



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES SECUNDARIAS A
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CON MIC DE VANCOMICINA MAYOR O IGUAL A
1Y MENOR A 4microg/ml**

TESIS

Para obtener el título de
Especialista en Medicina Interna

Presenta

Christina William Marcos

Director de Tesis

Dr. José Donis Hernández

Ciudad Universitaria, CDMX Abril 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES SECUNDARIAS A STAPHYLOCOCCUS AUREUS CON MIC DE
VANCOMICINA MAYOR O IGUAL A 1Y MENOR A 4microg/ml
Dra. Christina William Marcos**

Índice

Introducción.....	3
Objetivo General.....	20
Objetivos Específicos.....	20
Hipótesis Nula.....	21
Hipótesis Alternativa.....	21
Planteamiento del Problema.....	22
Justificación.....	23
Metodología.....	24
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de Eliminación.....	26
Procesamiento y Análisis Estadístico.....	26
Resultados.....	27
Análisis de Resultados.....	35
Discusión.....	38
Limitaciones del Estudio.....	42
Conflicto de Interés.....	42
Recursos Humanos.....	42
Recursos Materiales.....	42
Recursos Financieros.....	42
Resultados Esperados y Productos Entregados.....	42
Bibliografía.....	43

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES SECUNDARIAS A STAPHYLOCOCCUS AUREUS CON MIC DE VANCOMICINA MAYOR O IGUAL A 1Y MENOR A 4microg/ml

INTRODUCCIÓN

Alexander Ogston fue el primero en aislar *Staphylococcus aureus* de un absceso en 1880 y describió su participación en infecciones localizadas y septicemia.

Staphylococcus aureus (pronunciación: /,stafilo'kokus 'awrews/), conocido como estafilococo áureo, o comúnmente estafilococo dorado, es una bacteria anaerobia facultativa, Gram positiva, productora de coagulasa, catalasa, inmóvil y no esporulada que se encuentra ampliamente distribuida por todo el mundo.

Staphylococcus aureus es un agente patogénico ubicuo que es considerado como parte de la microbiota normal, se encuentra en la piel del individuo sano. Los seres humanos son un reservorio natural de *S. aureus*. Entre el 30 y el 50% de los adultos sanos están colonizados, y entre el 10 y el 20% se mantienen colonizados persistentemente. Esta bacteria forma parte de la microbiota normal del ser humano y tiene colonización selectiva de narinas (20-40%, en adultos), pliegues intertriginosos, perineo, axilas y vagina, no obstante, las personas colonizadas tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones. pero bajo ciertas circunstancias puede producir una amplia gama de enfermedades, que van desde infecciones cutáneas y de las mucosas relativamente benignas, tales como foliculitis, forunculosis o conjuntivitis, hasta enfermedades de riesgo vital, como celulitis, abscesos profundos, osteomielitis, meningitis, sepsis, endocarditis o neumonía. Además, también puede afectar al aparato gastrointestinal. En la actualidad, este microorganismo se encuentra como el principal causante de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

La colonización por *S. aureus* se da preferentemente en:

Personas con diabetes tipo 1; usuarios de drogas intravenosas; pacientes con hemodiálisis; pacientes quirúrgicos; personas con SIDA.

Entre los factores de riesgo que predisponen a infecciones graves por *S. aureus* se encuentran: Defectos en la quimiotaxis de leucocitos (como: Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Down,...), defectos en la opsonización por anticuerpos (como agammaglobulinemia primaria), defectos en la fagocitosis (como enfermedad granulomatosa crónica), lesiones cutáneas (como quemaduras); presencia de cuerpos extraños (como suturas o prótesis), infección por otros agentes, algunas enfermedades crónicas (como diabetes mellitus), consumo de antibióticos. (2, 29)

Morfología

S. aureus es un coco inmóvil, de 0,5 a 1 μm de diámetro, que se divide en tres planos para formar grupos de células irregulares semejantes a racimos de uvas. En extendidos de pus los cocos aparecen solos, en pares, en racimos o en cadenas cortas. Los racimos irregulares son característicos de extendidos tomados de cultivos que se desarrollan en medios sólidos, mientras que en otros cultivos son frecuentes las formas de diplococos y en cadenas cortas. Unas pocas cepas producen una cápsula de mayor viscosidad que incrementa la virulencia del microorganismo. *S. aureus* es un microorganismo Gram positivo pero las células viejas y los microorganismos fagocitados se tiñen como gramnegativos.

Cápsula y capa de polisacárido extracelular

Se han reportado cepas de *S. aureus* que se encuentran recubiertas por una capa de polisacáridos externos, la cual recibe el nombre de *slime* o cápsula mucoide, que incrementa su capacidad de adherencia, evita que sea reconocido, así como refuerza el efecto antifagocítico. Hasta ahora se han identificado 11 serotipos capsulares de *S. aureus*. Los serotipos con las cápsulas más gruesas son el 1 y el 2, y forman colonias mucoides, no obstante, no se asocian con enfermedad. Los serotipos 5 y 7 son los responsables de la mayor parte de las infecciones humanas y específicamente el serotipo 5 engloba a la mayoría de las cepas de *S. aureus* Resistente a Meticilina

La capa polisacárida extracelular es producida por algunas cepas de *S. aureus* y les confiere la capacidad de adherirse a las células huésped diferentes objetos protésicos, como catéteres, injertos y prótesis plásticas. Esta adherencia poco común se debe a la capa de polisacárido extracelular, formada por monosacáridos, péptidos y proteínas, que es producida por la mayor parte de los estafilococos.

Peptidoglucano

El peptidoglucano forma aproximadamente el 50% del peso de la pared celular en seco. Está compuesto por cadenas de 10 a 12 glucanos, entre los que destacan el ácido N-acetilmurámico y N-Acetilglucosamina unidos mediante enlaces β 1,4. Estos glucanos se encuentran entrecruzados por oligopéptidos y un puente de pentaglicina por la β -N-acetilglucosaminidasa (específico para *S. aureus*). En el caso de *S. aureus* las cadenas de glucano se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina unidos a L-Lisina y D-Alanina. El peptidoglucano funciona como estabilizador osmótico y evita la lisis de la bacteria por las diferencias en la concentración de sal. El peptidoglucano tiene una actividad tipo endotoxina y estimula la quimiotaxis de neutrófilos, lo que contribuye a la formación de abscesos. Las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) son enzimas que catalizan la construcción de peptidoglucano.

Las diferencias en la estructura del peptidoglucano en cepas de *S. aureus* constituyen diferencias en su capacidad de causar coagulación intravascular diseminada.

Ácidos teicóicos

El ácido teicóico supone aproximadamente el 30% del peso de la pared celular en seco. Los ácidos teicóicos son polímeros de fosfato de ribitol unidos mediante enlaces fosfodiéster (diferentes para cada especie bacteriana). Se unen a residuos del ácido N-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o se anclan lipofílicamente a la membrana citoplasmática (ácidos lipoteicóicos). Son inmunógenos cuando se encuentran unidos al peptidoglucano y estimulan una respuesta de tipo humoral, activan el complemento, mejoran la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares y activan la producción de interleucina 1. Los ácidos teicóicos actúan en la adherencia específica de las bacterias Gram positivas a las superficies mucosas y presenta afinidad por fibronectina.

Catalasa

La catalasa funciona para catalizar la destrucción de peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua, y es de utilidad para evitar la formación de radicales tóxicos formados por el sistema de la mieloperoxidasa en las células fagocíticas. La catalasa constituye un blanco para pruebas de identificación bioquímica.

Proteína A

Las cepas de *S. aureus* se caracterizan por estar recubiertas de proteína A (42 kDa/508 aa). Esta proteína se acopla a la capa de peptidoglucano o a la membrana citoplasmática. Tiene afinidad por la fracción Fc de las inmunoglobulinas IgG (subtipos IgG₁, IgG₂, IgG₄) lo que le permite fijarlas por el extremo cristalizable, de esta manera evita ser opsonizado y fagocitado. Esta proteína es inmunógena y se encuentra (junto con anticuerpos contra ella) en el suero de individuos con infecciones severas por *S. aureus*.

Coagulasa

Es un activador de protrombina presente en la mayoría de las cepas de *S. aureus*, también conocida como factor de agregación y constituye una prueba muy sensible y específica para esta bacteria. Esta proteína representa un importante factor de virulencia. La coagulasa puede unirse al fibrinógeno y convertirlo en fibrina insoluble, la cual tiende a formar depósitos donde los estafilococos pueden agregarse (semejando a las plaquetas) y formar grupos.

Otras estructuras

La membrana citoplasmática de *S. aureus* no presenta nada en especial. Las proteínas de superficie del estafilococo poseen características en común, tales como: Una secuencia de señal secretoria en el extremo amino terminal, con aminoácidos catiónicos, extendida hasta el citoplasma; un extremo hidrofóbico que se extiende hasta la membrana; una región de anclaje a la pared celular en el extremo carboxilo terminal; un dominio de adherencia en el extremo amino terminal.

Metabolismo

Staphylococcus aureus tiene un metabolismo anaerobio facultativo, con excepción de las subespecies *Staphylococcus aureus anaerobius* y *Staphylococcus aureus saccharolyticus* que crecen de forma anaerobia y a menudo son catalasa-negativas.

Factor de virulencia

S. aureus posee varios factores de virulencia. Estos son:

Cápsula: Inhibe quimiotaxis y dificulta la fagocitosis

Capa de polisacáridos extracelulares: Facilita la adherencia a los cuerpos extraños (como cables de marcapasos, catéteres, etc.).

Peptidoglucanos: Evita la lisis celular (estabilizador osmótico). Estimula la producción de pirógeno endógenos. Estimula la quimiotaxis leucocitaria con la formación de abscesos.

Ácido teicóico: Media la adherencia del estafilococo a fibronectina, un componente mayoritario del tejido conectivo.

MSCRAMM: Aumenta su adherencia tisular.

Proteína A: Brinda protección contra la inmunidad humoral, fija anticuerpos por la porción Fc y tiene propiedades anticplemento.

Coagulasa: Cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina provocando el depósito de *S. aureus*, al estar cubierto por fibrina se vuelve menos inmunógeno.

Hialuronidasa: Cataliza la destrucción del ácido hialurónico en el tejido conjuntivo para ayudar a la diseminación del estafilococo.

Fibrinolisisina : Disuelve coágulos de fibrina.

Lipasas : Promueven la hidrólisis de lípidos lo que hace que *S. aureus* se disemine en el tejido cutáneo y subcutáneo.

Endonucleasas/DNAsas: Hidrólisis de DNA.

β -lactamasa: *S. aureus* posee 3 tipos. Por lo general residen en plásmidos.

Citotoxinas: Destruye células

Toxinas exfoliativas (ETA, ETB): Serina proteasas que atacan a la Desmogleína-1 y ocasionan Síndrome de piel escaldada por estafilococo.

Enterotoxinas: Produce diarrea por apertura de canales o muerte de enterocitos.

Algunas son superantígenos.

TSST-1: Superantígeno que activa una gran cantidad de linfocitos con una producción masiva de citosinas, ocasionando Síndrome del shock tóxico. ⁽²⁰⁾

Factores de adhesión

Existen diferentes proteínas de adhesión llamadas MSCRAMM (Componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de la matriz), propias de los estafilococos. El ácido teicóico tiene una gran afinidad como fibronectina. Estos factores adhesivos permiten que *S. aureus* pueda unirse a fibronectina, fibrinógeno, elastina y colágeno.

Citotoxinas

Una citotoxina es una toxina citolítica que causa daño directo a la membrana celular de las células del hospedero, se han identificado y aislado 5 toxinas: toxina- α , toxina- β , toxina- γ , toxina- δ y la leucocidina de Pantón-Valentine (P-V).

Hemolisina- α

La toxina alfa (hemolisina alfa) es un polipéptido de 33 kDa que se introduce en las regiones hidrofóbicas de la membrana citoplasmática de células

como eritrocitos, hepatocitos, leucocitos, miocitos (también músculo liso vascular) y plaquetas; donde forma poros de 1 a 2 nm de diámetro. Estos poros causan un desequilibrio osmótico importante debido a la salida rápida de K⁺ y la entrada de Na⁺ y Ca⁺⁺ que termina en lisis celular. Se secreta en la fase de crecimiento logarítmico y es codificada por el cromosoma bacteriano aunque puede ser codificada por plásmidos adquiridos. Es especialmente neurotóxica ya que causa la degeneración de la vaina de mielina.

