

Artículo original

Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia

Lisette Beatriz Sandra Toledo^{a,*}, Eyilde Josefina Piña Reyes^a, América Paz Montes^a, Elba Luisa Torres Urdaneta^b

^aFacultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. La Universidad del Zulia. ^bCentro de Referencia Bacteriológica Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Venezuela.

Recibido 10 de septiembre de 2011; aceptado 10 de mayo de 2012

Resumen: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) está asociado a diversos procesos infecciosos y su creciente resistencia representa un grave problema de salud pública. Los objetivos de este trabajo fueron: detectar fenotípica y genotípicamente la resistencia a meticilina y eritromicina en 60 cepas SARM y confirmar la resistencia a meticilina. Ésta última fue confirmada por concentración inhibitoria mínima (CIM), prueba de descarte, resistencia a cefoxitina (FOX), detección de PBP2a, producción de β -lactamasa y detección del gen *mecA* (PCR). Para la resistencia a eritromicina se utilizó el método de difusión en disco, CIM, resistencia inducible a clindamicina (D-test) y detección de los genes *ermA*, *ermB*, *ermC* y *msrA* (PCR). Los métodos de CIM, descarte, FOX y PBP2a, mostraron en cada prueba una sensibilidad y valor predictivo de 100% y 98,3% respectivamente. Una cepa fue *mecA* negativo, negativa para PBP2a y β -lactamasa positiva y se consideró "borderline". Treinta y cinco (58,3%) SARM fueron resistentes a eritromicina y mostraron los fenotipos MS_B (6/17,1%), cMLS_B (25/71,4%) y iMLS_B (4/11,4%), siendo estas últimas D-test positivo. El gen *ermA* fue el más frecuente. La resistencia a eritromicina encontrada constituye un problema serio, por ser una de las alternativas para su tratamiento.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, resistencia fenotípica y genotípica, meticilina, eritromicina.

Determination of methicillin and erythromycin resistance of *Staphylococcus aureus* strains isolated at a hospital in Zulia State

Abstract: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains (MRSA) are associated to diverse infectious processes and their growing resistance represents a serious public health problem. The objectives of this study were to detect methicillin and erythromycin resistance of 60 MRSA strains phenotypically and genotypically, and confirm methicillin resistance. This last one was confirmed by the minimal inhibitory concentration (MIC) method, screening test, cefoxitin resistance (FOX), PBP2a detection, β -lactamase production, and *mecA* gene detection (PCR). For erythromycin resistance, the disk diffusion method, MIC, inducible clindamycin resistance (D-test), and *ermA*, *ermB*, *ermC*, and *msrA* gene detection (PCR) were used. The MIC, discard test, FOX, and PBP2a methods showed in each test a sensitivity and predictive value of 100% and 98% respectively. One strain was *mecA* negative, PBP2a negative, and β -lactamase positive and it was considered "borderline". Thirty five (58.3%) were erythromycin resistant and showed MS_B (6/17.1%), eMLS_B (25/71.4%) and iMLS_B (4/11.4%); these last ones were D-test positive. *ermA* gene was the most frequent. The erythromycin resistance found constitutes a serious problem since it is one of the treatment alternatives.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, phenotypic and genotypic, methicillin, erythromycin.

* Correspondencia:
E-mail: lsandrea@cantv.net

Introducción

Staphylococcus aureus es considerada una bacteria potencialmente patógena para el humano a nivel mundial, causante de diversas infecciones en piel y tejidos blandos, neumonía, septicemia, entre otras, debido a que posee

mecanismos de virulencia particulares. Su rápida adaptación a los cambios ambientales y su continua adquisición de determinantes de resistencia a los agentes antimicrobianos, lo convierte en un importante residente en el ámbito hospitalario [1].

Con la introducción de la penicilina como tratamiento

para las infecciones causadas por *S. aureus*, se alcanzaron importantes avances para el control de las infecciones por este microorganismo. No obstante, a pocos años de su introducción, se observó que aproximadamente 60% de los aislamientos mostraron resistencia a este antibiótico [2].

Posteriormente, con la introducción en el mercado de la meticilina, se plantea una nueva alternativa, hasta que dos años después de su uso se detecta la primera cepa de *S. aureus* resistente a este agente antimicrobiano, denominándose a estas cepas *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Desde entonces, se han notificado cepas SARM a nivel mundial constituyendo esto una preocupación mayor, especialmente en el ambiente hospitalario, debido a la elevada mortalidad asociada con este microorganismo [3].

