margarita Estrella Vásquez

Directora de la Disertación

Quito, **FECHA EN LA QUE VOY A PRESENTAR**

El siguiente trabajo de investigación se presenta en el formato de la Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas a partir de la siguiente página.

MANUSCRITO PARA LA PUBLICACIÓN

Revista

Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas

Título

Perfiles de susceptibilidad de *Staphylococcus* spp. aislados de hemocultivos en un hospital de segundo nivel del sur de Quito, Ecuador.

Autores

María Elisa Villacrés Auqui, Sonia Margarita Estrella Vásquez, Miguel Jacob Ochoa-Andrade y Henry Fabian Bautista Vega.

Correo electrónico

mvillacres589@puce.edu.ec,

smestrella@puce.edu.ec,

a8_miguel@hotmail.com,

henry.bautista@yachaytech.edu.ec

Dirección

Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas, Hospital General del Sur de Quito, Quito, Ecuador.

Perfiles de susceptibilidad de *Staphylococcus* spp. aislados de hemocultivos en el Hospital General del Sur de Quito, Ecuador

Susceptibility profiles of *Staphylococcus* spp. isolated from blood cultures in a second-level hospital in the south of Quito, Ecuador.

Maria Elisa Villacrés¹, Sonia Estrella¹, Miguel Ochoa-Andrade², Henry Bautista³

¹Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Quito, Ecuador

²Hospital General del Sur de Quito, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Quito, Ecuador

³Universidad de Investigación de Tecnología Experimental Yachay, Escuela de Ciencias Matemáticas y Computacionales, San Miguel de Urququí

*Autor de correspondencia: mvillacres589@puce.edu.ec

RESUMEN. – La resistencia bacteriana es un problema de salud pública creciente en el ámbito mundial debido a mutaciones en respuesta a la aplicación de antibióticos que ejercen presión selectiva sobre un grupo bacteriano. Así, *Staphylococcus* spp. es una bacteria resistente que se encuentra con mayor frecuencia en infecciones hospitalarias. Se realizó el presente trabajo investigativo para determinar los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de diferentes especies de *Staphylococcus* aisladas en hemocultivos positivos en un hospital de segundo nivel del sur de Quito, para conocer la realidad epidemiológica de este centro hospitalario. La metodología se basó en un estudio descriptivo observacional de corte transversal, mediante la revisión de datos en el sistema MIS AS-400, entre enero 2019 y diciembre de 2020. De los 457 hemocultivos positivos para *Staphylococcus* spp., el 36,10% fueron adultos mayores y el 31,07% pertenecieron a niños y adolescentes. El género masculino aparece como el predominante en este tipo de infecciones (64,0%). Por otro lado, el 30,42% de aislados de *Staphylococcus* spp., resultaron de hemocultivos de pacientes que se encontraban hospitalizados en las áreas de UCI (pediátrica-neonatal) y el (28,45%) en UCI (adultos). Las especies que se aislaron con más frecuencia fueron *S. epidermidis* (36,11%) y *S. aureus* (29,54%). En relación al perfil de susceptibilidad antibiótica, se mostraron sensibles a vancomicina, linezolid, tigeciclina, rifampicina y minociclina. Se presentaron mayores niveles de resistencia a penicilina y oxacilina en cepas de *S. aureus* (99,26%) (31,85%) seguidos de *S. epidermidis* (98,79 %) y (73,94%). En conclusión, es necesaria la

vigilancia epidemiológica de *S. epidermidis* y *S. aureus*, las especies aisladas con más frecuencia en el grupo poblacional analizado, con la idea de implementar programas de optimización de uso de antibióticos.

PALABRAS CLAVE: *Staphylococcus*, cultivo de sangre, susceptibilidad antibiótica, enfermedad infecciosa, bacterias Gram positivas.

ABSTRACT. – Bacterial resistance is a growing public health problem worldwide due to mutations in response to the application of antibiotics that exert selective pressure on a bacterial group. Thus, *Staphylococcus* spp. it is a resistant bacterium that is most frequently found in hospital infections. The present investigative work was carried out to determine the profiles of susceptibility to antibiotics of different species of *Staphylococcus* isolated in positive blood cultures in a second-level hospital in the south of Quito, in order to know the epidemiological reality of this hospital center. The methodology was based on a descriptive observational cross-sectional study, by reviewing data in the MIS AS-400 system, between January 2019 and December 2020. Of the 457 positive blood cultures for *Staphylococcus* spp., 36.10% were older adults and 31.07% belonged to children and adolescents. The male gender appears to be the predominant gender in this type of infection (64,0%). On the other hand, 30,42% of *Staphylococcus* spp. isolates resulted from blood cultures of patients who were hospitalized in the ICU areas (pediatric-neonatal) and (28,45%) in the ICU (adults). The most frequently isolated species were *S. epidermidis* (36,11%) and *S. aureus* (29,54%). Regarding the antibiotic susceptibility profile, they were sensitive to vancomycin, linezolid, tigecycline, rifampicin, and minocycline. Higher levels of resistance to penicillin and oxacillin were found in strains of *S. aureus* (99,26%) (31,85%) followed by *S. epidermidis* (98,79%) and (73,94%). In conclusion, epidemiological surveillance of *S. epidermidis* and *S. aureus*, the most frequently isolated species in the population group analyzed, is necessary with the idea of implementing programs to optimize the use of antibiotics.

Keywords: *Staphylococcus*, blood culture, antibiotic susceptibility, infectious diseases, Gram-positive bacteria.

INTRODUCCIÓN

Los hemocultivos son una herramienta diagnóstica para la determinación de la bacteriemia en sangre, con la finalidad de detectar microorganismos causantes de enfermedades, mediante su identificación y la posterior detección de la susceptibilidad antibiótica (Ramírez et al. 2015). Cada laboratorio debe establecer protocolos para discernir entre hemocultivos contaminados y aquellos realmente positivos, sobre todo cuando la sintomatología clínica no es definitiva (Santella et al. 2020).

Las especies del género *Staphylococcus* pertenecen al Filo Firmicutes, Clase Bacilli, Orden Bacillales y Familia Staphylococcaceae. Presentan una morfología de cocos Gram positivos que se agrupan en tétradas, parejas o racimos, no móviles, formadores de esporas, generalmente anaerobios facultativos, catalasa positivos y oxidasa negativos (Bergey 2009). En este género, existen alrededor de 30 especies, en donde se destacan, *S. aureus* y las especies coagulasa negativas como: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, y *S. lugdunensis* (Hidalgo et al. 2011).

El diagnóstico microbiológico de *Staphylococcus* spp. es esencial (Weiner et al. 2016) y no presenta mayor problema de identificación, debido a técnicas fenotípicas y genotípicas en general sencillas y de fácil acceso (Minejima et al. 2020). Sin embargo, hay que analizar detalladamente y discriminar su presencia como patógeno, colonizador o contaminante (Turner et al. 2019), pues la mayoría de estas bacterias son parte de la microbiota normal. Es por ello, que hay que tener especial cuidado al tomar las muestras para el hemocultivo, y evitar una posible contaminación durante el proceso de su recolección (OPS 2017).

Staphylococcus spp. es la bacteria que se encuentra con mayor frecuencia en infecciones hospitalarias (Chávez et al. 2015). Una de las razones es que se la considera como microbiota residente de la piel, que puede convertirse en una fuente de transmisión de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) a partir del contacto con el personal sanitario y los pacientes (OPS 2017). Esta bacteria es un patógeno oportunista exitoso que puede causar infección en sitios quirúrgicos, tracto urinario, pulmones, torrente sanguíneo, entre otros, y puede afectar a personas con enfermedades subyacentes, adultos mayores o que se encuentren con el sistema inmune comprometido (Khader et al. 2019).

Las IAAS representan tasas importantes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Weiner et al. 2016). El tratamiento adecuado en el momento oportuno en centros hospitalarios, debe generar un

impacto positivo en la salud pública de los países, incluido el Ecuador (Sánchez et al. 2013). Sin embargo, el tratamiento convencional puede no ser el apropiado cuando se deben combatir microorganismos como *Staphylococcus* spp., que han desarrollado mecanismos de resistencia a los antibióticos, en especial a la meticilina (Javdan et al. 2019).