Hemolisina-β

La toxina beta (hemolisina beta) es una esfingomielinasa, también conocida como esfingomielinasa C, es una proteína presente en la mayoría de las cepas de *S. aureus*. Esta enzima tiene una masa de 35 kDa y es termolabil (sensible al calor). Tiene afinidad por la esfingomielina y lisofosfatidil colina (componentes de la membrana citoplasmática del hospedero) y cataliza su destrucción, con lo que trae toxicidad para distintas células como eritrocitos, fibroblastos, leucocitos y macrófagos.

Hemolisina-δ

La toxina delta (hemolisina delta) es un pequeño polipéptido de 3 kDa producido por la gran mayoría de las cepas de *S. aureus* (y también por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus*). Se produce en la fase de crecimiento tardío. Se cree que esta toxina actúa como un surfactante que actúa como detergente en las membranas de las células blanco, afecta a todas las células en general, pero en especial a eritrocitos.

Toxina-γ y leucocidina P-V

La toxina gama (hemolisina g) y la leucocidina Pantón-Valentine son estructuralmente similares. Ambas tienen actividad hemolítica y constan de dos subunidades. La subunidad S (de *Slow-elution*) es una proteína de elusión lenta, se han identificado 3 (HlgA [Hemolisina-g A], HlgC [Hemolisina-g C] y LukS-PV [Leucocidina Pantón-Valentine S]). La subunidad F (de *Fast-elution*) es una proteína de elusión rápida, se han identificado 2 (HlgB [Hemolisina-g B] y LukF-PV [Leucocidina Pantón-Valentine F]). Estas subunidades pueden cambiarse entre sí de manera que exista siempre una subunidad S y una F, así, si una bacteria posee todos los genes podría producir 6 toxinas diferentes. Actúan de forma similar a la toxina alfa, forma poros con aumento de la permeabilidad de cationes, desequilibrio osmótico y lisis celular.

La leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) tiene más actividad leucotóxica que todas las demás, pero no es hemolítica. Se encuentra en <5% de las cepas de *S. aureus* resistente a la metilicina (SARM) intrahospitalarias y prácticamente en todas las cepas SARM comunitarias. La producción de esta ha sido preferentemente vinculada a los forúnculos, abscesos cutáneos, e infecciones graves de la piel necrótica.

Enterotoxinas

Las enterotoxinas estafilocócicas constituyen un grupo heterogéneo de proteínas solubles en agua, presentan un peso molecular bajo que oscila entre 26 kDa y 30 kDa. Las enterotoxinas están asociadas a intoxicaciones alimentarias, son producidas por el 30% de *S. aureus*. Las enterotoxinas estafilocócicas son termorresistentes, algunas pueden mantenerse estables incluso al calentar los alimentos más de 100 °C durante 30 minutos, y son resistentes a la hidrólisis por enzimas gástricas y pancreáticas. Se cree que su mecanismo de acción consiste en actuar como superantígenos, con la subsecuente liberación de citocinas responsables de los síntomas alimentarios. Se conocen 7 serotipos enterotoxigénicos diferentes: A, B, C₁, C₂, C₃, D y E. Se asume que las cepas productoras de coagulasa y termonucleasa son enterotoxigénicas, no obstante, la *Food and Drug Administration* (FDA) establece que la sola presencia de grandes cantidades de *S. aureus* en los alimentos no constituye evidencia suficiente para incriminar un alimento como causante de intoxicación.

Toxinas exfoliativas

Las toxinas exfoliativas son proteasas de serina que catalizan la destrucción de la proteína desmogleína-1, una proteína que mantiene adheridos a los queratinocitos del estrato granuloso en la epidermis. Están presentes en menos del 10% de los estafilococos. Estas toxinas están relacionadas con el síndrome de piel escaldada por estafilococo- Existen dos formas distintas de toxinas exfoliativas en *S. aureus*, ETA [Exfoliative toxin A] y ETB [Exfoliative toxin B].

ETA es codificada por un gen cromosómico y es termoestable, mientras que ETB es codificada por un plásmido y es termolábil.

Toxina-1 del síndrome de shock tóxico

La Toxina-1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1) es una toxina de 22 kDa termoestable y resistente a proteólisis que produce el síndrome de shock tóxico al actuar como un superantígeno. Esta toxina es estructuralmente parecida a las enterotoxinas B y C, y el gen que la codifica está presente en el 20% de las cepas de *S. aureus*.

Coagulasa

S. aureus produce dos formas de coagulasa, una que se encuentra ligada a la membrana y otra coagulasa libre. La coagulasa libre, a diferencia de la coagulasa ligada, no cataliza la reacción directa entre fibrinógeno y fibrina, su mecanismo de acción es modificar el factor de reacción con la coagulasa a estafilotrombina, un producto semejante a la trombina. Esta filotrombina es el factor que cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina, que formará un coágulo rodeando las células de *S. aureus* impidiendo que las células inmunológicas del hospedador entren en contacto con la bacteria e inicien la fagocitosis.

β-lactamasa

Las β lactamasas son enzimas que inactivan a la penicilina así evitando que esta misma llegue a las proteínas fijadoras de penicilina (proteínas fijadoras de peptidoglicano). Esta forma uno de los mecanismos de defensa de SARM. Muchas de estas enzimas pueden inhibirse para así evitar que destruyan a las penicilinas susceptibles, esto se logra mediante la administración conjunta de una penicilina y un inhibidor de las β-lactamasas.

Lactato-deshidrogenasa

La resistencia al óxido nítrico es una cualidad peculiar de *S. aureus*, capacidad que lo distingue de otros patógenos, incluyendo los comensales *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*. Esa resistencia se debe a que el microorganismo produce una enzima llamada lactato-deshidrogenasa, que la faculta para tolerar el estrés causado por el radical del óxido nítrico. ⁽²⁰⁾

**Factores de virulencia asociados a
*Staphylococcus aureus***

Factores de virulencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	
Componentes de la estructura	Efecto biológico
Cápsula	Es una adhesina; además, impide la quimiotaxis y la fagocitosis, inhibe la proliferación de células mononucleares
Peptidoglicano	Proporciona estabilidad osmótica y estimula la producción de pirógenos endógenos y es quimioatrayente leucocitario
Ácido teicoico	Regula la concentración catiónica de la membrana celular, se une a la fibronectina
Proteína A	Altera función ciliar, estimula respuesta inflamatoria, media en el daño tisular con producción de radicales tóxicos de oxígeno
Enzimas	
Coagulasa	Convierte el fibrinógeno en fibrina
Catalasa	Cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno
Hialuronidasa	Hidroliza los ácidos hialurónicos en el tejido conectivo, facilitando la diseminación de los estafilococos en los tejidos
Fibrolisina	Disuelve los coágulos de fibrina
Lipasa	Hidroliza los lípidos
Nucleasa	Hidroliza el ADN
Penicilinasas	Hidroliza la penicilina

**Factores relacionados en patogénesis
de *Staphylococcus aureus***

Componentes superficiales	Toxinas y enzimas extracelulares
1. Polisacárido capsular	1. Toxinas con actividad sobre membranas
2. Polisacárido extracelular	<ul style="list-style-type: none"> • Toxinas o hemolisinas α, β, γ, σ • Leucocidina
3. Proteínas superficiales	2. Toxinas con actividad de superantígenos
• Proteínas de unión a colágeno, Cna	<ul style="list-style-type: none"> • Enterotoxinas, A-E y G-J • Toxina del síndrome del choque tóxico 1, TSST-1 • Toxinas epidermolíticas o exfoliativas, A y B
• Proteínas de unión a fibronectina, FnBPA, FnBpB	3. Enzimas extracelulares
• Proteínas de unión a fibrinógeno, ClfA y ClfB	<ul style="list-style-type: none"> • Estafiloquinasa • Coagulasa • Hialuronidasa • Lipasa • Proteasa
• Proteína A, Spa	<ul style="list-style-type: none"> • ADNasa termoestable o termonucleasa • Catalasa

Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación

Guadalupe Socorro Zendejas-Manzo, Héctor Avalos-Flores, Marisela Yadira Soto-Padilla

Universidad de la Ciénega del Estado de Michoacán de Ocampo, México

Resistencia del *Staphylococcus aureus* a los antibióticos

El *Staphylococcus aureus* fue tratado inicialmente en 1944 con penicilina y tan sólo 2 años después Spink reportó el aislamiento de una cepa resistente por la producción de betalactamasa; la resistencia a ésta alcanzaba 6%, para 1948 este porcentaje superaba 48%, pero actualmente el 70-80% de las cepas aisladas son resistentes a la misma. El problema se resolvió temporalmente en 1960 con el uso de cefalotina y cefalodrina y posteriormente con meticilina, una penicilina semisintética.⁽¹⁵⁾ En 1961, Jevons, en Londres, hizo el primer reporte de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), productora de una proteína ligadora de penicilina (PBP) adicional, PBP 2^a o 2' con muy baja afinidad por los beta-lactámicos. En 1968 Barrt et al. describieron el primer brote epidémico causado por SAMR en un hospital en Boston y un extensivo segundo brote entre 1978 y 1980 afectando a 174 pacientes.

La incidencia de SAMR alcanza en la actualidad valores de 15-20% en Japón, 7.8% en EUA y 2.6% en España; SAMR constituye alrededor del 5 a 50% de todas las cepas de *Staphylococcus* de origen nosocomial, extendiéndose en algunos hospitales hasta el 50%. Actualmente supera cifras de resistencia del 30% hasta 50% en algunos hospitales y ha empezado a extenderse a la comunidad (SARM-AC)^(15, 4); sin embargo, la infecciones por SARM ocasionaron en el 2005 en EUA más muertes que las producidas por el VIH.

El principal mecanismo de resistencia a aminoglicósidos es la inactivación del antibiótico mediada por las enzimas modificadoras de aminoglicósidos (EMAs): acetil (AAC), fosforil (APH) y nucleotidil-transferasas (ANT) codificadas en plásmidos o transposones. Los aminoglicósidos modificados enzimáticamente, ya sea en sus grupos amino o en los grupos hidroxilo, pierden su capacidad de unirse al ribosoma bacteriano y no son capaces de inhibir la síntesis proteica⁽⁴⁾. La enzima bifuncional AAC(6')/APH(2'') es la más frecuente en estafilococos, seguida de APH(3')-IIIa y ANT(4')-I⁽⁵⁻⁷⁾.

Por su parte, la resistencia a macrólidos puede ser debida a varios mecanismos y, entre ellos los dos más importantes son: la expulsión activa (mediada por los genes *msrA*) y la metilación del ribosoma (codificada por los genes *erm*). El mecanismo de eflujo ocasiona resistencia a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina, claritromicina y roxitromicina) y 15 átomos (azitromicina), así como a las estreptograminas B; pero no a lincosamidas (clindamicina y lincomicina).