Las infecciones por SARM ocurren con mayor frecuencia en el hospital que en la comunidad. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), considera que las infecciones por SARM se han incrementado en los últimos años y estima que en el 2007 cerca de 94.360 personas contrajeron una infección por este microorganismo y fallecieron aproximadamente 18.650 personas durante su permanencia en el hospital por complicaciones graves a consecuencia de una infección por SARM [2].

En Latinoamérica, estudios han demostrado mayor incidencia de SARM en el ambiente hospitalario (SARM-H) que en la comunidad (SARM-C). En Perú, se procesaron 272 cepas de *S. aureus*, de las cuales 156 (57,4%) fueron SARM, y de ellas 125 (80,1%) fueron SARM-H, 9 (5,8%) SARM-C y 22 cepas (14,1%) no fueron catalogadas ni hospitalaria ni comunitaria [4]. De igual modo, en Cuba, de 125 cepas de *S. aureus* estudiados, 25 (20%) fueron SARM-H y 8 (6,4%) SARM-C [5]. En un estudio multicéntrico en Colombia, entre los años 2001 y 2005, fueron identificados un total de 30.645 aislamientos de *S. aureus*, de los cuales 618 fueron SARM (26,8%); y de éstos, 74 cepas (3,2%) presentaban sólo resistencia a oxacilina por lo cual eran sospechosas de ser compatibles con el perfil de SARM-C, mientras que 507 (22%) tenían perfil de multiresistencia, compatibles con pacientes que estuvieron hospitalizados (SARM-H) [6].

En nuestro país, se han reportado cifras altas de cepas SARM, como lo demuestra un estudio realizado en el Laboratorio de la Policlínica Metropolitana en la ciudad de Caracas, en el cual el porcentaje de resistencia a la meticilina en las cepas de *S. aureus* fue de 88%, siendo la mayoría de ellas aisladas a nivel hospitalario [7].

En el Centro de Referencia Bacteriológico del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (CRB-SAHUM), según el Boletín emitido por esa entidad durante el año 2009, se reportaron elevados porcentajes de cepas SARM en adultos, tanto a nivel hospitalario (59,8%) como comunitario (39,1%), mientras que, los pacientes pediátricos procedentes de la comunidad mostraron mayores porcentajes de resistencia a meticilina (47,3%), que los de pacientes hospitalizados (43,5%) [8].

Con la aparición de las cepas SARM no sólo en el ámbito hospitalario, sino también extrahospitalario se hace necesario el uso de agentes antimicrobianos alternativos

como los macrólidos, específicamente la eritromicina, así como también las lincosamidas (como clindamicina), que poseen un espectro antibacteriano similar, pero no idéntico, al de la penicilina [9].

Los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS_B) conforman un grupo de antimicrobianos de estructura química diferente pero con mecanismo de acción similar. Estos antibióticos actúan a nivel del ARN ribosomal de la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo la fase de elongación de la síntesis proteica por bloqueo de la translocación o de la transferencia peptídica. Esta modificación ribosómica se debe a la acción de una enzima metilasa codificada por una variedad del gen *erm* (erythromycin ribosome methylation) y puede ser de tipo constitutiva (cMLS_B) con alto nivel de resistencia cruzada a todos estos agentes, e inducible (iMLS_B), donde la eritromicina induce la expresión del mecanismo de resistencia [10,11].

Por lo tanto, el uso de la clindamicina para el tratamiento del SARM resistentes a eritromicina, puede determinar la aparición de resistencia a este antibiótico, durante el tratamiento, por mecanismos de resistencia vinculados. No obstante, diferentes autores, plantean la efectividad de clindamicina como tratamiento antimicrobiano, pero advierten sobre el riesgo de que la eritromicina induzca la resistencia a clindamicina y ocurra falla terapéutica [10,12,13].

Adicionalmente, se ha señalado otro mecanismo de resistencia de *S. aureus* a eritromicina, el cual es mediado por una bomba de eflujo codificada por el gen *msrA* que confiere resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos y estreptograminas tipo B (fenotipo MS_B); estos genes utilizan la hidrólisis del ATP como fuente de energía de flujo activo, incrementando el proceso de expulsión del antibiótico [14].