La resistencia a la penicilina fue detectada, por primera vez, en cepas de *Staphylococcus* spp. en el año 1946, por acción de penicilinasas codificadas por el gen *blaZ* (Huemer et al. 2020). Desde entonces se crearon penicilinas anti estafilocócicas (meticilina), con la finalidad de eliminar las enzimas penicilinasas de *Staphylococcus aureus* (Thai et al. 2020). Se describe el primer aislamiento de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) en 1961, debido a la presencia de la proteína PBP2a en el gen *mecA* (Hidalgo et al. 2011). Cepas de *Staphylococcus* spp. MRSA bajo condiciones especiales son asociadas con las IAAS (Díaz et al. 2016). En la actualidad, la resistencia a la penicilina en especies de *Staphylococcus* ha llegado a bordear el 100% (Derakhshan et al. 2021)

El 55% de los genes conocidos relacionados con la resistencia a betalactámicos, macrólidos y aminoglucósidos, se ubican dentro del casete cromosómico *SCCmec*, pero no son propios de *S. aureus*, se encuentra dentro de la familia Staphylococcaceae (John et al. 2019). Se ha estudiado las asociaciones de *Staphylococcus* spp. con infecciones en la sangre, en donde más de 119 000 desarrollaron septicemia. La mortalidad en Estados Unidos fue de 20 000 personas en el 2017 como causa de este proceso infeccioso (CDC 2019). *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), es la especie más conocida pero no la más mortal, se han reportado casos en donde la mayoría de las especies de *Staphylococcus* pueden causar el deceso de los pacientes (Marquilles et al. 2015).

Para determinar la resistencia, los laboratorios de microbiología pueden emplear una variedad de métodos automatizados, que incluyen pruebas de susceptibilidad a los antibióticos (Kong et al. 2016). La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), se define como la mínima concentración de diversas diluciones de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano (Hassoun et al. 2017). A la CMI se la ha establecido como el "Gold Standard" frente a otros métodos que evalúan la susceptibilidad antibiótica (Bou et al. 2015), además de confirmar resistencias inusuales, proporciona respuestas definitivas, cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado (Rodríguez et al. 2017).

El elevado aumento de las IAAS que pueden ser resistentes a antibióticos se debe al aumento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes como *Staphylococcus* spp. (Accardi et al. 2017), que pueden provocar la muerte del paciente, la transmisión a otras personas y generar grandes costos en los sistemas de salud (Facciola et al. 2019). Sin embargo, en los hospitales de Ecuador no se cuenta con estudios actualizados, que indiquen cuáles son las cepas de *Staphylococcus* spp. que pueden presentar resistencia a los diferentes antibióticos utilizados en tratamientos infecciosos (Leinez 2016).

En el país, es necesario implementar programas de optimización de uso de antibióticos (PROA), para que no exista fallo terapéutico y se pueda garantizar la salud del paciente con un adecuado tratamiento antibiótico. (Bavestrello et al. 2016). Por ello, esta investigación pretende determinar los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de diferentes especies de *Staphylococcus* aisladas en hemocultivos positivos en un hospital de segundo nivel del sur de Quito, para conocer la realidad epidemiológica de este centro hospitalario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal, para determinar la resistencia antibiótica de diferentes especies de *Staphylococcus* spp. en hemocultivos positivos, de manera que se describa la epidemiología de esta bacteria patógena.

Población de estudio: Se incluyeron hemocultivos positivos con infección causada por *Staphylococcus* spp. provenientes de pacientes ingresados en un hospital de segundo nivel del sur de Quito, durante el periodo enero 2019 y diciembre 2020.

Variables: se consideraron variables como edad, género, área hospitalaria y días de hospitalización.

Criterios de inclusión: Se incluyeron a los hemocultivos positivos para infección por *Staphylococcus* spp provenientes de pacientes de todas las edades admitidos en áreas específicas del centro hospitalario como: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Hemodiálisis, Cuidados intermedios, Urgencias, UCI Pediátrica, Neumología, UCI Neonatal, Cirugía General, Nefrología, Gastroenterología, Traumatología y Cardiología, mismos que fueron agrupados de la siguiente manera: UCI y urgencias (adultos), Cirugía-Traumatología, Clínica, Nefrología-Hematología y UCI (pediátrica-neonatal), con hemocultivos positivos para infección por *Staphylococcus* spp. en

sangre. De acuerdo al protocolo de la casa de salud donde se realizó la investigación, se procede con dos tomas de sangre (cada toma con dos frascos) separados por una hora. Si el resultado son cocos Gram positivos y son coagulasa positivos como *S. aureus* siempre se hace seguimiento. En caso de ser coagulasa negativo se tomó en cuenta los siguientes criterios: dos frascos positivos de la misma especie, un frasco con una especie de *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo proveniente de un paciente que tuvo alguna introducción de dispositivo externo (prótesis, válvula cardíaca) tiene indicación de seguimiento (Zurita 2004).

Criterios de exclusión: Pacientes con hemocultivos positivos para *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo pero que se consideraron contaminados según los siguientes criterios: dos o más frascos positivos (diferente especie) y un solo frasco positivo con cualquier especie (Zurita 2004). También, los frascos positivos con bacterias Gram negativas.

Identificación bacteriana: El protocolo donde se realizó la investigación estableció que, **las** muestras de sangre fueran procesadas en su momento, por medio del equipo automatizado BD Bactec FX (Becton, Dickinson and Company), que permitió identificar la presencia de bacterias del género *Staphylococcus*. La muestra sanguínea obtenida de los pacientes se inyectó en los viales de cultivo para el análisis por un periodo máximo de 5 días (BD 2009). Si el cultivo fue positivo, se sembró en cajas bipetri de agar sangre y MacConkey, a las colonias que crecieron en el medio del cultivo con sangre, se procedió a realizar coloración Gram (Velasco et al. 2011).

Perfil de susceptibilidad antibiótica: Se procesó mediante el equipo BD Phoenix M50 (Becton, Dickinson and Company) basado en criterios microbiológicos y farmacológicos (Carroll et al. 2006), según los puntos de sensibilidad antibiótica definidos por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), se determinó la inhibición de crecimiento en ($\mu\text{g/ml}$) y se registró el resultado con su respectiva interpretación como sensible y resistente, de acuerdo al CLSI M100-ED32:2020 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition (CLSI 2020).

Los paneles combinados del BD Phoenix que permiten identificar y determinar la susceptibilidad antibiótica para cocos Gram positivos, contienen micropocillos divididos en dos lados: ID (51 pocillos) con sustratos liofilizados para la identificación de las bacterias, AST (85 pocillos) con concentraciones variables de antibióticos (BD 2010). El panel para los cocos Gram positivos contiene 25 antibióticos (Watanabe et al. 2022), de los cuales para esta investigación se tomó en

cuenta los que eran estadísticamente significativos: trimetoprim/sulfametaxol, oxacilina, clindamicina, penicilina, linezolid, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, ciprofloxacina, gentamicina y tigeciclina (Martínez et al. 2020).

Normalmente, dentro de los laboratorios de los hospitales se provee de paneles automatizados debido al gran volumen de muestras de pacientes que se procesa diariamente. En el Ecuador, las compras de estos insumos, son enfocadas para combatir a microorganismos Gram positivos, Gram negativos y levaduras (Leinez 2016). Los paneles generales para Gram positivos que vienen para el equipo BD Phoenix, prueban todos los antibióticos sin restricción. Por lo tanto, en el momento de la validación el microbiólogo es el que decide que antibióticos se deben reportar dependiendo de la muestra (CLSI 2020).

Recolección de datos: Se creó una base de datos en Microsoft Excel 2019 para organizar la información que fue recolectada mediante la revisión en el sistema MIS AS-400, programa empleado para el registro de datos en la Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas en un hospital de segundo nivel del sur de Quito.

Tamaño de muestra y análisis estadístico: Se incluyeron en el estudio a 457 hemocultivos positivos para infección por *Staphylococcus* spp. La información se procesó mediante el programa Python 3.10.51. Se calcularon porcentajes para las variables categóricas.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, a la Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas ingresaron 1626 hemocultivos; de ellos, 457 (28,10%) resultaron positivos para crecimiento de *Staphylococcus* spp, que constituye la población de estudio.