La metilación ribosomal confiere resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (fenotipo MLSB). En estafilococos, los genes *ermA*, *ermB* y *ermC* son responsables por este fenotipo de resistencia cruzada, controlando la metilación del sitio de enlace de adenosina 2058 (A2058) del ARNr 23S.⁽²⁵⁾

Mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* a antibióticos betalactamasas

Se han descrito 3 mecanismos que explican la resistencia de *S. aureus* a B-lactámicos: hiperproducción de B-lactamasa, (que hace que la oxacilina y meticilina sean lenta pero apreciativamente degradadas, presentando una resistencia límite a oxacilina con MIC de 1-2 microg/ml y meticilina con MIC de 2-4microg/ml.) modificación de las PBPs (corresponde a una modificación mínima de las PBPs 1, 2 y 4 de peso molecular normal pero con baja afinidad por betalactámico) y resistencia intrínseca a meticilina (debido a la incorporación en el ADN bacteriano del gen *mecA* que es responsable de la inducción de la síntesis de una proteína ligadora de penicilina transpeptidasa supernumeraria PBP 2^a, capaz de mantener la integridad de la pared

celular durante el crecimiento y la división celular) Se ha observado además que presentan genes para resistencia a otros antibióticos y metales pesados como spectinomocina, macrólidos, lincosamidas, streptogramina B, cadmio, mercurio y tetraciclinas.⁽⁴⁾

Se ha descrito al gen *mecA* como un marcador molecular adecuado en la determinación de resistencia a metilina en todos los estafilococos; la cual está asociada con la resistencia a otros antibióticos, tales como: tetraciclinas, quinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglicósidos y macrólidos. La expresión fenotípica de esta resistencia suele ser heterogénea, lo que significa que, a pesar que todas las células de una población poseen el gen, sólo algunas lo manifiestan, haciendo difícil su detección en el laboratorio por los métodos habituales ⁽²⁶⁾

Se denomina con el nombre de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) a los aislamientos de *S. aureus* que han adquirido el gen *mecA* o *mecC*, los cuales codifican las proteínas de unión a penicilina 2a (PBP2a), confiriéndole al microorganismo resistencia a la mayoría de antibióticos betalactámicos. Estos genes son transportados por el casete estafilocócico cromosómico *mec* (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*, SCC *mec*), un elemento genético móvil que se inserta en un sitio específico del cromosoma bacteriano denominado *att B*, y está inmerso en un marco abierto de lectura (*Open Reading Frame*, ORF) altamente conservado denominado *orfX* ⁽²⁾. Por otro lado, los aislamientos que son sensibles a la oxacilina (la mayoría de antibióticos betalactámicos) son conocidos como *S. aureus* sensibles a metilina (SASM). Aunque el primer aislamiento SARM fue detectado hace más de 50 años, aproximadamente la mitad de las infecciones hospitalarias por *S. aureus* son causadas por aislamientos SARM, lo cual sugiere que estos últimos, a pesar de no tener SCC *mec*, deben tener ventajas genéticas que favorecen su diseminación.

El USA300 es un clon SARM detectado en el año 2000 en Estados Unidos que causa principalmente infecciones de piel y tejidos blandos, y neumonías complicadas en personas de la comunidad. Actualmente, este clon se ha diseminado a varios continentes. El USA300 tiene las siguientes características moleculares: un tipo de secuencia 8 (ST8), tipo de *spa* t008, SCC *mec* IVa, grupo de *agr* 1, y posee los genes *lukS-PV/lukF-PV*, *sek*, *seq*, *bsaB* y *sak*, que codifican para la leucocidina Pantón Valentine (PVL), la enterotoxina Q, la enterotoxina K, la bacteriocina y la estafilocinasa, respectivamente. En este clon, además, se identificó por primera vez el elemento móvil para el catabolismo de la arginina (Arginine Catabolic Mobile Element, ACME), el cual se ha propuesto como un elemento que aumenta la capacidad de la bacteria de sobrevivir en ambientes ácidos y en anaerobiosis ⁽²⁷⁾.

Kopp et al. demostraron que los pacientes con infecciones por MRSA tendían a tener mayor días de estancia intrahospitalaria. Un metanálisis por Cosgrove et al y un estudio por Whitby et al mostraron una tasa de mortalidad mayor asociada a la bacteriemia causada por MRSA que por MSSA. Zahat et al mostraron resultados semejantes en neumonía asociada al ventilador debida a MRSA. ⁽¹¹⁾ Huang et al determinaron que las infecciones más comunes por pacientes colonizados por MRSA eran severas infecciones de tejidos blandos, bacteriemia, neumonía, osteomielitis y artritis séptica. ⁽¹¹⁾

Resistencia de *Staphylococcus aureus* a Glucopéptidos

Los glucopéptidos se comenzaron a utilizar desde 1958 y a partir de la década de los 80 se volvió el pilar del tratamiento contra SARM, sin embargo desde 1996 se han identificado cepas con resistencia hacia este antibiótico también, con lo que, de continuar esta tendencia, las tasas de morbimortalidad por *S. aureus* podrían ascender de nuevo a cifras que existían antes de la era de los antibióticos.⁽¹⁷⁾

Las primeras cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a los glucopéptidos se documentaron en Japón en 1996, con una MIC de 8microg/dl y dos casos en Estados Unidos en 1997. En 2002 se registró la primera cepa con resistencia total con una CIM<32mg/dl por la adquisición del gen *vanA* proveniente del *Enterococcus* resistente a vancomicina mediante un transposón; a la fecha sólo se han documentado 9 casos de este tipo en los Estados Unidos, con dos adicionales, uno en India y otro en Irán. Los pacientes habían tenido infecciones previas por *S. aureus* resistente a penicilina por

lo que habían sido tratados por largo tiempo con vancomicina, y tenían además, el antecedente de recibir tratamiento con diálisis. La resistencia a teicoplanina se documentó poco antes que la resistencia a vancomicina.

Después de casi 40 años de eficacia ininterrumpida a la vancomicina, en 1997 se reportaron los primeros casos de fracaso terapéutico debido a cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia, denominadas VISA (CIM 8-16 microg/ml) así como cepas con resistencia heterogénea hVISA (CIM global =4 microg/ml, pero con subpoblaciones VISA) en las cuales la resistencia esta mediada por engrosamiento de la pared y disminución de su entrecruzamiento, lo que afecta la llegada del antibiótico al blanco principal, los monómeros de peptidoglicano en la membrana plasmática. En 2002 se aisló la primera de las 3 cepas reportadas con resistencia total al antibiótico, denominadas VRSA (CIM >32 microg/ml) en las que se encontró el transposón Tn1546 proveniente de *Enterococcus spp.* ⁽¹⁵⁾

Mecanismo De Resistencia A La Vancomicina

Para entender el mecanismo de resistencia de los *Staphylococcus aureus* a la vancomicina es necesario entender cómo funciona la vancomicina y cómo actúa en el patógeno.

La vancomicina es un antibiótico del grupo de los glucopéptidos que tiene como blanco principal las subunidades D-Ala-D-Ala en los monómeros del peptidoglicano de las bacterias Gram positivas, que sirve como precursor de la pared celular. ⁽¹⁵⁾.

El principal componente de la pared celular del *S. aureus* es el peptidoglicano, una matriz de polisacárido compuesta de subunidades alterantes de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico. El mecanismo de formación de la pared celular es muy complejo, pero uno de los últimos pasos es el realizado por las carboxipeptidasas, que remueven las alaninas terminales en las unidades que no fueron entrecruzadas; siempre queda un número de residuos de D-Ala-D-Ala sin procesar que se estima llega a ser de 6×10^6 por cada célula de *S. aureus*.

Existen por tanto 2 tipos de blanco para la vancomicina: en primer lugar, los residuos libres de D-Ala-D-Ala en las capas terminadas de peptidoglicano y, en segundo lugar, los monómeros de peptidoglicano que emergen de la membrana plasmática. La unión del peptidoglicano a los primeros no interfiere con la síntesis de peptidoglicano, pero sí con la transpeptidación mediada por las PBP; en cambio, si el antibiótico se une a los monómeros de membrana, la síntesis de pared se detiene y las células dejan de multiplicarse. Las moléculas de peptidoglicano tienen que atravesar por lo menos 20 capas de peptidoglicano sin ser atrapadas por los primeros blancos. ⁽¹⁵⁾

En la cepa VISA Mu50, las pruebas indican que la cepa produce mayores cantidades de peptidoglicanos y que pared es más gruesa (entre 30 y 40 capas de peptidoglicano), como consecuencia, una mayor cantidad de moléculas de vancomicina pueden ser atrapadas antes de llegar a la membrana citoplasmática. Este mecanismo se ha denominado "atrapamiento de afinidad". Adicionalmente, se ha visto que la estructura externa de la pared celular se distorsiona por las moléculas secuestradas de vancomicina, lo que impide aún más la entrada de otras moléculas del antibiótico.

Además del engrosamiento de la pared, se ha observado una disminución en el grado de entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglicano, lo cual aumenta el número de D-Ala-D-Ala libres en las capas externas de la pared y por tanto más antibiótico puede ser atrapado antes de llegar al sitio de acción. En la cepa Mu50 se encuentra una mayor proporción de muropéptidos no amidados, los cuales se consideran pobres sustratos para las transpeptidasas, lo que en consecuencia genera menos entrecruzamientos. ^(15,14).

Se han aislado unas cepas VISA que no tienen estas alteraciones en la pared celular, lo que hace pensar que la resistencia puede obedecer a otros mecanismos no estudiados.

Actividad Autolítica

La actividad autocatalítica disminuida es un fenómeno común en las cepas de hVISA y VISA y es común también en cepas aisladas que se encuentran bajo infección persistente. Se sugiere el posible rol de ácido teicóico de la pared celular como supresor de la degradación del peptidoglicano por enzimas autolíticas; otra posibilidad es la reducción de la actividad autolítica y alteraciones en la actividad del peptidoglicano hidrolasa. Se ha relacionado también una pérdida de la función del *agr* en *S. aureus*.

Cambios metabólicos

Se ha demostrado en algunas cepas el catabolismo de acetato inhibido, y esto podría llevar a características de crecimiento alterado, tolerancia a los antibióticos, cambio en la muerte celular, y aumento en la síntesis de adhesina de polisacárido intracelular.

Otras características de hVISA y VISA

Proteínas de superficie: La expresión aumentada de proteínas de unión a fibronectina se asoció un aumento en la adhesión medida por fibronectina en modelos in vitro.

La proteína A es una proteína de superficie que se expresa ampliamente en infecciones de tipo pulmonar. Posee actividad antifagocítica, actúa como superantígeno de células B, activa el factor procoagulante de von Willebrand y activa el receptor 1 de TNF α e induce la señalización proinflamatoria. Se ha observado disminución en la producción de esta proteína en algunas cepas de hVISA y VISA: cambios en la expresión de esta proteína inducen por tanto las interacciones entre el huésped y el patógeno.

Cápsula: Se observó aumento en la matriz extracelular y aumento en la expresión de genes encargados de la biosíntesis de la cápsula, confiriendo a las cepas facilidad para evadir la respuesta inmune del hospedero así como cambios en las propiedades de virulencia y adhesión, protegiendo así a la bacteria contra la fagocitosis y actividad de los polimorfonucleares.

Esteres de D-Alanina en ácido teicóico: Mutaciones, inactivación y expresión alterada de *graRS* se ha visto relacionada con cambios en la susceptibilidad a vancomicina en *S. aureus*; este gen está relacionado con la alanilación de ácido teicóico en la pared celular en respuesta al reto antibiótico. Se relaciona también con la carga iónica de la pared por lo que la carga iónica positiva de los residuos de D-Ala repelen moléculas cargadas positivamente como las defensinas, además de que el ácido teicóico se relaciona con capacidad de adhesión a las células huésped.

*Regulador del gen accesorio (*agr*):* varios estudios han demostrado los cambios en la activación o función de este gen con aumento en la tolerancia a vancomicina y el desarrollo de cepas hVISA y VISA.

Miki Matuso et al. Encontraron más de 35 genes responsables de las mutaciones en las cepas de hVISA y VISA. ⁽¹³⁾

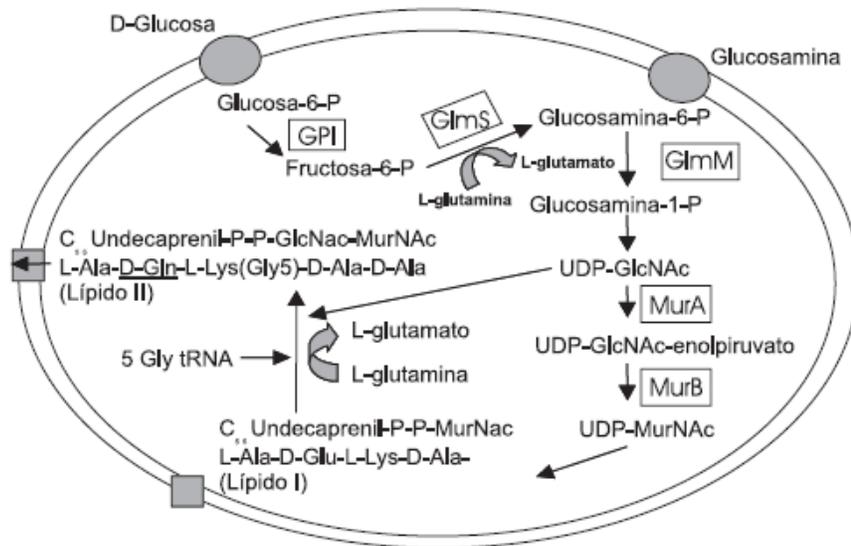


Figura 2. Producción de los monómeros de peptidoglicano en *S. aureus*. Abreviaturas, GPI: glucosa-6-P isomerasa, Gms: glucosamina sintetasa, GlmM: glucosamina-6-P mutasa, MurA: UPD-GlcNAc-enolpiruvil transferasa, MurB: UDP-MurNAc-deshidrogenasa. (Modificada de Avison *et al.* (29) con permiso de Oxford University Press).