Tomando en cuenta lo anteriormente planteado, es necesario investigar la evolución de la resistencia en cepas SARM a los antibióticos de uso alternativo para su tratamiento, ya que desde la perspectiva de la salud pública mundial, esa resistencia constituye un problema que se ha agudizado cada vez más por el mal uso o abuso de los agentes antimicrobianos. Por lo tanto, el presente estudio planteo como objetivos: detectar fenotípica y genotípicamente la resistencia a meticilina y eritromicina en 60 cepas SARM, confirmar la resistencia a meticilina y evaluar la sensibilidad y valor predictivo de los métodos confirmatorios.

Materiales y métodos

Cepas en estudio: La población estuvo representada por 60 cepas SARM, según el método de difusión en disco, aisladas en el CRB-SAHUM a partir de diversas muestras como: heridas post-operatorias, quemaduras, abscesos, entre otras, durante el período enero a julio del 2009.

Las cepas fueron seleccionadas considerando que fueran referidas del SAHUM, provenientes de pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del hospital (SARM-H), como de pacientes de la comunidad (consulta

externa y servicio de emergencia) (SARM-C), que cumplieran con los criterios establecidos por el CDC para muestras comunitarias: personas que no hayan estado hospitalizadas y que no se les haya realizado algún procedimiento médico recientemente [15].

Determinación fenotípica de la resistencia a meticilina, eritromicina, cefoxitin y clindamicina por el método de difusión en disco: Para la realización de esta prueba se utilizó la metodología descrita por Bauer y Kirby [16], siguiendo los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [17], utilizando los discos de oxacilina (Ox 1 µg); cefoxitina (Fox 30 µg); eritromicina (E 30 µg); clindamicina (CC 2 µg).

Determinación de la resistencia a oxacilina mediante el método de descarte (Screening test): Se siguió la metodología sugerida por el CLSI [17], para lo cual se realizó una suspensión directa en solución salina al 0,85% de colonias de *S. aureus* crecidas en agar sangre para preparar un inóculo estandarizado equivalente al tubo 0,5 en la escala de McFarland. Posteriormente, con un hisopo de algodón estéril se inoculó en una placa con agar Müeller Hinton (MH) suplementado con 4% de NaCl (p/v 0,68 mol/L) y 6 µg/mL de oxacilina. Las placas se incubaron a 35 °C en condiciones de aerobiosis durante 24 horas. Para efectos de control de calidad, fueron probadas las cepas control, *S. aureus* ATCC 43300 (oxacilina resistente) y *S. aureus* ATCC 29213 (oxacilina susceptible). Luego del período de incubación, cualquier crecimiento sobre las placas fue considerado resistente, según los criterios establecidos por el Manual M100 del CLSI [17].

Concentración inhibitoria mínima (CIM): Fue determinada mediante el uso de método automatizado VITEK, disponible comercialmente, que utiliza tarjetas (GPS) adaptadas a los antibióticos que se utilizan para estafilococos las cuales se basan en la técnica de CIM por microdilución.

Detección de la proteína de unión a la penicilina 2a: Se realizó utilizando el kit PBP2a, también llamado PBP2' Test (Oxoid), disponible a nivel comercial, siguiendo la metodología e indicaciones señaladas por el fabricante. Este método se basa en la aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales específicos para esta proteína.

Prueba D o prueba de difusión de doble disco: Se utilizó la técnica propuesta por el CLSI [17] preparando una suspensión del microorganismo en solución salina fisiológica 0,85% comparable con el tubo N° 0,5 de McFarland, que fue inoculada luego a una placa de agar de MH y se colocaron los discos de eritromicina y de clindamicina a una distancia entre ambos entre 15 a 26 mm según lo establecido. En la prueba positiva se observa un achatamiento del halo de inhibición del crecimiento alrededor del disco de clindamicina, en la zona que está adyacente al disco de eritromicina indicando

resistencia inducible a clindamicina.

Determinación de la producción de β-lactamasas: Se utilizó el método de difusión en agar empleando discos de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC 30) y ampicilina/sulbactam (SAM 20) [18]. Para el control de calidad de la prueba se utilizó la cepa de *S. aureus* ATCC 29213.