El análisis de las variables demográficas y características hospitalarias de los pacientes ingresados y cuyos hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus* spp., evidencian en relación a la edad que, el mayor número de casos positivos para infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus* se presentó en las categorías de adultos mayores 36,10% y niños-adolescentes 31,07%. El género masculino aparece como el predominante en este tipo de infecciones (64,00%). De acuerdo a las áreas de hospitalización, UCI neonatal y pediátrica y UCI de adultos predominaron con resultados de hemocultivos positivos para *Staphylococcus* spp. con el 30,42% y 28,45%, respectivamente. Los días de hospitalización se dividieron por semanas, desde la

semana 1 hasta la semana 4 o más, que fue el mayor tiempo de permanencia de los pacientes que por infecciones causadas por *Staphylococcus* spp. permanecieron en el hospital. El 41,14% de los pacientes que presentaron hemocultivos positivos con infección causada por esta bacteria, permanecieron durante 4 semanas o más en la casa de salud que formó parte de este estudio. (Tabla 1)

La Tabla 2 presenta las especies de *Staphylococcus* que fueron aisladas en mayor número. De los 457 cultivos positivos, las especies de *Staphylococcus* que predominaron fueron: *S. epidermidis* 165 casos (36,11%) y *S. aureus* con 135 casos (29,54%). Se distinguieron también *S. hominis* con 76 aislamientos (16,63%), *S. capitis* con 22 (4,81%), *S. haemolyticus* con 17 (3,72%). Otras especies coagulasa negativo se agruparon en 42 aislamientos (9,19%) como: *S. cohnii*, *S. caprae*, *S. lentus*, *S. equorum*, *S. gallinarum*, *S. kloosii*, *S. lugdunensis*, *S. sciuri*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. simulans* y *S. xylosus*. (Figura 1)

Con respecto al perfil de susceptibilidad y resistencia antibiótica, se tomó en cuenta para realizar esta investigación las especies estadísticamente significativas, es decir *Staphylococcus epidermidis* y *aureus*. En relación a *S. epidermidis* se observó que el mayor porcentaje de resistencia se obtuvo para penicilina (98,79%), seguido de oxacilina y trimetoprim/sulfametoxazol con 73,94% y 72,12% respectivamente. La eritromicina representó el 67,88% de resistencia. La resistencia a la clindamicina fue el 38,79% de los casos. Gentamicina y ciprofloxacina representaron menos del 5% de resistencias. Cabe recalcar que, para esta especie bacteriana la vancomicina, linezolid, tigeciclina, rifampicina y minociclina no presentaron resistencias antibióticas. (Tabla 3)

Los perfiles de resistencia de *S. aureus* demostraron que el 99,26% de los casos fueron resistentes a penicilina. El segundo antibiótico al que *S. aureus* presentó mayor resistencia fue a la oxacilina (31,85%), seguido de eritromicina (26,67%), clindamicina (27,41%) y trimetoprim/sulfametoxazol (12,59%). Esta especie presentó menos del 10% de resistencia para gentamicina y menos del 5% frente a ciprofloxacina. Así como, vancomicina, linezolid, tigeciclina, rifampicina y minociclina, no presentaron ninguna resistencia antibiótica. (Tabla 3)

DISCUSIÓN

La resistencia bacteriana es la capacidad que tiene una bacteria de soportar a los efectos que ejerce un antibiótico sobre ella. Esta resistencia puede aparecer por selección natural a partir de mutaciones ocurridas al azar o se puede inducir por la aplicación de presión selectiva sobre un grupo bacteriano específico (Calderón y Aguilar 2016). Se considera un problema de salud creciente en el ámbito mundial. (OMS 2020). *Staphylococcus* spp. ha desarrollado varios mecanismos para resistir la acción de los antibióticos como: sistemas activos de expulsión, disminución de la permeabilidad de la pared celular bacteriana, producción de enzimas inactivantes y modificación de las proteínas diana (Huemer et al. 2020).

Una consideración importante, es la presencia de diversos factores de riesgo asociados a las IAAS en pacientes con bacteriemias causadas por bacterias del género *Staphylococcus* resistentes a los antibióticos. Estos factores son la edad, género, área hospitalaria y días de hospitalización (Paucar et al. 2022). En esta investigación los pacientes con bacteriemias en su mayoría fueron adultos mayores, que como expresa la Organización Panamericana de la Salud (OPS 2020), son más vulnerables a contraer quebrantos en su salud física y mental, más aún cuando existen condiciones subyacentes previas. Por este motivo, este grupo de pacientes necesitaron un mayor número de intervenciones en áreas críticas del hospital, que significó una mayor estancia hospitalaria, lo que facilitó la presencia de infecciones estafilocócicas (Finello et al. 2021).

En el estudio de Ramírez y sus colaboradores (2015) al analizar el porcentaje de los aislamientos de *Staphylococcus* spp. por grupo de edad, se observa que predominaron los adultos. De acuerdo a los estudios realizados por Payeras y su grupo de trabajo (2015) se ha demostrado que la población mayor de 65 años es más susceptible a desarrollar bacteriemias en comparación a otros grupos etarios, lo que concuerda con los resultados descritos en el presente estudio.

Durante el periodo de análisis el género masculino resultó ser el más afectado, lo que concuerda con lo descrito por Paucar y sus colaboradores (2022), en donde la bacteriemia afectó en proporción mayor a los neonatos masculinos. Sabater y Moreno (2008) demostraron que las IAAS causadas por *Staphylococcus* spp. afectaron casi el doble a hombres que a mujeres, esta asociación puede deberse a factores asociados al nacimiento prematuro, peso al nacer, salud de la madre o los cuidados prenatales (Blasco et al. 2018).

Por otro lado, la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es la que demostró mayor cantidad de hemocultivos positivos. Esta área se dividió en UCI pediátrica-neonatal y en UCI adultos. La primera es la que reflejó la mayor cantidad de hemocultivos positivos a causa de infecciones por *Staphylococcus* spp, como lo demuestran Peña y sus colaboradores (2016), al señalar que, en las unidades pediátricas-neonatales en comparación a la UCI de adultos, se presenta un ambiente favorable para la proliferación de microorganismos como *S. epidermidis* que fue la bacteria que se aisló en mayor número. Santillán y colaboradores (2013) muestran que el área de cuidados intensivos pediátricos, es la que presenta mayor cantidad de bacteriemias en comparación a los pacientes ingresados en distintas áreas hospitalarias, como se lo confirma en esta investigación. La UCI pediátrica-neonatal puede presentar un mayor número de IAAS debido a que en la infancia el sistema inmune de los niños se encuentra en pleno desarrollo y son más susceptibles para contraer infecciones, otro factor que se debe tener en cuenta es la asepsia y desinfección por parte del personal de salud al momento de tratar con este tipo de pacientes hospitalizados (Ozuna et al. 2019).

Como manifiestan Javdan y sus colaboradores (2019), las especies de *Staphylococcus* spp. aisladas con mayor frecuencia en hemocultivos asociados a IAAS, son *S. epidermidis* y *S. aureus*, debido a que actúan como patógenos oportunistas, gracias a su habilidad para sobrevivir en diferentes ambientes e interactuar exitosamente con el hospedero, además de su capacidad de virulencia que está regulada genéticamente. Esta investigación al igual que la mencionada anteriormente y lo expresado por Amanati et al. (2021), ubica en primer lugar a *S. epidermidis*, seguido de *S. aureus* como predominantes en las IAAS.

La virulencia del género *Staphylococcus* depende de la capacidad para escapar del sistema inmunitario, adherirse e invadir las células del hospedador y producir toxinas y enzimas hidrolíticas (Pasachova et al. 2019). Las toxinas estafilocócicas como las citotoxinas, estimulan la liberación masiva de citocinas por el paciente, lo que resulta en la aparición de patologías como la bacteriemia (Murray 2018). Otros factores de virulencia que ayudan a provocar la infección son polisacáridos capsulares, proteínas de unión y formación de biopelículas (Garzón et al. 2019), el problema se agudiza si a esto se le añade la resistencia antibiótica.(Sánchez et al. 2013).

Dentro de los antibióticos de elección para combatir a las bacterias del género *Staphylococcus* causantes de bacteriemias, se encuentran los betalactámicos, denominados de esta forma, porque

todos tienen en común poseer en su estructura molecular a un anillo β -lactámico (Brunton et al. 2018). En este grupo se incluyen a las penicilinas y sus derivados, cefalosporinas de primera, segunda, tercera, cuarta y quinta generación, a los monobactámicos, carbapenémicos y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. El mecanismo de acción en general es bactericida e inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, para las pruebas de susceptibilidad se debe incluir a la penicilina junto con la oxacilina o cefoxitina como representantes de los betalactámicos (Mensa et al. 2018).