Biomédica 2005;25:575-87

REVISIÓN DE TEMA

***Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina**

Carlos Andrés Rodríguez ^{1,2}, Omar Vesga ^{1,3}

Cuadro 1. Mecanismos implicados en la resistencia intermedia a vancomicina.

Mecanismos	Referencias
Engrosamiento de la pared celular	33, 35, 36
• Aumento en la captación de GlcNAc	
• Incremento de monómeros de peptidoglicano	
• Sobreexpresión de PBP 2 y 2a	
Disminución del entrecruzamiento	
• Disminución en la amidación de los muropéptidos	
• Reducción en la expresión de PBP4	34, 35, 41,43

Biomédica 2005;25:575-87

REVISIÓN DE TEMA

***Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina**

Carlos Andrés Rodríguez ^{1,2}, Omar Vesga ^{1,3}

Definiciones: VISA, hVISA y VRSA

Hay diferentes puntos de corte para determinar la sensibilidad o resistencia a la vancomicina usados en diferentes países, por lo que la literatura se presta a confusión. Hace 20 años, el punto de corte para el CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) de los Estados Unidos utilizaba 3 categorías:

Sensible (CIM <4microg/dl), intermedio CIM entre 8 y 16microg/ml, y resistente (CIM >32 microg/ml). En 2006 se redefinió este punto de corte: sensible <2micro/ml, intermedio de 4-8mg/ml y resistente MIC > 16. El cambio se debió a una mayor tasa de falla al tratamiento y hallazgo de cepas hVISA en aquellas cepas con MIC de 4micro/ml.(^{15, 6})

La BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) y el SRGA (Swedish Reference Group for Antibiotics) solo refiere dos categorías: sensible (MIC <4microg/ml) y resistente (MIC >8microg/ml). Debido a que las cepas aisladas son resistentes también a teicoplanina se han propuesto los términos GISA y GRSA (Glycopeptide intermediate y Glycopeptide resistant *S.aureus*).(¹⁵)

HeteroVISA

Existe una categoría correspondiente a cepas de *S. aureus* con CIM <4microg/ml (sensibles) en la pruebas estándar pero que presentan subpoblaciones con CIM 8-16microg/ml al realizar una prueba de análisis poblacional (PAP), y estas cepas se han denominado hetero-VISA (hVISA).(¹⁵) Habitualmente existe una población resistente presente en una frecuencia de $<10^{-5}$ a 10^{-6} , por lo que la detección de estas cepas en medios con inóculos habituales se dificulta. El fenotipo hVISA se detectó en 50% en cepas aisladas de MRSA con MIC a vancomicina 2microg/ml.

El fenómeno de heterorresistencia, o la distribución no homogénea de fenotipo resistente en una población bacteriana, se conoce en *S. aureus* desde el desarrollo a la resistencia a la meticilina. Se postula que el uso de carbapenems y cefalosporinas de tercera generación para tratar MRSA heterogéneas, que al principio parecían susceptibles, condujo a la selección de subpoblaciones más resistentes y el predominio de MRSA homogéneo. En el caso de vancomicina, las cepas hVISA tienen subpoblaciones con resistencia intermedia (CIM entre 8 y 16microg/dl) con CIM global en el rango de susceptibilidad. La vancomicina crea una presión selectiva que favorece el predominio de las subpoblaciones de células más resistentes, generando hVISA y eventualmente una población uniforme de VISA. La primera cepa de hVISA, Mu3, fue aislada en Japón en 1996 en un paciente de 64 años con neumonía por MRSA.

El cultivo seriado de la cepa hVISA en concentraciones crecientes de vancomicina dio origen a subpoblaciones con un nivel de resistencia similar al de Mu50. Este fenómeno in vitro es sugestivo de que la colonización o infección con VISA puede ser precedida por infección con hVISA, y luego la exposición prolongada al antibiótico lleva a la aparición de una población con resistencia uniforme. Los reportes de hVISA son más frecuentes en cepas resistentes a la meticilina.

Riad Khatib et al. encontraron una tendencia de los pacientes con MIC >2microg/ml con cepas VISA y hVISA a necesitar hemodiálisis, mayor frecuencia de Diabetes Mellitus y tener un acceso vascular. (⁶)

Resistencia intermedia a vancomicina: cepas VISA

En 1996 se aisló una cepa llamada Mu3 con MIC < 4microg/ml, del esputo de un paciente de 64 años neumonía que no respondió a vancomicina durante 12 días, y posteriormente, en 1997 se reportó en Japón por Hiramatsu et.al una cepa de MRSA en un paciente de 4 meses de edad sometido a cirugía cardíaca quien posteriormente presentó fiebre y signos de infección. Recibió 29 días de terapia con vancomicina sin respuesta. Se aisló una cepa de MRSA denominada Mu50, con CIM a vancomicina de 8microg/ml determinada por microdilución en caldo(¹⁵)

Los casos reportados por infecciones por VISA no permiten establecer factores de riesgo específicos, pero tenían varios puntos comunes: presentaban bases de enfermedades similares (cáncer, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica), la mayoría habían sido sometidos a diálisis y tenían bacteriemias asociadas a catéteres o material protésico y le habían administrado dosis plenas de vancomicina por periodos prolongados (entre 6 y 18 semanas), 3 a 6 meses antes de la detección de la infección por VISA. Los reportes de Estados Unidos sugieren que las cepas de VISA se desarrollan a partir de cepas de MRSA que infectaron previamente a los pacientes.(¹⁵)

Un estudio retrospectivo, tras analizar cepas aisladas en Estados Unidos, Francia, España y Alemania desde 1987 logró identificar poblaciones de hVISA/VISA. Otro estudio realizado en Detroit, EUA, logró demostrar una tasa incrementada de hVISA en un periodo de 22 años, desde 2.2% hasta 8.3% entre cepas de MRSA utilizando el método MET y confirmándolo por PAP. En Israel entre 2003 y 2004, 6% de los pacientes con bacteriemia por MRSA tenían hVISA. En Turquía, los casos de hVISA entre cepas de MRSA aumentaron de 1.6% en 1998 a 22% en 2001. Adam M Pitz et al describen a las cepas hVISA como precursoras de VISA.⁽⁹⁾

Entre los principales factores de riesgo para la infección por *S aureus* de sensibilidad intermedia o heteroresistencia a la vancomicina se encuentra el antecedente de infección o colonización por SARM, la exposición a vancomicina y algunas enfermedades concomitantes como diabetes y la insuficiencia renal.⁽⁸⁾

Small Colony Variant *S. aureus*

La variante de *Staphylococcus aureus* de colonia pequeña (Small Colony Variant) es un fenotipo de variante de lento crecimiento con una pigmentación disminuida y con interacción con el hospedero que favorece las infecciones persistentes y recurrentes. En esta variante se ha visto que la actividad bactericida de la vancomicina se encuentra disminuida.

Resistencia total a vancomicina: cepas VRSA

En 1992, Noble et al. reportaron la transferencia in vitro y sobre la piel de un ratón de los genes de resistencia a vancomicina de una cepa de *Enterococcus faecalis* a *S. aureus*, confiriéndose resistencia total (CIM >32microg/dl) Desde entonces, se ha postulado que puede ocurrir transferencia de material genético si los dos microorganismos comparten nicho ecológico.

En junio 2002 se aisló la primera cepa clínica de VRSA, con una CIM de 1.024microg/ml en una paciente americana de 40 años con hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica y falla renal crónica en hemodiálisis, quien había recibido vancomicina previamente para tratar infecciones recurrentes de úlceras en miembros pélvicos por MRSA y *E.faecalis*. Dos meses después se reportó una segunda cepa de VRSA en un paciente americano de 70 años quien padecía obesidad mórbida y una úlcera crónica en el tobillo, en la que cual ya se había aislado previamente MRSA y VRE. Este paciente no había recibido vancomicina en los 5 años previos a la infección. Un tercer caso de VRSA se reportó en NY (CIM <256microg/ml).

En 2013 se identificó en Brasil el primer hallazgo de SAVR en un paciente masculino de 35 años de edad, con síndrome de Sezary y diabetes con diferentes infecciones aisladas para las que había recibido vancomicina y teicoplanina. ⁽¹⁰⁾

La característica de los 3 aislamientos es la presencia de fenotipo Van A, que confiere resistencia a la vancomicina mediante la sustitución del extremo D-Ala-D-Ala del monómero del peptidoglicano por D-Ala-D-lactato, cuya afinidad por el antibiótico es 1000 mayor que la del monómero silvestre. La resistencia está mediada por múltiples genes, *van S*, *vanR*, *vanA*, *vanH*, *vanX*.

El análisis molecular del primer aislamiento reveló la presencia de un plásmido conjugativo en el cual estaba integrado el gen *vanA* con 100% de homología con la secuencia prototipo aislada de VRE, demostrándose así la transferencia interespecie de este determinante de resistencia.

De las infecciones por SARV, los 11 casos iniciales encontrados en los estados Unidos comprometen cepas recuperadas de infecciones de la piel y tejidos blandos. ⁽⁸⁾

Staphylococcus aureus con MIC >o igual a 1

A pesar de la emergencia de *S. aureus* con resistencia intermedia y recientemente resistencia total a vancomicina, estos casos son poco comunes. Sin embargo, el fallo al tratamiento en cepas de SARM con sensibilidad a vancomicina (MIC <2microg/dl) no es raro y esto sugiere un problema mayor.

Se han realizado varios estudios en lo que se ha demostrado que hay un aumento en el índice de fracaso terapéutico, mayor número de días de estancia intrahospitalaria y aumento en la morbilidad en aquellos pacientes de los que se aíslan cepas de *S. aureus* con MIC < 2 microg/ml pero en rango superior.⁽¹⁾⁽²⁾

Uno de estos estudios ⁽²⁾ muestra un cambio a lo largo de 5 años, del 2000 al 2004, en lo que el MIC para vancomicina se modificó de < 0.5 a 1.0 microg/dl (70% vs 19%) y que estos tienden a ser menos susceptibles, no solo a vancomicina sino a otros antibióticos. Se desconoce aún si esto tiene relevancia clínica al indicar un cambio en la susceptibilidad del *S. aureus* al antibiótico.

Otro estudio evidenció que de 92 pacientes estudiados con MIC dentro del rango de sensibilidad, la mayoría con MIC < 1.5 (66), la media de hospitalización fueron 15.5 días. 28 pacientes (30.4%) presentó falla terapéutica, 15 pacientes (16%) murieron al cabo de 30 días, 6 pacientes (6.5%) persistían con cultivos positivos después de 10 días de tratamiento y 12 pacientes (13%) tuvieron recurrencia de infección. En 6 pacientes el foco de infección era un catéter. ⁽¹⁾

De acuerdo al estudio, una MIC > 1.5 microg/ml fue determinante para el desenlace de los pacientes, presente en 66 pacientes (71.7%) ya que presentaban dos veces más riesgo de fallo terapéutico y los días de estancia intrahospitalaria aumentaba de 10.5 a 21 días, y una mayor proporción de pacientes tuvo que cambiar de antibiótico. Otras variables con peso fue la presencia de peso > 112kg, presencia de endocarditis, disfunción hepática, depuración de Creatinina < 33ml/min y APACHE II > 20.

Es difícil determinar la significancia de las infecciones por hVISA y VISA; en parte por las diferentes definiciones y medios de detección, pero sobre todo por la falta de estudios prospectivos controlados.

Se han realizado diversos estudios para conocer las características de los pacientes o del tipo de infecciones que presentaban relacionados con el desarrollo de cepas VISA y hVISA.

En 1999 se describió un paciente de los Estados Unidos con falla renal en hemodiálisis con cultivos positivos para MRSA que fue desarrollando resistencia, con MIC inicial a vancomicina de 2 que se elevó hasta 8 microg/dl. Tenía un foco profundo de infección, una fistula Gore-Tex que nunca se retiró hasta su fallecimiento.