Determinación molecular de la resistencia a meticilina y eritromicina: Para determinar la presencia del gen de resistencia a meticilina (*mecA*) y los genes de resistencia a eritromicina (*ermA*, *ermB*, *ermC* y *msrA*), se utilizó la reacción múltiple en cadena de la polimerasa (PCR). Para la extracción del ADN se siguió la metodología descrita por Johnson *et al* [19].

Para el proceso de amplificación del ADN se emplearon dos mezclas de reacciones múltiples con el objeto de minimizar tiempo y recursos, empleando los cebadores descritos por Martineau *et al* [20]. Los productos amplificados fueron analizados por electroforesis empleando geles de agarosa al 2%, corridos a 80 V aproximadamente por 1 hora. El ADN amplificado fue visualizado utilizando un transiluminador de luz UV luego de la tinción con bromuro de etidio. Para la implementación de la técnica y como controles positivo y negativo, se empleó una cepa SARM local y la cepa ATCC de *S. aureus* 29213, respectivamente.

Análisis estadístico: Para comparar los métodos de detección de resistencia a oxacilina, se determinó la sensibilidad (SEN) y valor predictivo (VP), de cada uno de los métodos utilizados, empleando la presencia del gen *mecA*, como método de referencia.

Valor predictivo positivo: Para el cálculo del VPP se consideró:

- Verdadero positivo (VP): Cepa con resultado positivo por cada una de las pruebas y que evidenció el gen *mecA*.
- Falso positivo (FP): Cepa que mostró un halo de inhibición a oxacilina menor o igual a 10 mm y no se detectó la presencia del gen *mecA* [21].

Sensibilidad: Se calculó dividiendo el total de cepas que evidenciaron la presencia del gen *mecA* por PCR entre el número de cepas resistentes detectadas por cada método [22].

Resultados y discusión

En el presente estudio, de las 60 cepas SARM, 37 (61,7%) fueron aisladas de pacientes hospitalizados (SARM-H) y 23 (38,3%) de procedencia comunitaria (SARM-C), reforzando lo planteado por otras investigaciones a nivel mundial, donde la mayoría de las cepas SARM aisladas se detectan en ámbitos hospitalarios [23,28].

A pesar de que el método de difusión en disco continúa siendo de gran utilidad por ser rápido y al alcance para los laboratorios de bacteriología, presenta limitaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad [22]. Es por ello, que

los resultados obtenidos por este método fueron confirmados por otros señalados en la tabla 1, donde se observa que de las 60 cepas de *S. aureus* que resultaron resistentes a meticilina por el método de difusión en disco, una cepa mostró ser sensible a la cefoxitina; sensibilidad intermedia a meticilina (CIM 4 µg/mL); fue negativa al método de screening test y no aglutinó al PBP2a, por lo que estos métodos mostraron una sensibilidad y un valor predictivo positivo de 100 y 98,3% respectivamente para cada una de estas pruebas, en base a la presencia del gen *mecA*, lo cual es comparable a lo obtenido por otros autores [29].

Tabla 1. Sensibilidad y valor predictivo positivo de los métodos confirmatorios para la resistencia a meticilina. Centro de Referencia Bacteriológico. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Enero a julio 2009. (N=60).

Método	Resultado positivo	Sensibilidad (%)	Valor Predictivo Positivo (%)
CIM	59	100	98,3
FOX (30 µg)	59	100	98,3
Screening Test	59	100	98,3
PBP2a	59	100	98,3
gen <i>mecA</i>	59	-	-

Es importante destacar que estos valores fueron el resultado de la comparación con el método de PCR que es señalado como “gold standard” [17,30], el cual detecta efectivamente el tipo de resistencia a meticilina más frecuente entre las cepas de *S. aureus*, pero no incluye todos los mecanismos de resistencia que pueden encontrarse en estos microorganismos [31]. No obstante, de las 60 cepas SARM, 59 (98,3%) presentaban el gen *mecA*, pero 1 (1,7%), no amplificó para este gen y como fue señalado con anterioridad, esta cepa mostró una sensibilidad intermedia a meticilina, fue sensible a FOX y negativa para el PBP2a; estos criterios sirvieron de base para catalogarla como una cepa de *S. aureus* con resistencia a oxacilina “borderline” (BORSA por sus siglas en inglés) [32,33], sugiriendo que la resistencia a meticilina en esta cepa era debida a otro mecanismo, lo cual fue corroborado al comprobar que la cepa era productora de β-lactamasa.