El causante de la resistencia a la penicilina es el gen *blaZ* que es codificado por una penicilinasasa. Presenta cuatro tipos: A, B, C ubicados en un plásmido y el tipo B que se encuentra en el cromosoma bacteriano (Aguayo et al. 2018). La investigación realizada por Kateete y sus colaboradores (2019) demuestran que al analizar 144 muestras de *Staphylococcus* spp. el 100% fueron resistentes a la penicilina. Derakhshan et al, (2021) investigaron la susceptibilidad a la penicilina en 123 aislados y el 97 % presentó resistencia. Los resultados de esta investigación demostraron que para *S. epidermidis* la susceptibilidad fue del 1,21 % y para *S. aureus* apenas el 0,74 %. Es decir que más del 95 % de las cepas presentaron resistencia lo que concuerda con los estudios mencionados. Debido a que la penicilina se usó como primera opción terapéutica en los años 40, a medida que avanzó el tiempo se observó el aumento progresivo y sostenido de la resistencia a este antibiótico. Por esa razón, en la actualidad más del 90 % de los estafilococos son resistentes a este antibiótico a nivel global (Li et al. 2019).

La resistencia de bacterias del género *Staphylococcus* más importante es a la meticilina (meticilino resistentes), debido a que los resultados de resistencias obtenidos se extrapolan a los antibióticos del resto de grupos que forman parte de los betalactámicos (Liu et al. 2021). Este mecanismo de resistencia se determina fenotípicamente al utilizar el antibiótico oxacilina (RedLabRa 2021). En la presente investigación las cepas de *S. epidermidis* demostraron una considerable resistencia a oxacilina, del doble en relación a los aislamientos de *S. aureus*. Esto concuerda con lo reportado por Fu y sus colaboradores (2021) y Fernández et al. (2021), quienes encontraron porcentajes similares en pacientes hospitalizados.

La resistencia a los betalactámicos en el género *Staphylococcus* se da por la adquisición de ADN exógeno que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) que tiene baja afinidad por los betalactámicos (Aguayo et al. 2018). *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), tienen cuatro

tipos de PBPs: PBP1, PBP2, PBP3 y PBP4. Las cepas MRSA presentan resistencia a la meticilina por la adquisición de la proteína PBP2a o PBP2c que esta codificada por el gen cromosómico *mecA* o *mecC* (Sandrea et al. 2012). Se ha determinado que es menos frecuente la resistencia a la meticilina en cepas de *S. aureus*, en comparación a las especies coagulasa negativo (Moremi et al. 2019). De acuerdo a los estudios realizados por Morosini y su grupo de trabajo (2012), la resistencia a este antibiótico en *S. aureus* (MRSA) fue de 30 % y en *S. epidermidis* las cifras varían entre 60 y 70 %, aseveraciones que coinciden con lo reportado en esta investigación.

El fenotipo (MLS_B), pertenecen a los macrólidos, lincosamidas y estreptogaminas B. Son antibióticos de grupos diferentes que tienen mecanismos de acción similares, además de ser bacteriostáticos que inhiben la elongación de la síntesis de proteínas al unirse a los ribosomas bacterianos e interferir con su actividad (Szczyka et al. 2016). Los mecanismos de resistencia se presentan cuando se produce la modificación del sitio de acción (ARNr 23 S) por genes *erm* y en algunos casos por el gen *cfr*, bomba de eflujo por genes tipo *msrA* de origen plasmídico, e inactivación por genes de clase *InuA* y *mph* (Castellano et al. 2015). Las bacterias que presentan resistencia a estos antibióticos poseen fenotipos constitutivos (cMLS_B) e inducibles (iMLS_B) (Morales et al. 2016).

Paucar et al, (2022), en su estudio realizado en Ecuador, describieron que el porcentaje de resistencia de *S. epidermidis* fue de 83,33% frente a eritromicina, valor más alto que el encontrado en asilamientos de *S. aureus* (40,0%). De igual forma, Merino et al. (2017), reportaron la resistencia a la eritromicina en aislados de *S. epidermidis* (44,4%) mayor a la encontrada en *S. aureus* (14,2%). Los resultados de esta investigación mostraron que la resistencia a eritromicina en aislados de *S. epidermidis* fue mayor (67,88%) que los aislados de *S. aureus* (26,67%), confirmando la semejanza de resultados de acuerdo a los estudios mencionados, en donde la resistencia de eritromicina es mayor en *S. epidermidis* frente a cepas de *S. aureus*.

Por otro lado, este trabajo investigativo demostró con relación a la clindamicina que el 38,79% de los casos de *S. epidermidis* fueron resistentes a este antibiótico, mientras que el 22,42% de cepas de *S. aureus* fueron resistentes a la clindamicina, como lo demuestra el estudio de Yaneth et al. (2017), que reportó la resistencia de cepas de *S. epidermidis* frente a la clindamicina con un porcentaje 72,7%, mayor que el expresado para *S. aureus* 10,5%. De igual forma, Merino et al. (2017) manifestaron que la resistencia a la clindamicina fue del 7,4% para *S. epidermidis* y del

1,7% para *S. aureus*, confirmándose que la resistencia presentada por *Staphylococcus epidermidis* es mayor frente a clindamicina que las cepas de *Staphylococcus aureus*.

En general, todas las especies de *Staphylococcus* presentan una elevada sensibilidad a los glucopéptidos (Mensa et al. 2018), entre los cuales se encuentra la vancomicina, que es un bactericida inhibidor de la síntesis de peptidoglucano en un paso metabólico diferente a los betalactámicos (Brunton et al. 2018). Además, modifica la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis de ARN bacteriano. (Morosini et al. 2012). Los resultados de esta investigación mostraron 0% de resistencia en *S. epidermidis* y en *S. aureus*, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Salcedo y sus colaboradores (2020) y con los estudios realizados por Martínez et al. (2013), donde se reportaron cifras del 100% de sensibilidad, convirtiéndose en una importante alternativa terapéutica para tratar a cepas de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina. Sin embargo, ya se han encontrado casos en donde se evidencia una sensibilidad disminuida a la vancomicina en cepas de *S. aureus* conocidas como VISA (Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*) por sus siglas en inglés (Castellano et al. 2020), alertando a la comunidad científica, para que se haga un seguimiento minucioso del apareamiento de este tipo de resistencias en bacterias del género *Staphylococcus*.

Desde que las infecciones causadas por MRSA se han vuelto endémicas en todos los hospitales de la región, causando problemas de salud graves, la vancomicina se ha convertido en el antibiótico más eficaz para tratar a estas bacterias (Katayama et al. 2017). Las VISA se reportaron por primera vez en los años 90 en una cepa denominada Mu50 proveniente de Japón (Rincón et al. 2014). La resistencia intermedia a la vancomicina, se debe a alteraciones metabólicas que promueve un engrosamiento de la pared bacteriana (Peixoto et al. 2020)

Otra opción terapéutica para combatir a bacterias del género *Staphylococcus*, es el linezolid, representante de las Oxazolidinonas. Antibiótico bacteriostático, inhibidor del acoplamiento inicial del fragmento 50S y 30S del ribosoma bacteriano (Pigrau y Almirante 2009). Encontrar cepas resistentes a este antibiótico es poco frecuente, por ello se considera como uno de los fármacos de primera elección para tratar infecciones producidas por MRSA, debido a su eficacia y además, al precio económico de este antibiótico (Díaz et al. 2016). La resistencia al linezolid en esta investigación fue de 0% en *S. epidermidis* y en *S. aureus*, resultados iguales a los encontrados

por Ramírez et al. (2015), lo que lo confirmaría como elección terapéutica en nuestra población de estudio.

Otros grupos antibióticos se pueden convertir en opciones terapéuticas cuando existe resistencia frente a los descritos anteriormente (Eyler y Shvets 2019). Entre estos se encuentra el trimetoprim/sulfametoxazol, que es un antibiótico bacteriostático que resulta de la combinación entre el trimetoprim y el sulfametoxazol, en relación 1:5, cuya acción es inhibir la síntesis de los ácidos nucleicos de las bacterias (Paul et al. 2015). También se incluye en este grupo de opciones terapéuticas, a la gentamicina, un aminoglucósido bactericida, capaz de inhibir la fase inicial de la síntesis proteica bacteriana, al interferir en la identificación del mRNA en el sitio A de la unidad 30S del ribosoma (Ammann et al. 2018). Además, se incluye a la ciprofloxacina, un inhibidor de las DNA girasas bacterianas, que pertenece al grupo de las quinolonas, una buena opción frente a *Staphylococcus* spp. resistentes a betalactámicos y aminoglucósidos (Zawadzka et al. 2019). Su acción bactericida, es importante en población adulta; en menores de 18 años, se sugiere evitar su empleo si existe otra opción terapéutica, porque podría causar afecciones en las articulaciones y cartílagos en formación (Mensa et al. 2018).