El mismo año se reportaron dos casos más, uno con Diabetes y otro con falla renal que presentaban infección persistente por MRSA con MIC de 8 a 16 microg/ml. Una serie de 19 pacientes de España con infección por MRSA, todos con MIC < 4 microg/ml, reportó que 14 de ellos tenían implantes metálicos. En 2001, un estudio en Brasil a pacientes quemados evidenció que de 140 pacientes estudiados, 5 tenían MIC 8 microg/ml, y todos ellos habían estado expuestos a vancomicina por más de 30 días, uno de ellos tenía osteomielitis. En 2003 un estudio de casos (19) y controles (42) mostró que la exposición previa a vancomicina y antecedente de infección por SARM eran características que compartían los casos.

Un estudio australiano de 2004 mostró que los pacientes con bacteriemia por hVISA tenían una carga bacteriana mayor, falla al tratamiento previo con Vancomicina (fiebre persistente y bacteriemia después de 7 días de tratamiento) y niveles iniciales de vancomicina más bajos. Otro estudio de Nueva Zelanda y Australia encontró que de 25 pacientes con infección por hVISA, 8 tenían endocarditis, 9 bacteriemia, 6 osteomielitis o artritis séptica y 2 empiema. Todos habían recibido vancomicina previamente y en 19 de ellos había fallado el tratamiento.

Moise-Broder et al reportaron que todos los casos de hVISA se relacionaban con pacientes en hemodiálisis.

Hidayat et al reportaron que de 95 pacientes estudiados, 54 tenían MIC > 2 microg/ml y la mayoría tenía neumonía o sepsis (25%)

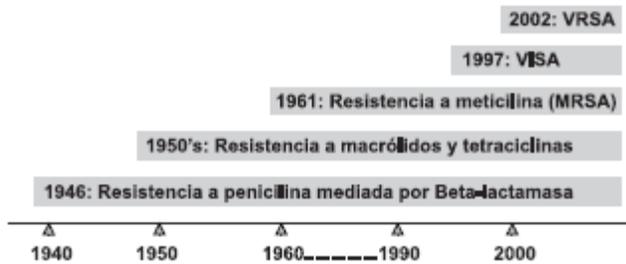


Figura 1. Evolución de la resistencia antimicrobiana en *S. aureus*. Abreviaturas: MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente, VISA: *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, VRSA: *Staphylococcus aureus* con resistencia total a vancomicina.

Diagnóstico de laboratorio de *S. aureus*.

Muestras

Las muestras para identificación pueden obtenerse del pus de la superficie, sangre, aspirado traqueal o líquido cefalorraquídeo, dependiendo de la ubicación del proceso infeccioso.

Las pruebas de identificación de *S. aureus* pertenecen a 3 grupos: microscopía, cultivo y pruebas bioquímicas. Las bacterias diferenciales de *S. aureus* son: *Staphylococcus catalasa* negativos, *Micrococcus*, *Macrococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. La característica más confiable para la identificación de *Staphylococcus aureus* es la prueba de la coagulasa.

Los medios más utilizados son el Agar Baird Parker (es el medio moderadamente selectivo más utilizado en él se tiñe de un aspecto negro con un halo transparente ante la presencia de *S. aureus*); Agar Salado Manitol (que inhibe a los organismos diferentes de *S. aureus* tiñéndolos a las colonias de patógenos coagulasa positivos de color amarillo) Agar Estafilococo No 110 (se basa en la fermentación de manitol, formación de pigmento y actividad gelatinasa), Agar DNAasa (manifiesta la actividad de la desoxorribonucleasa, la cual es indicativa de patogenicidad) ⁽²⁰⁾.

Concentración Mínima Inhibitoria

La Concentración mínima inhibitoria (MIC), en microbiología, es la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación. La concentración mínima inhibitoria es importante en diagnósticos de laboratorio para confirmar la resistencia de microorganismos a un agente antimicrobiano y además para monitorizar la actividad de los nuevos agentes antimicrobianos. Estos métodos pueden clasificarse en métodos cuantitativos y cualitativos.

Métodos cuantitativos son aquellos procedimientos que permiten determinar la concentración Inhibitoria Mínima (CIM, o MIC por sus siglas en inglés) y la concentración bactericida mínima (CBM). Se define CIM como la mínima concentración de antibiótico que en un período de tiempo predeterminado, es capaz de inhibir el crecimiento in vitro de un inóculo bacteriano previamente estandarizado (concentración conocida de gérmenes). Se define como CBM la mínima concentración de un antibiótico que en un período de tiempo predeterminado, es capaz de inducir la muerte in vitro del 99.9% de una población bacteriana previamente estandarizada. La determinación de la CIM puede realizarse por micro o macro dilución en caldo, dilución en agar o E-test (marca comercial).

Métodos cualitativos (disco difusión) son aquellos procedimientos que permiten clasificar directamente a un microorganismo como sensible o resistente. Este es uno de los métodos más utilizados en la práctica diaria y es el que los estudiantes podrán realizar durante el curso del CEFA.

Los resultados de sensibilidad serán interpretados de acuerdo a las tablas de la CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Se definen tres categorías: resistente, intermedio y sensible. El resultado *sensible* significa que hay una alta probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con el antibiótico testado. El resultado *resistente* implica alta chance de falla terapéutica. La categoría *intermedia* puede tener varios significados. Con agentes que se puede administrar a altas dosis, puede significar que se deben utilizar altas dosis para que el tratamiento sea eficaz o que el agente puede ser eficaz si se concentra en el sitio de infección. También puede representar una zona buffer que impide que cepas con sensibilidad borderline sean categorizadas como resistentes.

Los breakpoints o puntos de quiebre son los valores de concentración que permiten la categorización en sensible, resistente o intermedio.

Este método nos ofrece información sobre la sensibilidad de las bacterias S (sensible), I (intermedia) y R (resistente).

Sensible, si existe una buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual.

Resistente, si la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. No es de esperar ningún efecto terapéutico sea cual fuere el tipo de tratamiento.

Intermedia, cuando el éxito terapéutico es imprevisible. Se puede conseguir efecto terapéutico en ciertas condiciones (fuertes concentraciones locales o aumento de la posología).

Existen diferentes técnicas de laboratorio que permiten medir o calcular de forma rutinaria, y de manera semicuantitativa, las CIM (métodos manuales y métodos automatizados o semiautomatizados). Se puede realizar mediante:

- 1.- Difusión en agar: Disco placa y E test
- 2.- Dilución: Medio sólido y Medio líquido (micro/macrodilución)
- 3.- Mecanizados y Automatizados

Dentro de las técnicas automatizadas está el Sistema Vitek 2, que es el utilizado en el laboratorio de microbiología del Hospital Español.

VITEK 2 es un sistema que utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos, las que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro microbiano y el perfil de desarrollo es interpretado de forma automática.

Las tarjetas reactivas tienen 64 pozos que contienen, cada uno, un sustrato de prueba individual. Con estos sustratos se miden varias actividades metabólicas como acidificación, alcalinización, hidrólisis enzimáticas y desarrollo en presencia de sustancias inhibitorias. Las tarjetas están selladas en ambos lados por una película clara que evita el contacto entre las diferentes mezclas sustrato-microorganismo y a la vez permite la transmisión del nivel de oxígeno apropiada. Cada tarjeta tiene un tubito de transferencia pre-insertado para la inoculación. Estas tarjetas tienen códigos de barras que contienen información sobre el tipo de producto, número de lote, fecha de caducidad y un identificador único que puede ser ligado a la muestra ya sea antes o después de cargar la tarjeta al sistema.

Existen 4 tipos de tarjetas reactivas disponibles para la identificación de diferentes clases de organismos:

1. GN – Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores.
2. GP - Cocos y bacilos no formadores de esporas Gram positivos
3. YST – Levaduras y organismos levaduriformes
4. BCL – Bacilos formadores de esporas Gram positivos.

Material por equipo:

Tarjeta GP (bioMérieuxMR) para cocos y bacilos Gram positivos.

Metodología

Preparación de la suspensión

- Transferir con asa estéril, a partir de un cultivo puro desarrollado durante 24 h en Agar nutritivo o TSA, una cantidad suficiente de inóculo a un tubo de ensayo de poliestireno claro de 12x75 mm que contiene 3 mL de solución salina estéril (Sol. Acuosa de NaCl 0.45% a 0.5%, pH 4.5 a 7.0).
- Ajustar la turbiedad a 0.50-0.63 unidades de la escala de McFarland con el densitómetro DensiChek™.
- Colocar el tubo de ensayo que contiene la suspensión bacteriana dentro de la gradilla especial (cassette), y la tarjeta de identificación se coloca en la ranura cercana, insertando el tubo de transferencia dentro del tubo con la suspensión correspondiente. Colocar el cassette con las muestras en el sistema VITEK 2.

Una vez dentro del equipo, las muestras se someten a los siguientes procesos de forma automática:

Inoculación

Las muestras son transportadas a una cámara en la que se aplica vacío y en seguida se reintroduce nuevamente el aire, ésta acción hace que la suspensión bacteriana pase a través del tubo de transferencia hacia los microcanales que llenan todos los pozos.

Sellado e incubación de las tarjetas.

Las tarjetas inoculadas pasan por un mecanismo que corta los tubos de transferencia y las sella, previo a la carga dentro del carrusel-incubador. Todos los tipos de tarjetas se incuban en línea a $35.5 \pm 1.0^\circ \text{C}$.

Lectura de las reacciones.

Cada tarjeta es removida del carrusel-incubador cada 15 min, transportada al sistema óptico de transmitancia el que usa diferentes longitudes de onda del espectro visible para interpretar las reacciones de turbiedad o el color de los productos metabólicos, y devuelta a su sitio en el carrusel hasta el siguiente tiempo de lectura. Los datos son registrados a intervalos de 15 min durante el periodo de incubación total.

Los cálculos se realizan con los datos "crudos" y se comparan en los umbrales para determinar las reacciones para cada prueba. Los resultados aparecen como "+", "-", o cuando las reacciones son débiles estas se indican como "?"

Base de datos.

Las bases de datos de los productos de identificación están contruidos con un gran número de cepas de microorganismos perfectamente caracterizados y probados bajo varias condiciones de cultivo. Estas cepas provienen de una variedad de fuentes clínicas e industriales, así como de colecciones de cultivo públicas y universitarias. Disposición de desechos 1. Después del proceso las tarjetas se colocan en el contenedor rojo ubicado en el laboratorio 1A.

(1^o)

El gold standard para la identificación de cepas hVISA Population Analysis Profile-area under the curve ratio (PAP/AUC) pero es un método que consume mucho tiempo y muy costosos. Un Etest modificado, Etest glycopeptide resistant detection (GRD) se desarrolló recientemente y ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad. (?)

Morfología de las colonias de hVISA y VISA

Las características morfológicas de las colonias de VISA y hVISA pueden ser diferentes comparadas con las cepas estándar de *S. aureus* en discos de agar, como cambios en la coloración y tamaño discretamente disminuido.

Pruebas para MIC de vancomicina

Los métodos aprobados por el CLSI para medir la resistencia a vancomicina incluyen Etest MIC usando el estándar McFarland a 0.5, 24 horas de incubación en agar Mueller Hinton y otros estudios comerciales como MicroScan y Vitek 2. El mejor método de confirmación es el Population Analysis Profile (PAP).

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo de los pacientes que se asocian a infecciones por *Staphylococcus aureus* con MIC > o igual 1 y <4 para vancomicina desde febrero 2014 a julio 2017 en los pacientes del Hospital Español de México obtenido por todo tipo de cultivos y analizados por Vitek 2, presentes 6 meses previos a las infecciones y compararlos con los que se reportan en la literatura

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la casuística de las infecciones ocasionadas por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Español.
- Identificar si existen cepas resistentes a la vancomicina en el Hospital Español.
- Determinar si existen factores de riesgo para infecciones por *Staphylococcus aureus* con baja susceptibilidad a la vancomicina con MIC >1 y <4microg/ml similares a los reportados en la literatura.

HIPÓTESIS NULA

No existen factores de riesgo determinantes en las infecciones por *S.aureus* con MIC >1 y <4microg/ml para vancomicina.