La presencia de esta cepa BORSA demuestra que la determinación de la resistencia mediante CIM y la detección del gen *mecA*, no deben ser utilizados como únicos métodos para la detección de la resistencia a meticilina, ya que pueden haber otros mecanismos de resistencia involucrados [29].

Lo anterior es corroborado por otra investigación, donde se comparó el rendimiento para la detección de SARM mediante el uso del PBP2a y el antibiograma versus la PCR. Los autores observaron que de 73 cepas de *S. aureus*, 36 (49,3%) fueron SARM resultando positivas por el método de difusión en disco, y dos de ellas (5,9%) no aglutinaron con el PBP2a ni amplificaron para el gen *mecA*, considerando los autores la existencia de otros mecanismos de resistencia

[34].

En relación con la resistencia a eritromicina, de las 60 cepas SARM estudiadas, el 58% (27 cepas) resultaron resistentes a este agente antimicrobiano, tanto por el método de difusión en disco en agar como por CIM, de las cuales, 24 (68,6%) fueron cepas SARM-H y 11 (31,4%) SARM-C. Esta tasa de resistencia encontrada tanto en las cepas SARM-H como SARM-C, fue superior a la observada en otra investigación, en la cual la resistencia fue del 45% [35]. Sin embargo, la mayoría de los reportes publicados revelan porcentajes de resistencia más elevados (80%) para este antibiótico en el ámbito hospitalario [36,37].

Los elevados porcentajes de resistencia encontrados en cepas SARM, por ser este uno de los antibióticos alternativos para el tratamiento de las infecciones asociadas a este microorganismo, resultan preocupantes, por lo que habría que considerar el uso de otros agentes antimicrobianos [34,35].

La clindamicina constituye una importante alternativa para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causados por cepas SARM debido a su buena absorción oral y excelente penetración, además de no requerir el ajuste de la dosis en insuficiencia renal [11,38].

No obstante, un dato preocupante obtenido en este estudio, fue la elevada tasa de resistencia a clindamicina encontrada en las cepas SARM estudiadas (41,6% / n = 25). Al igual que lo señalado para eritromicina, las tasas de resistencia a clindamicina reportadas en otras investigaciones son muy variables [39-44]. Así, en los Estados Unidos de América, en el año 2005 la resistencia a este antibiótico alcanzó 10% en los pacientes con cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina y 18% en las cepas SARM [38].

En relación a la expresión fenotípica de resistencia a MLS_B, de las 35 cepas resistentes a eritromicina, 29 (83%) mostraron el fenotipo (MLS_B), y 6 (17,1%) resultaron del fenotipo MS_B (Figura 1).

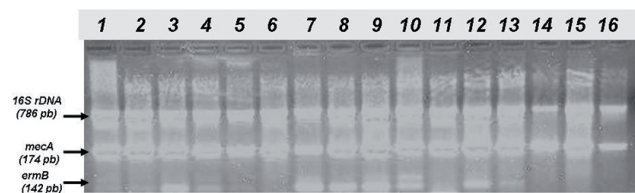


Figura 1. Técnica de PCR para detectar el gen *mecA* de algunas cepas SARM analizadas. Se observa en primera línea el fragmento *rDNA 16S* para su identificación, en segunda línea el gen de resistencia a oxacilina (*mecA*) y en tercera línea, columna 10 se observa la única cepa que sólo mostró el gen *ermB*.

De las 29 cepas que mostraron el fenotipo MLS_B, 25 (86%) fueron de tipo constitutivo (cMLS_B) y 4 (14%) del tipo inducible (iMLS_B). Es importante señalar que, las cuatro cepas que mostraron el fenotipo inducible, también dieron la prueba del D-test positivo, es decir, mostraron la capacidad de la eritromicina de inducir resistencia a clindamicina, lo cual concuerda con la literatura (Figura 2) [4].