En este estudio se encontraron cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus* con una multiresistencia al trimetoprim/sulfametoxazol (72,12% y 12,59% respectivamente), a la ciprofloxacina y a la gentamicina (con menos del 10% para las dos especies). Martínez y sus colaboradores (2013) obtuvieron resultados diferentes para los tres grupos antibióticos en relación al presente estudio. Trimetoprim/sulfametoxazol (SXT) evidenció un porcentaje de resistencia menor al 5%. En lo que respecta a la ciprofloxacina los aislados estudiados presentaron una resistencia mayor (50%) de la misma manera para la gentamicina. Castro et al. (2018) mostraron resultados distintos a los de esta investigación para SXT con una resistencia del 49,0% para *S. epidermidis* y 12,3% para *S. aureus*. En lo que respecta a la ciprofloxacina se reportaron resistencias de 56,4% y 25,8% y para la gentamicina porcentajes 53,9% y 17,0% para *S. epidermidis* y *S. aureus* respectivamente. Por otro lado, Yaneth y sus colaboradores (2017), mostraron porcentajes de resistencia para trimetoprim/sulfametoxazol en cepas de *S. epidermidis* de 51,9% y para *S. aureus* 4,8%, para las quinolonas 44,2% y 7,6% y finalmente para los aminoglucosídicos se reportó la resistencia en porcentajes de 54,5% y 9,5% para cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus*. Esta discrepancia para estos tres antibióticos, en relación a los estudios ya mencionados, se puede deber a las variaciones entre

porcentajes de resistencias entre regiones de distintos países, a la presión selectiva sobre las bacterias por el uso de antibióticos de amplio espectro, a cómo se manejan los programas de vigilancia epidemiológica en cada centro hospitalario o también, a las circunstancias clínicas y fisiológicas bajo las cuales se administra el antibiótico (Cabrejos et al. 2021).

La tigeclina, un nuevo bacteriostático del grupo de las tetraciclinas, encargado de bloquear la síntesis proteica al unirse a la subunidad 30S del ribosoma. Además de impedir la entrada del RNAt al sitio P bacteriano (Shariati et al. 2020), se presenta junto a otro bacteriostático como la minociclina, otra tetraciclina, que de igual forma que la tigeclina, interfiere con las síntesis de las proteínas, al alterar la función del ribosoma, pero impidiendo la incorporación del ARNt al ribosoma (Kumar 2016). Por último, la rifampicina, perteneciente al grupo de la rifamicinas, con acción bactericida capaz de unirse a la RNA-polimerasa de la bacteria. La sensibilidad demostrada en este estudio demostró que la rifampicina, tigeclina y minociclina presentaron 100% de sensibilidad para cada uno de ellos, información que concuerda con los resultados obtenidos por Stelling et al. (2021) y por Güngör y sus colaboradores (2021).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este trabajo investigativo permite concluir que las especies encontradas con mayor frecuencia en hemocultivos positivos fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, mismas que predominaron en las áreas de cuidados intensivos pediátricos-neonatales y de adultos. El género masculino y los adultos mayores, con una estancia hospitalaria sobre las cuatro semanas, presentaron mayor cantidad de bacteriemias causadas por las especies de *Staphylococcus* encontradas. La resistencia bacteriana que predominó en *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* fue frente a penicilina. *S. epidermidis* presentó resistencia importante a los siguientes antibióticos detallados en orden descendente, oxacilina, trimetoprim/sulfametoxazol, eritromicina y clindamicina. Mientras que *S. aureus*, en ese mismo orden mostró resistencia a oxacilina, eritromicina, clindamicina y trimetoprim/sulfametoxazol. Las dos especies compartieron similares porcentajes de resistencia frente a ciprofloxacina. En relación a la gentamicina, el porcentaje de resistencia en las dos especies fue bastante bajo. La vancomicina, el linezolid, la rifampicina, tigeclina y minociclina evidenciaron una total sensibilidad.

Una vez conocida la realidad epidemiológica de la casa de salud donde se realizó esta investigación, los perfiles de susceptibilidad analizados son los que constan en el panel probado.

Sin embargo, como Microbiólogos debemos reportar aquellos que son eficientes cuando exista una bacteriemia, como son: oxacilina, vancomicina, linezolid, trimetoprim/sulfametoxazol, clindamicina, gentamicina y ciprofloxacina como última opción terapéutica y a criterio del infectólogo o médico tratante. No se recomienda como opción terapéutica el uso de eritromicina, penicilina, tigeciclina, rifampicina y minociclina debido a que no tienen una buena disponibilidad en lo que respecta a la farmacocinética y farmacodinámica en sangre. Por lo tanto, estos antibióticos no se deben reportar ya que no es lo óptimo para combatir una bacteriemia. Esta evidencia científica puede servir de base para la implementación de programas de optimización de uso de antibióticos de acuerdo a la microbiota nativa aislada en un hospital de segundo nivel del sur de Quito.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos la apertura del hospital de segundo nivel del sur de Quito, para la realización de la investigación de perfiles de susceptibilidad de *Staphylococcus* spp., con el apoyo de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. (Anexo 1)

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

María Elisa Villacrés: Diseño del estudio, colección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción de la primera versión del manuscrito.

Sonia Estrella: Concepción y diseño del estudio, revisión del manuscrito. Análisis e interpretación de datos y revisión del manuscrito.

Miguel Ochoa-Andrade: Análisis, interpretación de datos y revisión del manuscrito.

Henry Bautista: Análisis e interpretación de datos estadísticos.

Referencias bibliográficas

Accardi R, Castaldi S, Marzullo A, Ronchi S, Laquintana D, Lusignani M. 2017. Prevention of healthcare associated infections: a descriptive study. *Ann Ig Med Prev E Comunita.* 29(2):101–115. doi:10.7416/ai.2017.2137.

Aguayo A, Quezada M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, Domínguez M, González-Rocha G. 2018. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Rev Chil Infectol.* 35(1):7–14. doi:10.4067/s0716-10182018000100007.

Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, Ghasempour S, Mehrangiz S, Nematolahi S, Shahhosein Z. 2021. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis.* 21(1):636. doi:10.1186/s12879-021-06243-z.

Ammann C, Neuhauser D, Eberl C, Nogler M, Coraça-Huber D. 2018. Tolerance towards gentamicin is a function of nutrient concentration in biofilms of patient-isolated *Staphylococcus epidermidis*. *Folia Microbiol (Praha).* 63(3):299–305. doi:10.1007/s12223-017-0568-x.

Bavestrello L, Cuéllar L, Esparza G, García P, Guzmán B, Levy G, Quirós R, Villegas M, Zurita J. 2016. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. In: Asociación Panamericana de Infectología (API). 1st ed. Quito: OPS. p. 10–82. <https://www.apinfectologia.org/guia-para-la-implementacion-del-proa-a-nivel-hospitalario/>.

BD. 2009. BD Bactec FX manual de usuario. Slideshare. <https://es.slideshare.net/RolandoAlgarin/bd-bactec-fx-manual-de-usuario>.

BD. 2010. Brochure Phoenix M50.pdf. Setunari. <https://www.setunari.com/files/editor/source/Brochure%20Phoenix%20M50.pdf>.

Bergey W. 2009. In: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 3. 9th ed. Georgia: Springer. p. 392–420.

Blasco M, Cruz M, Cogle Y, Navarro M. 2018. Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *MEDISAN.* 22(7):578–599.

Bou G, Chaves F, Oliver A, Oteo J. 2015. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. *Seimc*. 55(5):10–15.

Brunton L, Hilal R, Knollmann B. 2018. In: *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Vol. 4. 13th ed. México: Mc Graw Hill. p. 32–56.

Cabrejos L, Vives C, Inga J, Astocondor L, Hinojosa N, García C, García C. 2021. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente adquirido en la comunidad en un hospital de tercer nivel en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 38(2):313–317. doi:10.17843/rpmesp.2021.382.6867.

Calderón G, Aguilar L. 2016. Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica*. 73(3):757–763.

Carroll K, Borek A, Burger C, Glanz B, Bhally H, Henciak S, Flayhart D. 2006. Evaluation of the BD Phoenix Automated Microbiology System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of *Staphylococci* and *Enterococci*. *J CLIN MICROBIOL*. 44:6. doi:10.1128/JCM.02636-05.