HIPÓTESIS ALTERNA

Existen factores de riesgo que condicionan infecciones por *Staphylococcus aureus* con MIC >1y<4microg/ml para vancomicina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Staphylococcus aureus es una bacteria patógena causante de múltiples enfermedades que a lo largo de los años ha desarrollado resistencia a diversos antibióticos, primero a la penicilina y posteriormente a la metilina y en los últimos años se han identificado los primeros casos de resistencia a la vancomicina, el antibiótico de elección para cepas de SARM. Esto conlleva a un problema para el paciente y para las instituciones médicas ya que aumenta la moribimortalidad, el tiempo de estancia intrahospitalaria y los recursos económicos necesarios para mantener la salud de los pacientes.

No obstante, la resistencia a la vancomicina es rara, pero el aumento en el fracaso terapéutico a vancomicina observado en cepas con MIC > o igual a 1 microg/ml se está presentando con más frecuencia y es importante conocer qué fenómenos o factores propician esta condición.

Se han realizado diversos estudios pero aún no se logran dilucidar o especificar qué características o condiciones promueven esta condición de las cepas de *S. aureus* con menos susceptibilidad a la vancomicina.

JUSTIFICACIÓN

Conocer los factores de riesgo del hospedero que condicionan el desarrollo de infecciones por *Staphylococcus aureus* VISA o hVISA o al menos con MIC \geq 1 y $<$ 4 microg/ml para vancomicina permite contrarrestarlos o eliminarlos para mejorar el desenlace de los pacientes, adecuar las medidas terapéuticas y mejorar la respuesta terapéutica.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura para determinar los factores de riesgo para infecciones por *Staphylococcus aureus* con resistencia a la vancomicina con el fin de determinar las características fenotípicas y genotípicas que determinan esta característica y así compararlas con las encontradas en la población estudiada del Hospital Español.

Diseño del estudio y población:

Estudio retrospectivo, observacional, comparativo de casos y controles, y analítico en el que se recopilan datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes que hayan presentado cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* con MIC \geq o igual a 1 \leq 4 microg/ml de vancomicina desde febrero 2014 a julio 2017, obtenido por todo tipo de cultivos y analizados por Vitek 2 bajo las condiciones del fabricante por el laboratorio de microbiología del Hospital Español.

Se analizará como estudio de casos y controles en el que los casos serán los pacientes con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* con MIC a vancomicina \geq o igual a 1 y \leq 4 microg/ml y los controles los pacientes cuya MIC a vancomicina sea $<$ 1 microg/ml.

Los resultados se compararán con los referidos en la literatura.

Se analizarán las variables estimando la Odds Ratio y Chi Cuadrada para cada una de ellas.

Datos:

Los datos son recopilados de los expedientes clínicos del archivo del Hospital español y las variables a estudiar son edad, sexo, fecha de cultivo, tipo de cultivo, peso, talla, IMC, diagnóstico de ingreso, comorbilidades tales como Diabetes Mellitus (determinado por el uso de hipoglucemiantes orales o insulina, glucosa sérica mayor de 126mg/ml en ayuno o hemoglobina glucosilada $>$ 6.5) niveles séricos de creatinina, falla renal (determinada por medio de AKI o por la necesidad de terapia de diálisis), neumonía, evento vascular cerebral, presencia de un cultivo con más de un agente patógeno, oxaloresistencia, uso de prótesis, días de estancia intrahospitalaria, unidad de hospitalización (piso o terapia intensiva).

Data microbiológica:

Todos lo cultivo fueron recolectados entre febrero 2014 y julio 2017 y fueron analizados por Vitek 2.

La Odds Ratio se calculó con la siguiente fórmula

$$OR = a*d / b*c$$

Donde

	Casos	Controles
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d

El intervalo de confianza IC se calculó mediante la siguiente fórmula

FORMULA:

$$IC = OR^{(1 \pm \frac{z}{\chi_{hm}})}$$

OR= Odds Ratio

Z= constante dependiente del porcentaje (por ejemplo: 95%=1.96)

χ_{hm} = Chi cuadrado de HM

Formula del Chi cuadrado de HM (Haenszel-Mantel)

$$\chi_{hm} = \sqrt{\frac{(n-1)(a*d - b*c)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}}$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del Hospital Español de México que cuenten con expediente clínico completo y reporte de *Staphylococcus aureus* con MIC > o igual a 1 y <4 a vancomicina desde febrero 2014 a julio 2017.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cuenten con expediente clínico.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en Excel para la descripción de las diferentes variables encontradas en los expedientes clínicos. Se definió la frecuencia de las variables cualitativas y el rango de las variables cuantitativas, y mediante el cálculo de X^2 se determinó la Odds Ratio para definir cuáles eran factores de riesgo.

RESULTADOS

Se encontraron 241 cultivos positivos para *Staphylococcus aureus*. 23 se trataban de pacientes externos al hospital por lo que no contaban con expediente clínico, 2 estaban mal clasificados, 2 eran de cultivos de leche materna y no de los pacientes por lo que no servían para el estudio. De los 214 restantes, 47 contaban con expedientes clínicos incompletos o depurados por lo que terminamos con 167 casos a estudiar.

De los 167 casos, 58(35%) tenían MIC de vancomicina <1 por lo que se consideraron como controles, 101(60%) tenían MIC de vancomicina de 1 y 8(5%) MIC de vancomicina de 2, estos dos últimos grupos fueron los casos.

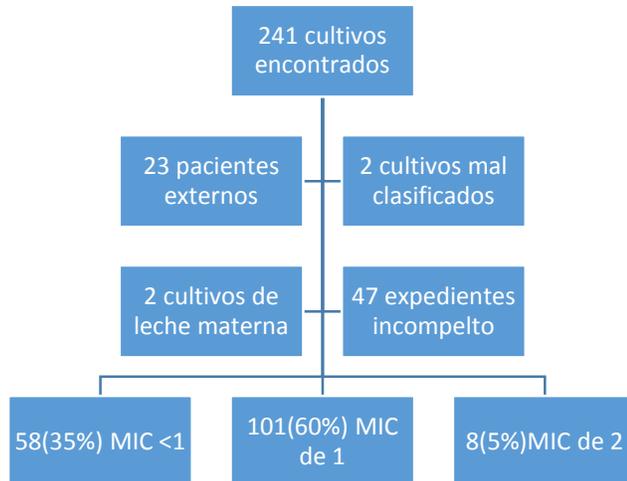
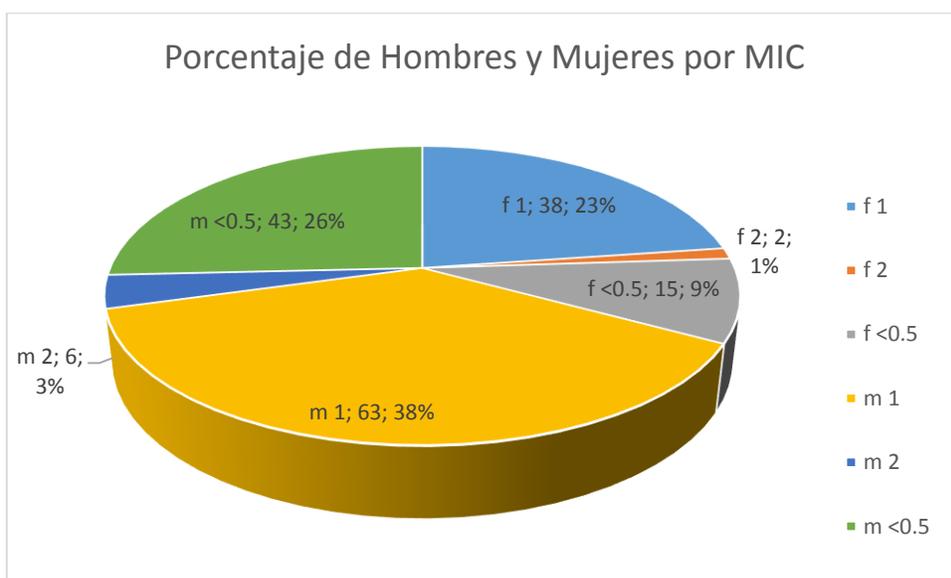


TABLA DEMOGRÁFICA MIC VANCOMICINA			
VARIABLE	<0.5	1	2
Sexo Femenino (n=55)	15 (27%)	38 (69%)	2(3.6%)
Sexo Masculino (n=112)	43 (38%)	63 (56%)	6 (5.3%)
Edad	58	99	9
	54(0.4-93)	50 (0.1-98)	54(0.9-84)
Peso	54	101	8
	70kg(0.6-123)	71kg (5.9-131)	69kg (54-79)
Oxaloresistencia (170)			
	<0.5 (121)	49(40%)	68(56%)
	1(13)	0(0%)	9(69%)
	2(1)	1(100%)	0(0%)
	4(35)	8(23%)	23(66%)
Coinfección (167) Si(46)	16(35%)	27(59%)	3(6%)
No (121)	42(35%)	73(60%)	6(5%)
Antibiótico previo (167) si(70)	17(24%)	50(71%)	3(4%)
no(97)	41(42%)	51(52%)	5(5%)
DM (167) si(45)	11(24%)	32(71%)	2(4%)
no(122)	47(39%)	68(56%)	7(5.7%)
Creatinina	56 1.1(0.2-7.8)	93 1.7(0.2-13)	8 0.83 (0.23-1.5)
Falla renal si (19)	1(5%)	18(95%)	0(0%)
Falla renal no(138)	55(40%)	75(54%)	8(6%)
UTI (167)si (32)	10(38%)	21(65%)	1(3%)
no (135)	48(35%)	79(59%)	8(6%)
DEIH	52 12.6(0-90)	96 10.86(1-79)	7 9.7(2-21)
Cultivo			
Oroitubado si(14)	7(50%)	6(42%)	1(7%)
no (153)	51(33%)	9.4(61%)	8(5%)
Catéter si(27)	8(30%)	18(67%)	1(3%)
no 140	50(36%)	82(59%)	8(5%)
Prótesis si(7)	1(16%)	5(66%)	1(16%)
no(160)	57(35%)	95(60%)	8(5%)
IMC (166)			
	Bajo peso (7)	2(28%)	5(71%)
	Normal(68)	27(40%)	35(51%)
	Sobrepeso (58)	15(26%)	2(3%)
	Obesidad leve (25)	13(52%)	11(44%)
	Obesidad moderada (7)	1(14%)	5(71%)
	Obesidad mórbida (1)	0(0%)	1(100%)

Dx Infectológico (166)	MIC <0.5	%	MIC 1 (100)	%	MIC 2 (8)	%
bacteremia (2)	1	50	1	50	0	0
encefalitis (1)	0	0	1	100	0	0
endocarditis (1)	0	0	1	100	0	0
eritrodermia (2)	0	0	2	100	0	0
inf herida qx (10)	4	40	6	60	0	0
inf tejidos blandos (90)	33	36.9	53	59	4	4
IVU (5)	2	40	3	60	0	0
neumonía (42)	13	31	28	66	1	2
osteomielitis (3)	0	0	3	100	0	0
tromboflebitis (3)	1	33.3	1	33.3	1	33.3
GEPI (1)	0	0	0	0	1	100
sinusitis (3)	3	100	0	0	0	0
Comorbilidades	MIC <0.5	%	MIC 1 (100)	%	MIC 2 (8)	%
cáncer (14)	2	14.2	10	71.4	2	14.2
DM2 (20)	2	10	16	80	2	10
EVC(9)	4	44	5	55.5	0	0
IRC (5)	0	0	5	100	0	0
punta catéter (2)	0	0	2	100	0	0
vih (1)	0	0	1	100	0	0

No se reportaron casos de resistencia a vancomicina.

55(33%) eran mujeres y 112(67%) eran hombres. Del total de mujeres, 15(27%) tenían MIC <1, 38 (69%) MIC de 1, y 2 (3%) MIC de 2; de los hombres 43(38%) tenían MIC <1, 63(56%) MIC de 1, y 6(5%) MIC de 2.