De igual modo, 3 (75%) de las 4 cepas que resultaron D-test positivo provenían de pacientes hospitalizados,

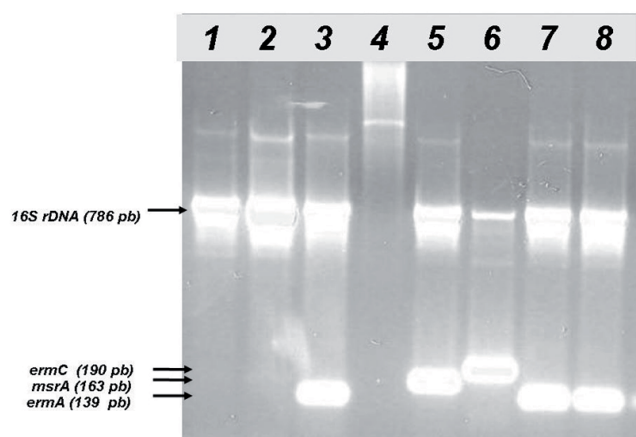


Figura 2. Técnica para detectar los genes *ermA*, *ermC* y *msrA* de algunas cepas SARM analizadas. Se observa en primera línea el fragmento *rDNA 16S* para su identificación, en segunda línea, columna 6 se observa 1 cepa que presentó el gen *ermC*, en la tercera línea, columna 5 se observa una de las dos cepas que mostró el gen *msrA* y en la cuarta línea el gen *ermA*.

indicando la capacidad de las bacterias intrahospitalarias de adquirir mecanismos de defensa o resistencia a los antimicrobianos, cuando su uso es frecuente [23]. De hecho, diversos estudios avalan la prevalencia de cepas inducibles en el medio hospitalario [23,39-42].

En este estudio, el fenotipo cMLS_B representó el gen más frecuente de resistencia a eritromicina, la cual es comparable con otras investigaciones [7,23], pero contrario a lo reportado por Tejada *et al* [41], quienes al estudiar 210 aislamientos de *S. aureus*, encontraron que el fenotipo más común fue el iMLS_B con 12%, mientras que, el tipo cMLS_B alcanzó 1%.

En cuanto a la distribución de genes en los fenotipos de resistencia MLS_B y MS_B, como puede observarse en la tabla 2, *ermA* fue el gen mayormente encontrado, ya que de las 29 cepas con el tipo MLS_B, 24 (88,8%) presentaron este gen; mientras que las 5 cepas restantes, expresaron otros genes; 1 (3,5%) fue *ermC*; 1 (3,5%) cepa mostró los genes *ermA* y *ermB*; 2 (7,0%) cepas tenían los genes *ermA* y *msrA* y 1 (3,5%) no amplificó para ningún gen; mientras que en 4 (66,7%) de las 6 cepas que mostraron el fenotipo MS_B se evidenció el gen *msrA*.

Es importante resaltar que, a pesar de que 6 de las 35 cepas

Tabla 2. Distribución de genes en los fenotipos de resistencia a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas MLS_B en cepas SARM. Centro de Referencia Bacteriológico. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Enero a julio 2009.

Nº de cepas resistentes a eritromicina	Fenotipo de resistencia	Nº de cepas	%	Genes de resistencia
29	MLS _B	24	82,8	<i>ermA</i>
		1	3,4	<i>ermA</i> y <i>ermB</i>
		1	3,4	<i>ermC</i>
		2	7,0	<i>ermA</i> , <i>msrA</i>
		1	3,4	Desconocido

SARM mostraron el fenotipo MS_B, sólo 4 cepas (66,7%) evidenciaron el gen *msrA*, mientras que dos de ellas no lo hicieron, lo que se contrapone a lo señalado en la literatura que establece que este fenotipo está asociado a un mecanismo de bomba de eflujo mediado por este gen. No obstante, se han descrito enzimas con actividad fosfotransferasa, que al igual a la actividad realizada por el gen *msrA*, inactivan los macrólidos de 14 y de 15 átomos [33]. Otros autores plantean la posibilidad de la existencia de otros mecanismos de resistencia o la presencia de otros genes enmascarando la resistencia [43]. De hecho en la presente investigación, se observó que 2 cepas que mostraron el fenotipo MLS_B evidenciaron el gen *msrA* junto con el gen *ermA*, lo que podría estar enmascarado con este último [44].

Los resultados encontrados en el presente estudio, concuerdan con lo reportado en Colombia, donde los autores observaron porcentajes similares, ya que 100% (195/195) de las cepas SARM expresaron el fenotipo cMLS_B de las cuales 163 (78%) portaban el gen *ermA*, mientras que 4 (2%) de los aislamientos tenían combinaciones de *ermA* y *msrA* [25].