Castellano M, Franquis R, Perozo A, Sandoval I. 2020. Susceptibilidad a meticilina y vancomicina en *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivos. *Kasmera*. 48(1):2–8. doi:10.5281/zenodo.3712378.

Castellano M, Perozo A, Molero M, Montero S, Primera F. 2015. Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico. *Kasmera*. 43(1):34–45.

Castro R, Villafañe L, Rocha J, Alvis N. 2018. Resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*: tendencia temporal (2010-2016) y fenotipos de multirresistencia, Cartagena (Colombia). *Biosalud*. 17(2):25–36. doi:10.17151/biosa.2018.17.2.2.

[CDC] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2019. Las infecciones mortales por estafilococo siguen siendo una amenaza en los EE.UU. https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_vs_estafilococo_030519.html

Chávez M, Erazo N, Reina D, Esparza M. 2015. Métodos de tipificación y epidemiología molecular de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la meticilina. *Biosalud*. 14(2):81–90. doi:10.17151/biosa.2015.14.2.8.

[CLSI] Clinical & Laboratory Standards Institute. 2020. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition. CLSI M100-ED302020 Perform Stand Antimicrob Susceptibility Test 30th Ed. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED32:2020&sbssok=CLSI%20M100%20ED32:2020%20TABLE%20C&format=HTML#CLSI%20M100%20ED30:2020%20TABLE%20C>.

Díaz E, Villalobos LB, Velásquez P, Antón K. 2016. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus* spp. aisladas del personal de enfermería de la unidad de neonatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, Venezuela. *Saber*. 28(3):558–565.

Derakhshan S, Navidinia M, Haghi F. 2021. Antibiotic susceptibility of human-associated *Staphylococcus aureus* and its relation to agr typing, virulence genes, and biofilm formation. *BMC Infect Dis*. 21(1):627. doi:10.1186/s12879-021-06307-0.

Eyler RF, Shvets K. 2019. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 14(7):1080–1090. doi:10.2215/CJN.08140718.

Facciolá A, Pellicanó G, Visalli G, Paolucci I, Venanzi E, Ceccarelli M, D’Aleo F, Di Pietro A, Squeri R, Nunnari G, et al. 2019. The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: a general review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 23(3):1266–1278. doi:10.26355/eurrev_201902_17020.

Fernández F, López I, Cercenado E, Conejo C, Tormo N, Gimeno C, Pascual A. 2021. Reporting antimicrobial susceptibilities and resistance phenotypes in *Staphylococcus* spp.: a nationwide proficiency study. *J Antimicrob Chemother*. 76(5):1187–1196. doi:10.1093/jac/dkab017.

Finello M, Suasnabar D, García M, Díaz M, Richetta L, Toranzo A, Hernández D, Cometto M, Vázquez S, Caeiro J, et al. 2021. Características clínicas y microbiológicas de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes adultos neutropénicos. *Rev Argent Microbiol*. 53(3):183–193. doi:10.1016/j.ram.2020.11.001.

- Fu P, Xu H, Jing C, Deng J, Wang H, Hua C, Chen Yinghu, Chen X, Zhang T, Zhang H, et al. 2021. Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles in Children Reported by the ISPED Program in China, 2016 to 2020. *Microbiol Spectr.* 9(3):2–21. doi:10.1128/Spectrum.00283-21.
- Garzón J, Martínez S, Muñoz Molina L. 2019. Staphylococcus aureus: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. *Nova.* 17(32):25–38. doi:10.22490/24629448.3631.
- Güngör S, Karagöz A, Koçak N, Arslantaş T. 2021. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a Turkish hospital: characterization of clonal types and antibiotic susceptibility. *J Infect Dev Ctries.* 15(12):1854–1860. doi:10.3855/jidc.14963.
- Hassoun A, Linden P, Friedman B. 2017. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care Lond Engl.* 21(1):211. doi:10.1186/s13054-017-1801-3.
- Hidalgo F, Galarraga M, Gómez M, Sáez J. 2011. Staphylococcus aureus subespecie aureus catalasa negativa: un nuevo caso en España. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 29(9):708–709. doi:10.1016/j.eimc.2011.05.018.
- Huemer M, Mairpady S, Brugger S, Zinkernagel A. 2020. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 21(12):1–24. doi:10.15252/embr.202051034.
- Javdan S, Narimani T, Shahini M, Gholipour A. 2019. Agr typing of Staphylococcus aureus species isolated from clinical samples in training hospitals of Isfahan and Shahrekord. *BMC Res Notes.* 12(1). doi:10.1186/s13104-019-4396-8.
- John J, George S, Nori SRC, Nelson-Sathi S. 2019. Phylogenomic Analysis Reveals the Evolutionary Route of Resistant Genes in Staphylococcus aureus. *Genome Biol Evol.* 11(10):2917–2926. doi:10.1093/gbe/evz213.
- Katayama Y, Azechi T, Miyazaki M, Takata T, Sekine M, Matsui H, Hanaki H, Yahara K, Sasano H, Asakura K, et al. 2017. Prevalence of Slow-Growth Vancomycin Nonsusceptibility in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(11):2–10. doi:10.1128/AAC.00452-17.

Kateete DP, Asiimwe BB, Mayanja R, Mujuni B, Bwanga F, Najjuka CF, Källander K, Rutebemberwa E. 2019. Nasopharyngeal carriage, spa types and antibiotic susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* from healthy children less than 5 years in Eastern Uganda. *BMC Infect Dis.* 19(1):1023. doi:10.1186/s12879-019-4652-5.

Khader K, Thomas A, Jones M, Toth D, Stevens V, Samore MH, CDC Modeling Infectious Diseases in Healthcare Program (MInD-Healthcare). 2019. Variation and trends in transmission dynamics of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterans affairs hospitals and nursing homes. *Epidemics.* 28:100347. doi:10.1016/j.epidem.2019.100347.

Kong Z, Zhao P, Liu H, Yu X, Qin Y, Su Z, Wang S, Xu H, Chen J. 2016. Whole-Genome Sequencing for the Investigation of a Hospital Outbreak of MRSA in China. *PLOS ONE.* 11(3):1–12. doi:10.1371/journal.pone.0149844.

Kumar M. 2016. Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*, India, 2013-2015. *Emerg Infect Dis.* 22(9):1666–1667. doi:10.3201/eid2209.160044.

Leinez J. 2016. Infecciones asociadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en un hospital terciario en el periodo de enero de 2015 a junio de 2016. Universidad San Francisco de Quito. <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/5143>.

Li X, Huang T, Xu K, Li C, Li Y. 2019. Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* isolates in Hainan, China. *BMC Infect Dis.* 19(1):873. doi:10.1186/s12879-019-4547-5.

Liu J-L, Li T-M, Zhong N, Wang X, Jiang J, Zhang W-X, Tang R, Guo Y-J, Liu Y, Hu J, et al. 2021. Current status of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* infection in Shanghai, China: A multicenter study. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 54(6):1070–1077. doi:10.1016/j.jmii.2020.07.021.

Marquilles C, Alexandre S, Real J. 2015. Prevalencia de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en heridas crónicas en atención primaria de Lleida: estudio retrospectivo. *Gerokomos.* 26(4):157–161.

Martínez R, Márquez D, Bárcenas A. 2013. Prevalencia y resistencia antimicrobiana de microorganismos aislados en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM. :8.

Martínez R, Montalvo FD, Magaña M, Terán Y, Pérez J. 2020. Prevalencia y caracterización genotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina aisladas en un hospital regional mexicano. *Rev Chil Infectol*. 37(1):37–44. doi:10.4067/S0716-10182020000100037.

Mensa J, Gatell M, García J, Letang E, López E, Marco F. 2018. In: *Guía de Terapéutica antimicrobiana*. Vol. 3. 22nd ed. Barcelona: Antares. p. 7–12.

Merino L, Cantos de la Casa Á, Torres MJ, Aznar J. 2017. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 25(2):77–81. doi:10.1157/13098567.

Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, Nieberg P, Spellberg B, Wong-Beringer A. 2020. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 70(4):566–573. doi:10.1093/cid/ciz257.

Morales G, Yaneth M, Zuleta A. 2016. Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar, Colombia. *Rev Cienc Salud*. 14(2):223–230. doi:10.12804/revsalud14.02.2016.07.