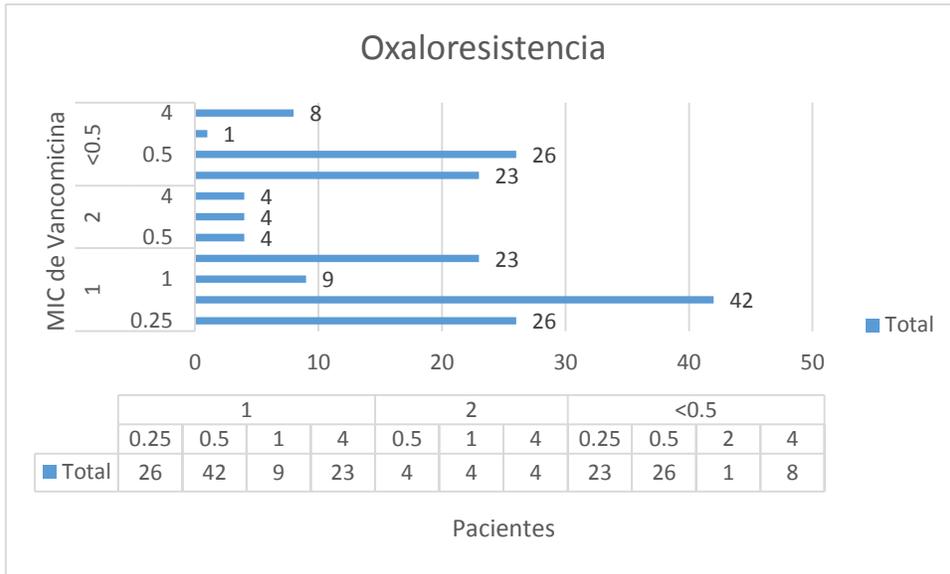


La edad promedio no mostró grandes diferencias entre los grupos. 58 estaban en el grupo control con edad promedio de 54 años (rango de 0.4-93 años), 99 en el grupo con MIC de 1 con edad promedio de 50 (rango de 0.1-98 años) y 9 en el grupo de MIC de 2 con edad promedio de 64 (rango 0.9-84 años).

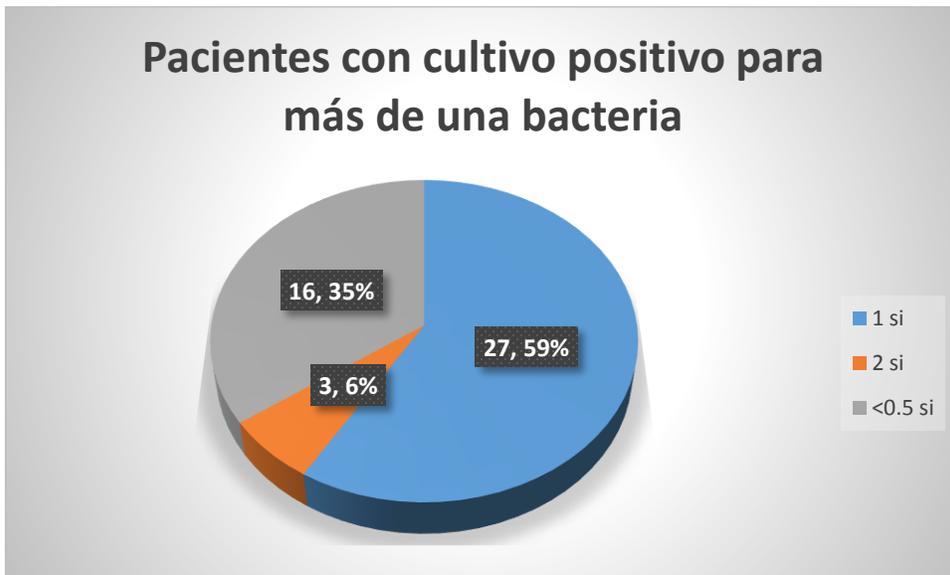
El peso también fue similar en los 3 grupos, 54 correspondían al grupo de MIC de vancomicina de <1 con peso promedio de 70 kg (rango de 0.6-123kg), 101 en grupo de MIC 1 con 71kg (rango de 5.9 a 131kg) y 8 en el grupo de MIC de 2 con peso promedio de 69 kg (rango de 54 a 79kg).

121(77%) cultivos en total tenían reporte de oxaloresistencia <.5, de los cuales 49 (40%) estaba en el grupo control, 68(56%) en el grupo de MIC de 1 y 4(3%) en el grupo de MIC de 2. 13(8%) cultivos tenían MIC de 1, 9 (69%) en el grupo de MIC de vancomicina de 1 y 4(31%) en el grupo de MIC de 2.

1(0.6%) tenía MIC de 2 y se encontraba en el grupo control. Y 35(21%) tenían MIC de 4, 8 (23% en el grupo control, 23(66%) en el grupo de MIC de 1 y 4(11%) en el grupo de MIC de 2.

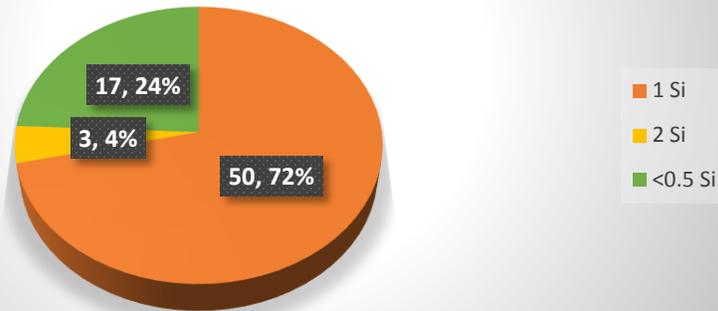


De los 167 cultivos estudiados, 46 tenían cultivos con más de una bacteria aislada; 15(35%) en el grupo de MIC de vancomicina <1, 27(59%) en el grupo de MIC de 1 y 3(6%) en el grupo de MIC de 2. Sólo se encontraron 5 cultivos con *E. faecalis* y sólo uno de ellos tenía MIC de vancomicina de 2. Hubo un solo cultivo con *E. faecium* con MIC de vancomicina de 1.



70 habían utilizados antibiótico previo a la hospitalización, 17(24%) en el grupo control, 50(71%) en el grupo de MIC de 1 y 3(4%) en el grupo de MIC de 2.

Total de pacientes que recibieron antibiótico previo



45 tenían antecedente de Diabetes Mellitus, 11 (24%) en el grupo control, 32(71%) en el grupo de MIC de 1 y 2(4%) en el grupo de MIC de 2.

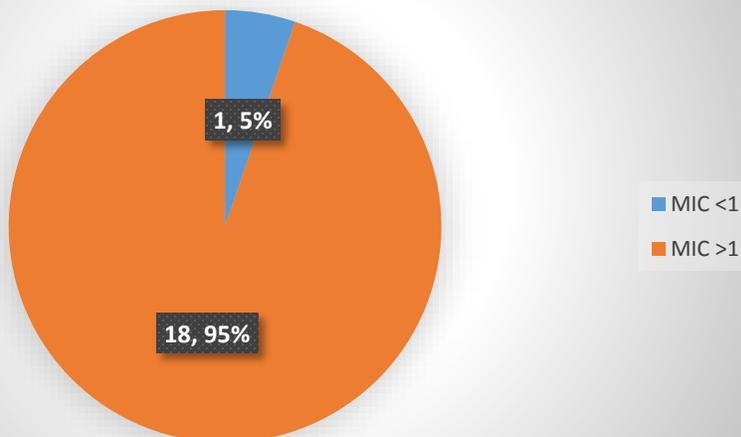
Total de Pacientes con Diabetes Mellitus



Los niveles de creatinina fueron similares en los 3 grupos, 56 se encontraban en el grupo control con Creatinina sérica promedio de 1.1 (0.2-7.8), 93 en el grupo de MIC de 1 con creatinina sérica promedio de 1.7 (0.2-13) y 8 en el grupo de MIC de 2 con Creatinina sérica promedio de 0.83 (0.23-1.15).

Se encontraron un total de 19 (11.3%) pacientes con diagnóstico de falla renal, 1(5%) en el grupo control, 18(95%) en el grupo de MIC de 1. 838%) en el grupo de MIC < 1, 21 (65%) en el grupo de MIC de 1 y 1 (3%) en el grupo de MIC de 2.

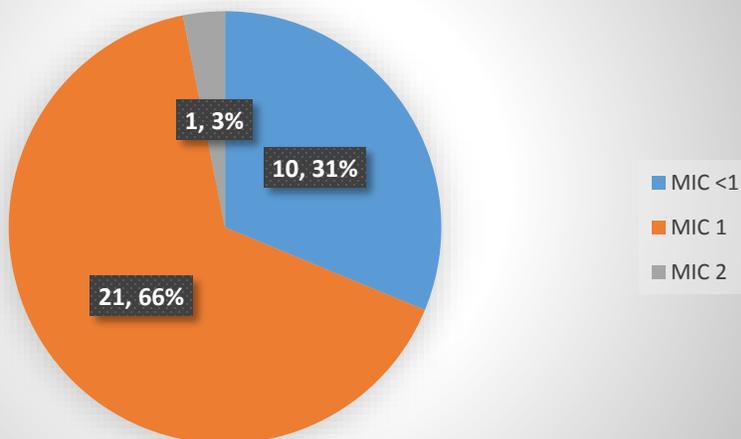
Pacientes con falla renal



Los días de estancia intrahospitalaria (DEIH) fue similar en los 3 grupos, 52 en el grupo control con promedio de 12.6 días (0-90), 96 en el grupo de MIC de 1 con promedio de 10.86 (1-79) y 7 en el grupo de MIC de 2 con promedio de 9.7 (2-21 días).

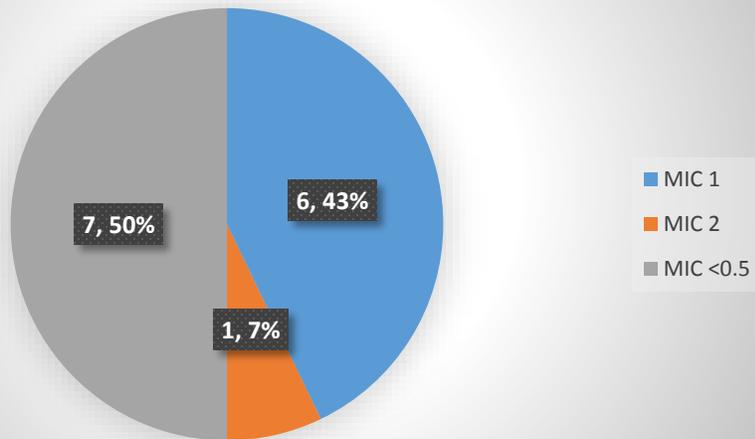
32 estuvieron en la Unidad de Terapia Intensiva a lo largo de su hospitalización, 10 (38%) en el grupo control, 21 (65%) en el grupo de MIC de 1 y 1 (3%) en el grupo de MIC de 2.

UTI



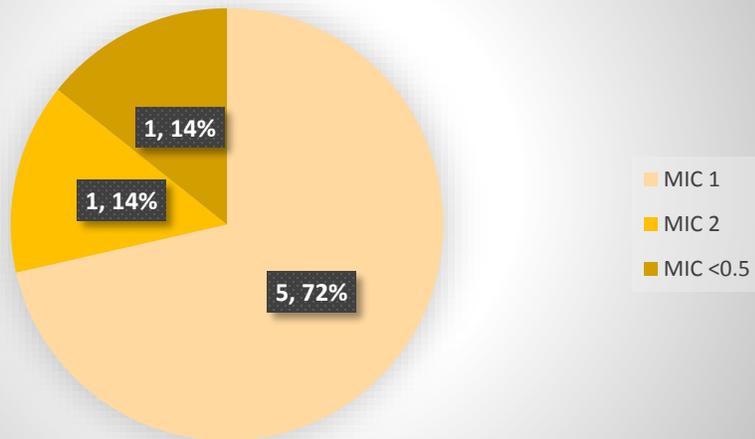
14 estuvieron orintubados, 7 (50%) en el grupo control, 6(42%) en el grupo de MIC de 1 y 1(7%) en el grupo de MIC de 2.