La presencia de cepas SARM en los ambientes hospitalarios y comunitarios representan un grave problema, que se acentúa aún más si esta resistencia se extiende a otros agentes antimicrobianos de uso electivo (como la eritromicina) para el tratamiento de las infecciones causadas por estas cepas resistentes.

Referencias

- Bustos J, Hamdan A, Gutiérrez M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed. 2006; 17:287-305.
- SARM en entornos médicos. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. CDC. 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/sarmenfermedad.html>. Acceso 28 de mayo 2009.
- Panlilio A, Culver D, Gaynes R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992; 13:582-6.
- Tamariz J, Cruz J, Atencia A, Figueroa J, Horna G, Guerra H. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. Acta Méd Peruana. 2009; 26:12-6.
- Nodarse R. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante disco de cefoxitina. Rev Cub Med Mil. 2009; 38:3-4.
- Cortes J, Gómez C, Cuervo S, Leal A y GREBO. Implicaciones en salud pública de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad en Bogotá-Colombia. Rev Salud Pública. 2007; 9:448-54.
- Torres L, Calvo A, Colmenares J, Rodríguez N, Pedroza R. Detección fenotípica y molecular de la B-lactámico resistencia en cepas de *Staphylococcus aureus*. Caracas, Venezuela. Vitae. 2005; Disponible en: <http://caibco.ucv.ve>. Acceso 30 de mayo 2010.
- Boletín sobre Etiología y Resistencia Bacteriana. Centro de Referencia Bacteriológica. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. 2009. Disponible en: <http://www>