Moremi N, Claus H, Vogel U, Mshana SE. 2019. The role of patients and healthcare workers *Staphylococcus aureus* nasal colonization in occurrence of surgical site infection among patients admitted in two centers in Tanzania. *Antimicrob Resist Infect Control*. 8(102):2–7. doi:10.1186/s13756-019-0554-y.

Morosini M, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. 2012. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 30(6):325–332. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.009.

Murray P. 2018. *Microbiología Media Básica*. In: *Microbiología Media Básica*. Vol. 2. Saprks, Maryland: Elsevier. p. 10–11.

[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2020. Resistencia a los antibióticos <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

[OPS] Organización Panamericana de la Salud. 2017. *Prevención y Control de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud. Recomendaciones Básicas*.

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-tecnicas-investigacion-5602&alias=40356-prevencion-control-infecciones-asociadas-a-atencion-salud-recomendaciones-basicas-2018-356&Itemid=270&lang=es.

[OPS] Organización Panamericana de la Salud. 2020. Las personas mayores de 60 años han sido las más afectadas por la COVID-19 en las Américas. <https://www.paho.org/es/noticias/30-9-2020-personas-mayores-60-anos-han-sido-mas-afectadas-por-covid-19-americas>

Ozuna M, Delgadillo L, Jimenez H. 2019. Implementación de medidas preventivas de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) en un departamento de cuidados intensivos pediátricos. *Rev Científica Cienc Salud*. 1(2):78–89. doi:10.53732/rccsalud/01.02.2019.08.

Pasachova J, Ramirez S, Muñoz L. 2019. Staphylococcus aureus: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. *Nova*. 17(32):25–38. doi:10.22490/24629448.3631.

Paucar L, Romero A, Tenempaguay R, Martínez M. 2022. Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal. *Rev Eugenio Espejo*. 16(1):4–17. doi:10.37135/ee.04.13.02.

Paul M, Bishara J, Yahav D, Goldberg E, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, Dickstein Y, Nseir W, Dan M, Leibovici L. 2015. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus: randomised controlled trial. *BMJ*. 2:19–22. doi:10.1136/bmj.h2219.

Payeras A, García M, Garau M, Juan i Roca M, Pareja A, Cifuentes C, Homar F, Gallegos C, Bassa A. 2007. Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 25(10):612–618. doi:10.1157/13112936.

Peixoto P, Massiniani F, Netto Dos Santos K, Chamon R, Silva R, Lopes F, Barata C, Oliveira A. 2020. Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis isolates with reduced vancomycin susceptibility from bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Med Microbiol*. 69(1):41–45. doi:10.1099/jmm.0.001117.

Peña C, Pinzón Y, Forero Y, Pantoja J, Giraldo L, Bastidas A, Agudelo SI. 2016. Características de pacientes ingresados a la unidad de cuidado intensivo neonatal en la Clínica Universidad de La Sabana. *Rev Univ Ind Santnader Salud*. 48(4):480–485. doi:10.18273/revsal.v48n4-2016006.

- Pigrau C, Almirante B. 2009. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 27(4):236–246. doi:10.1016/j.eimc.2009.02.004.
- Ramírez A, Moreno L, Nuñez M, Cebada R, Aguirre C. 2015. Frecuencia y perfil de susceptibilidad de los aislamientos obtenidos a partir de hemocultivos en un centro hospitalario de tercer nivel. *Med Mex*. 60(4):255–260.
- RedLabRa. 2021. Vigilancia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *RedLabRa*. 6(1):1–3.
- Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal L, Reyes J, Munita J, Arias C. 2014. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 34(1):191–208. doi:10.1590/S0120-41572014000500022.
- Rodríguez J, Guna M, Larrosa N, Marín M. 2017. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Seimc*. 62(7):12–16.
- Sabater S, Moreno R. 2008. *Staphylococcus aureus* bacteremia in Castellón General Hospital (2001-2005). *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 21(4):217–223.
- Salcedo L, Ponce M, Ortegón M, Bravo L, Velásquez A, Torres C, Talat M. 2020. *Staphylococcus aureus* y susceptibilidad de un hospital Nivel II en Palmira-Colombia. *Rev Colomb Salud Libre*. 15(2):2–7. doi:10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n2.7188.
- Sánchez M, Hernández O, Velasquez L, Rivas D, Marín A, González L, Duque C. 2013. Caracterización del gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. *Infectio*. 17(2):66–72. doi:10.1016/S0123-9392(13)70165-6.
- Sandrea L, Piña E, Paz A, Torres E. 2012. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. *Rev Soc Venez Microbiol*. 32(2):88–94.
- Santella B, Folliero V, Pirofalo GM, Serretiello E, Zannella C, Moccia G, Santoro E, Sanna G, Motta O, De Caro F, et al. 2020. Sepsis—A Retrospective Cohort Study of Bloodstream Infections. *Antibiotics*. 9(12):851. doi:10.3390/antibiotics9120851.

Santillán J, Sánchez L, Duarte P. 2013. Caracterización de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Central del Hospital General de México. *Rev Médica Hosp Gen México*. 76(4):181–186

Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz S, Darban-Sarokhalil D. 2020. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 9(1):56. doi:10.1186/s13756-020-00714-9.

Stelling J, Read J, Peters R, Clark A, Bokhari M, O'Brien T. 2021. *Staphylococcus aureus* antimicrobial susceptibility trends and cluster detection in Vermont: 2012-2018. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 19(6):777–785. doi:10.1080/14787210.2021.1845653.

Szczuka E, Makowska N, Bosacka K, Słotwińska A, Kaznowski A. 2016. Molecular basis of resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins in *Staphylococcus hominis* strains isolated from clinical specimens. *Folia Microbiol (Praha)*. 61(2):143–147. doi:10.1007/s12223-015-0419-6.

Thai N, Thu Huong VT, Kim Lien VT, Quynh Nga DT, Hai Au TT, Thu Hang PT, Nguyet Minh HT, Binh TQ. 2020. Antimicrobial Resistance Profile and Molecular Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from Hospitalized Adults in Three Regions of Vietnam. *Jpn J Infect Dis*. 73(3):193–200. doi:10.7883/yoken.JJID.2019.239.

Turner N, Sharma-Kuinkel B, Maskarinec S, Eichenberger E, Shah P, Carugati M, Holland T, Fowler V. 2019. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 17(4):203–218. doi:10.1038/s41579-018-0147-4.

Velasco J, Araque M, Araujo E, Longa A, Nieves B, Ramírez A, Sánchez K, Velazco E. 2011. Manual práctico de bacteriología clínica. CODEPRE. <http://www.serbi.ula.ve/serbiula/librose/pva/Libros%20de%20PVA%20para%20libro%20digital/Manual%20de%20Bacteriologia.pdf>.

Watanabe N, Koyama S, Taji Y, Mitsutake K, Ebihara Y. 2022. Direct microorganism species identification and antimicrobial susceptibility tests from positive blood culture bottles using rapid

Sepsityper Kit. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 28(4):563–568. doi:10.1016/j.jiac.2021.12.030.

Weiner L, Webb A, Limbago B, Dudeck M, Patel J, Kallen A, Edwards J, Sievert DM. 2016. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 37(11):1288–1301. doi:10.1017/ice.2016.174.

Yaneth M, Morales G, Armenta C. 2017. Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del Cesar (Colombia). *Med Lab.* 23(7–8):387–398. doi:10.36384/01232576.35

Zawadzka K, Nowak M, Piwoński I, Lisowska K. 2019. The Synergy of Ciprofloxacin and Carvedilol against *Staphylococcus aureus*-Prospects of a New Treatment Strategy? *Mol Basel Switz.* 24(22):4–10. doi:10.3390/molecules24224104.

Zurita J. 2004. Recolección y transporte de muestras en Microbiología Clínica. Vol. 1. Quito: OPS. p. 240–249. <https://bibliotecavirtual.puce.elogim.com/reader/recoleccion-y-transporte-de-muestras-en-microbiologia-clinica-jeannet-zurita>.

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas, área y estancia hospitalaria de los hemocultivos positivos para *Staphylococcus* spp.

Variables	N= 457	%
Edad		
Niños-Adolescentes	142	31,07
Adultos	150	32,82
Adulto mayor	165	36,10
Género		
Masculino	291	64
Femenino	166	36
Área hospitalaria		
Cuidados Intensivos neonatales y pediátricos		
Cuidados Intensivos adultos y urgencias	130	28,45
Cirugía-Traumatología	10	2,19
Clínica	91	19,91
Nefrología-Hematología	87	19,04
Días de hospitalización		
Semana 1	135	29,54
Semana 2	62	13,57
Semana 3	72	15,75
Semana 4 o más	188	41,14

Tabla 2. Frecuencia de las especies de *Staphylococcus* aisladas en los hemocultivos positivos.