- sahum.gob.ve/view/docs/boletin.pdf. Acceso 30 de mayo 2010.
9. Savio E, Medina J. Consideraciones clínicas y directivas terapéuticas en las enfermedades producidas por SAMR comunitario. Montevideo: MSP, 2004; Disponible en: <http://www.mednet.org.uy/cq3/emc/samr.pdf>. Acceso 28 de septiembre 2009.
 10. Fiebelkorn K, Crawford S, McElmeel M, Jorgensen J. Practical disk diffusion methods for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative Staphylococci. J Clin Microbiol. 2003; 41:4740-4.
 11. Merino L, Cantos A, Torres M, Aznar J. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25:77-81.
 12. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35:1267-72.
 13. Guzmán M, Lozada R. Detección de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes aislados de pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Rev Soc Ven Microbiol. 2007; 27:349-63.
 14. Fischetti V, Novick R, Ferretti J, Portnoy D, Rood J editors. Gram - positive pathogens. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2000.
 15. SARM originado en la comunidad. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Disponible en: http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/sarm_comunidad.html. Acceso 12 diciembre 2011.
 16. Bauer A, Kirby W, Sherris J, Turk M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. Am. J Clin Pathol. 1996; 45:439-96.
 17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth edition informational supplement. M100-S20. Wayne (PA), USA; 2010.
 18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, 5th ed. Approved standards M2-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (PA), USA: 1993.
 19. Johnson W, Tyler SD, Ewan EP, Ashton FE, Pillard DR, Rozee KR. Detection of genes for enterotoxins, exfoliative toxins, shock syndrome toxin 1 in *Staphylococcus aureus* by the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1991. 29:426-30.
 20. Martineau F, Picard F, Lansac N, Ménard, C, Roy P, Ouellette M, et al. Correlation between the resistance genotype determined by multiple PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44:231-8.
 21. Hamoudi A, Marcon M, Cannon H, McClead R. Comparison of three major antigen detection methods for the diagnosis of group B. streptococcal sepsis in neonates. Pediatr Infect Dis. 1983; 2:432-5.
 22. Soloaga R, Corso A, Galletti P, Faccione D, Galas M. Detección de meticilino-resistencia en *Staphylococcus aureus*: Comparación de métodos convencionales y aglutinación con MRSA-screen latex. Rev Argent Microbiol. 2004; 36:36-40.
 23. Klevens M, Morrison M, Nadle J, Petit S, Gerhman, K, Ray S, Harrison L, Lynfield R, Dumyati G, Townes J, Craig A, Zell E, Fosheim G, McDougal L, Carey R, Fridkin S. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. JAMA. 2007; 298:1763-71.
 24. Gil M. *Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. Rev Chil Infect. 2007; 17:145-52.
 25. Reyes J, Hidalgo M, Díaz L, Rincón S, Moreno J, Vanegas N, et al. Characterization of macrolide resistance in Gram-positive cocci from Colombia hospitals: a countrywide surveillance. Int J Infect Dis. 2007; 11:329-36.
 26. Ferrero S, Arias A. Resistencia de *Staphylococcus aureus* en el Hospital Escuela de Corrientes. 2006. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-103.pdf>. Acceso 28 septiembre 2009.
 27. Prego J, Galiana A, Pujadas M, Almada K, Boulay M, Carugati M. L, Castro M, Delfino M, Ferreiro B, Gandaro P, Ihitz A, Lustemberg A, Mas M, Telechea D, Paiva R. Infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios. Arch Pediatr Urug. 2004; 75:300-6.
 28. Schreckenberger P, Llendo E, Ristow K. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. J Clin Microbiol. 2004; 42:2777-9.
 29. Castellano M, Perozo A, Vivas R. Detección fenotípica y molecular de resistencia a meticilina en *S. aureus*. Kasma. 2008; 36:28-38.
 30. Ulloa F, Porte T, Carmi A, Varela C, Fica A. Comparación de reacción de polimerasa en cadena, látex y antibiograma para detección de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. Rev Chil Infectol. 2001;18:255-60.
 31. García J, Cantón R, García J, Gómez M, Martínez L, Rodríguez C, Vila J. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica SEIMC. 2000. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap11.htm>. Acceso 30 de marzo 2012.
 32. McDougal LK, Thomsberry C. The role of β -lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillin and cephalosporin. J Clin Microbiol. 1986; 23:832-9. En: Borraz C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en hospitales españoles. [Tesis doctoral]. Universidad de Barcelona. España; 2006
 33. Ardanuy C, Cercenado E, Morosini MI, Torres, C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. 2011. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap39.asp>. Acceso 30 de octubre 2011
 34. Nabón A. *Staphylococcus aureus* resistente a betalactámicos en infecciones detectadas en la comunidad. Salud Militar. 2006; 28(1). Disponible en: <http://www.dnsffaa.gub.uy/revista/Volumen28/Staphylococcus%20aureus.pdf>. Acceso 12 de septiembre 2010.
 35. Navascués A, García J, Guillén J. Situación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital de Navarra (2000-2002). An Sis Sanit Navar. 2004; 27:21-5.
 36. Picazo J, Betriu C, Rodríguez I, Azahares E, Sánchez A. y grupo VIRa. Vigilancia de resistencia a los antimicrobianos:

- Estudio VIRA. *Enf Infec Microb Clin.* 2002; 20:503-10.
37. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez JA, Baquero F. Resistencia a antibióticos en *S. aureus* aislados de sangre en 31 hospitales españoles de la red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Med Clin.* 2002; 119:361-5.
 38. Kaplan S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006; 17:113-9.
 39. Fernández S, Cárdenas M, Elster C. Incidencia de resistencia constitutiva e inducible a clindamicina en *Staphylococcus* spp. aislados en un centro ambulatorio. *Rev INHRR.* 2004; 35:10-3.
 40. Montoya I, Mira O, Álvarez A, Cofre G, Cohen V, Donoso W, Torres T. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* metilino resistente. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80: 48-53.
 41. Tejada E, Behani M, Leggiadro R. Community-associated methicillin-resistant staphylococcal infection in an inner city hospital pediatric inpatient population. *South Med J.* 2009; 102:135-8.
 42. Cercenado E, Morosini M.I. Estafilococos y betalactámicos, aminoglicósidos, macrólidos y glicopéptidos. 2008. En: http://www.seimc.org/grupos/gemara/fuentes/gemara_dyc1p5_05.pdf. Acceso 15 de mayo 2010.
 43. Rahbar M, Hajia M. Resistance inducible clindamycin in *Staphylococcus aureus*: a cross-sectional report. *J Biol Sci.* 2007; 10: 189-92.
 44. Borraz C. Epidemiología de la resistencia a metilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en hospitales españoles. [Tesis doctoral]. España. Universidad de Barcelona: 2006.