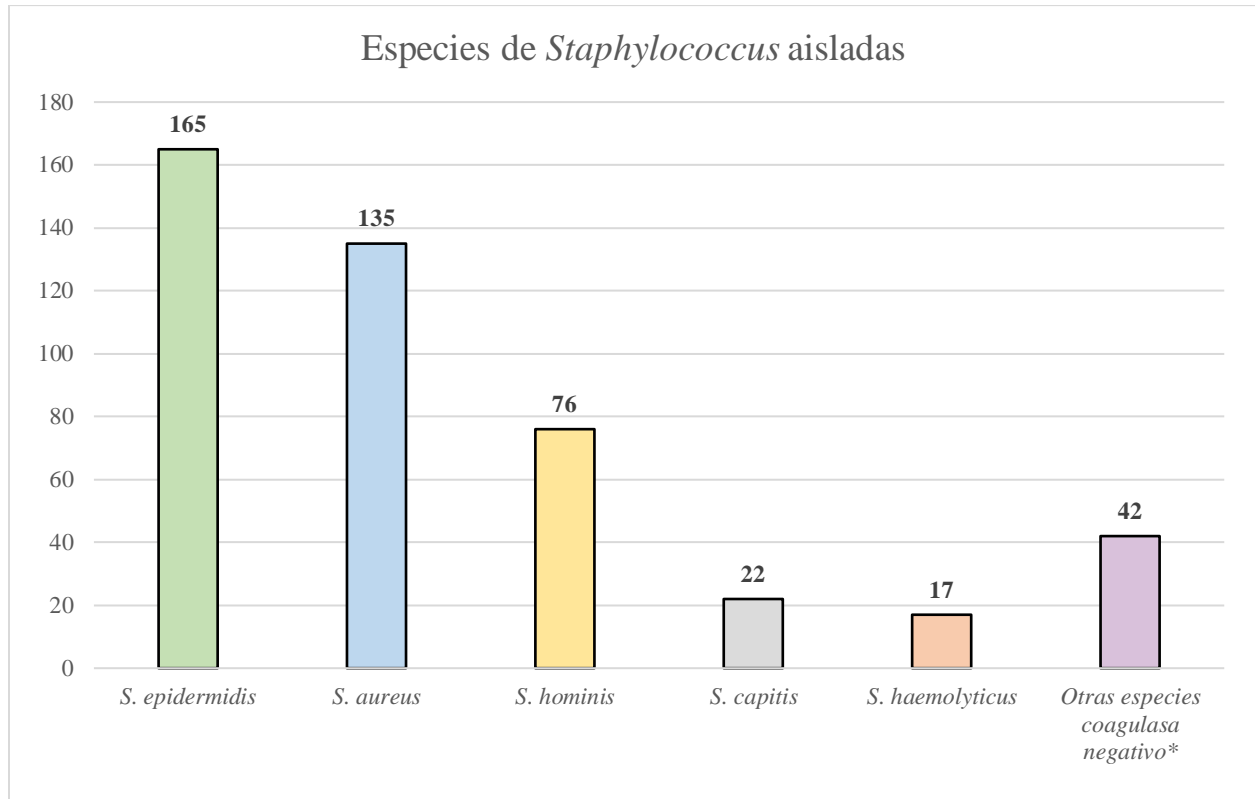
	N=457	%
<i>S. epidermidis</i>	165	36,11
<i>S. aureus</i>	135	29,54
<i>S. hominis</i>	76	16,63
<i>S. capitis</i>	22	4,81
<i>S. haemolyticus</i>	17	3,72
Otras especies coagulasa negativo	42	9,19

Tabla 3. Perfil de susceptibilidad antibiótica de las especies de *Staphylococcus* más frecuentes encontrados en los hemocultivos.

Antibiótico	<i>S.epidermidis</i> (n=165)				<i>S.aureus</i> (n=135)			
	Sensible		Resistente		Sensible		Resistente	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Penicilina	2	1,21	163	98,79	1	0,74	134	99,26
Oxacilina	43	26,06	122	73,94	92	68,15	43	31,85
Trimetoprim/sulfame toxazol	46	27,88	119	72,12	118	87,41	17	12,59
Eritromicina	53	32,12	112	67,88	99	73,33	36	26,67
Clindamicina	101	61,21	64	38,79	98	72,59	37	27,41
Ciprofloxacina	158	95,76	7	4,24	130	96,30	5	3,70
Gentamicina	160	96,97	5	3,03	125	92,59	10	7,41
Tigeciclina	165	100,00	0	0,00	165	100,00	0	0,00
Rifampicina	165	100,00	0	0,00	165	100,00	0	0,00
Minociclina	165	100,00	0	0,00	165	100,00	0	0,00
Linezolid	165	100,00	0	0,00	135	100,00	0	0,00
Vancomicina	165	100,00	0	0,00	135	100,00	0	0,00

FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de las especies de *Staphylococcus* aisladas en los hemocultivos positivos.



*Otras especies coagulasa negativo incluye: *S. cohnii*, *S. caprae*, *S. lentus*, *S. equorum*, *S. gallinarum*, *S. kloosii*, *S. lugdunensis*, *S. sciuri*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. simulans*, *S. xylosus*.

ANEXOS

Anexo 1. Autorización para el desarrollo de la investigación por parte del Hospital General Sur de Quito.



Memorando Nro. IESS-HG-SQ-CIVEI-2021-1015-M

Quito, D.M., 21 de septiembre de 2021

PARA: Sr. Espc. Jorge Anibal Reyes Chacon
Medico/a Especialista en Patología Clínica 1, Hospital General del Sur de Quito.

ASUNTO: Autorización tesis Sertá. María Elisa Villacrés Auquf - PUCE

De mi consideración:

Mediante oficio del 6 de julio del 2021, la Srta. María Elisa Villacrés Auquf, solicita autorización para el desarrollo de la tesis: "Perfiles de susceptibilidad de *Staphylococcus* spp. aislados de hemocultivos en un hospital de segundo nivel del sur de Quito".

En este sentido y amparado en el Memorando Nro. IESS-HG-SQ-2021-2426-M en el cual enuncia : (...) Como Gerente General del Hospital del Sur de Quito-IESS (Encargado), otorgo las siguientes atribuciones y responsabilidades para estricto cumplimiento y aplicación, al Coordinador Institucional de Vigilancia Epidemiológica e Infectología,

- Planificar, organizar, dirigir, controlar y evaluar los procesos y productos de docencia e investigación de la unidad médica;
- Elaborar la programación académica anual de actividades de divulgación científica;
- Administrar los sistemas de información científica y biblioteca de la unidad médica, de acuerdo a las necesidades de la institución;
- Coordinar el desarrollo de programas de investigación en temas de salud humana en la unidad médica, con énfasis en los problemas prioritarios de salud;
- Organizar de manera regular de acuerdo a las directrices de la Gerencia y la Dirección Médica eventos científicos donde se presenten los avances del hospital en las diferentes especialidades;
- Impulsar la investigación científica en el campo de la salud; (...).

La coordinación Institucional de Vigilancia Epidemiológica e Infectología con el objetivo de generar conocimiento científico en colaboración con instituciones de investigación y vigilancia epidemiológica, manifiesta la aprobación dela tesis con el título: **Perfiles de susceptibilidad de *Staphylococcus* spp. aislados de hemocultivos en un hospital de segundo nivel del sur de Quito.** No obstante, queda a responsabilidad de la solicitante el cumplir con todos los tramites solicitados por la Universidad auspiciante y que incluyen los permisos bioéticos

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Mgs. Francisco Xavier Mora Toro
**COORDINADOR INSTITUCIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA E
INFECTOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DEL SUR DE QUITO.**

Memorando Nro. IESS-HG-SQ-CIVEI-2021-1015-M

Quito, D.M., 21 de septiembre de 2021

Anexos:

- catolica_27-08-2021-105601_(2).pdf
- aceptaci3n_villacr3s_m_elisa.pdf
- disertacion_2021final_villacr3s_m.e..zip
- catolica_27-08-2021-105601_(2)0813248001632164751.pdf

jr



firmado electr3nicamente por:
FRANCISCO
XAVIER MORA
TORO