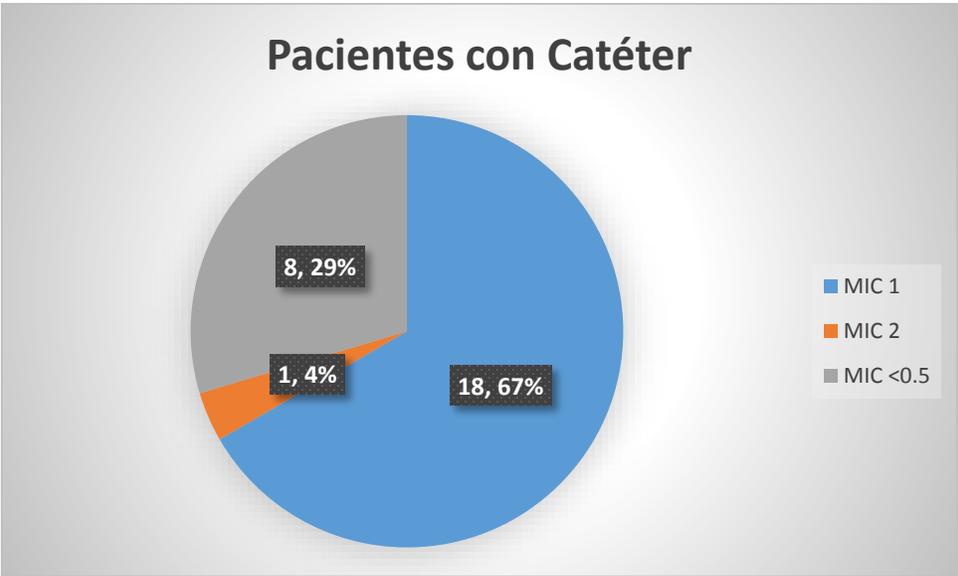
Pacientes Orintubados



7 tenían algún tipo de prótesis, 1 (16%) en el grupo control, 5(66%) en el grupo de MIC de 1 y 1(16%) en el grupo de MIC de 2.

Pacientes con prótesis





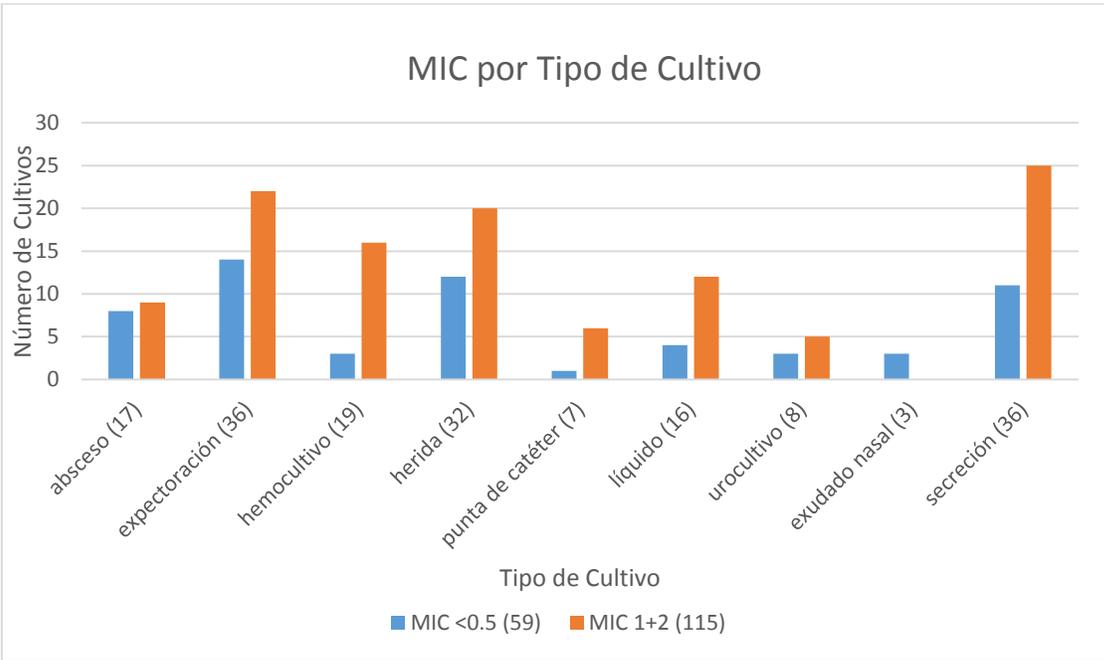
90 pacientes en total tuvieron infección de tejidos blandos, 33 (37%) en el grupo control, 53(59%) en el grupo de MIC de 1 y 4 (4%) en el grupo de MIC de 2.

42 tuvieron diagnóstico de neumonía, 13 (31%) en el grupo control, 28(66%) en el grupo de MIC de 1 y 1(2%) en el grupo de MIC de 2.

13 tenían antecedente de cáncer, 2 (15%) en el grupo control, 9(69%) en el grupo con MIC de 1 y 2(15) en el grupo con MIC de 2.

9 presentaron EVC, 5 (55%) en el grupo control, y 4(45%) en el grupo de MIC de 1.

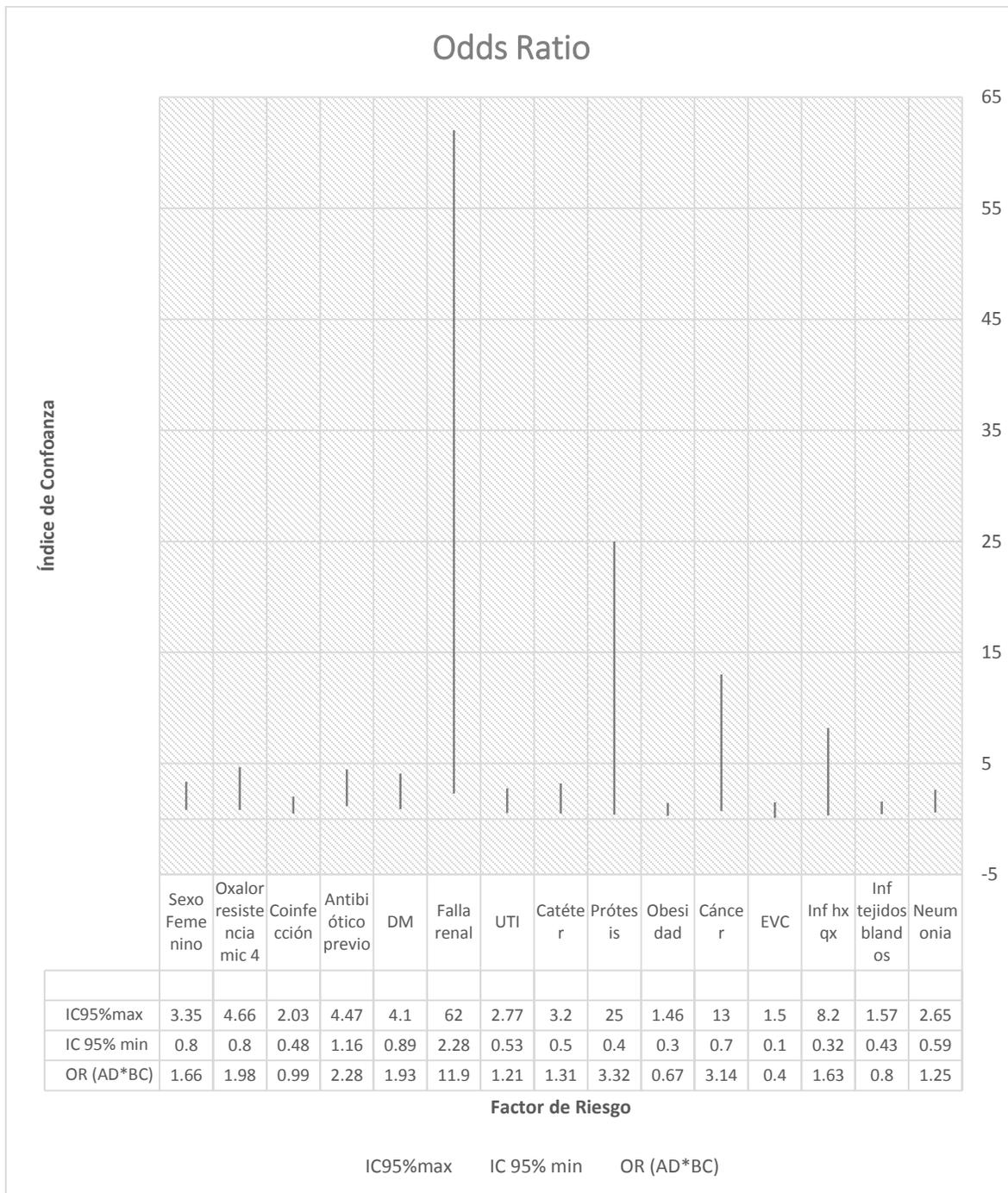
Los cultivos de los cuales se obtuvieron más muestras fueron los de expectoración, herida y secreciones, tal como lo muestra la siguiente gráfica.



ANÁLISIS DE RESULTADOS

La siguiente tabla nos muestra los resultados obtenidos al estudiar los expedientes, y nos refiere que las variables con significancia estadística fueron el uso de antibiótico previo y la presencia de falla renal.

Variable	N total	n MIC<0.5	n MIC>1	OR (AD*BC)	Chi2 HM valor Z=1.96	IC 95%
Sexo Femenino	55	15	40	1.66	1.41	0.8 a 3.35
Oxalorresistencia MIC 4	35	8	27	1.98	1.57	0.8 a 4.66
Coinfección	46	16	30	0.99	0.008	0.48 a 2.03
Antibiótico previo	70	17	53	2.28	2.4	1.16 a 4.47
DM	45	11	34	1.93	1.69	0.89 a 4.1
Falla renal	19	1	18	11.9	2.94	2.28 a 62
UTI	32	10	22	1.21	0.45	0.53 a 2.77
Catéter	27	8	19	1.31	0.6	0.5 a 3.2
Prótesis	7	1	6	3.32	1.15	0.4 a 25
Obesidad	33	14	19	0.67	1.01	0.3 a 1.46
Cáncer	13	2	11	3.14	1.52	0.7 a 13
EVC	9	5	4	0.4	1.34	0.1 a 1.5
Infección de herida quirúrgica	8	2	6	1.63	0.59	0.32 a 8.2
Infección de tejidos blandos	90	33	57	0.8	0.56	0.43 a 1.57
Neumonía	42	13	29	1.25	0.59	0.59 a 2.65



La finalidad del estudio era encontrar factores de riesgo para infecciones por *Staphylococcus aureus* con MIC >1<4microg/ml.

Los factores demográficos como sexo, edad y peso no tuvieron significancia estadística.

Comorbilidades como Diabetes Mellitus, EVC, neumonía, e infecciones de tejidos blandos tampoco se consideraron factores de riesgo porque no tenían significancia estadística, pero sí se encontró una tendencia de asociación.

En cuanto a falla renal si se encontró una asociación estadísticamente significativa con una OR de 11.9, una Chi cuadrada de 2.94 y un IC de 2.28 a 62.

El uso de antibiótico previo también mostró una asociación estadísticamente significativa con una OR de 2.28, una Chi cuadrada de 2.4 y un IC de 1.16 a 4.47.

Como lo indica Gardete Susana, et al (14), la mayoría de los casos de cepas VISA han emergido en pacientes con infecciones por MRSA bajo el tratamiento prolongado con vancomicina, sin embargo no hubo asociación estadísticamente significativa con la presencia de *S aureus* con MIC >4 a oxacilina.

El antecedente de cáncer mostró una tendencia, pero no fue estadísticamente significativa con una OR de 3.14 , Chi Cuadrada de 1.52 e IC de 0.7 a 13.

DISCUSIÓN

La hipótesis nula indicaba que no hay factores de riesgo que predispongan a infecciones por *Staphylococcus aureus* con un MIC para vancomicina $>1 <4$ microg/ml.

La literatura médica no ha podido definir factores asociados al 100% a infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* con MIC >1 para vancomicina, sin embargo ha encontrado asociaciones tales como sexo masculino, obesidad, presencia de prótesis, falla renal y diabetes, y ha encontrado que los pacientes que tienen infecciones por estas cepas presentan aumento en la mortalidad y en los días de estancia intrahospitalaria.

Aunque en nuestro estudio la n obtenida para falla renal no fue muy alta (19 pacientes en total) sí tuvo asociación estadísticamente significativa (IC 95% **2.28 a 62**) y esto se asemeja a lo indicado en la literatura, por lo que podemos concluir que sí es un factor de riesgo para presentar infección por *S. aureus* con MIC >1 microg/ml.

Los pacientes que habían sido administrados con antibióticos previo a su hospitalización también mostró una relación estadísticamente significativa para ser considerado factor de riesgo para este tipo de infecciones. No estaba especificado en muchos de los expedientes ni el tipo de antibiótico, ni su posología, sin embargo no afectó el resultado. Esto también se asemeja a la literatura médica.

En nuestro estudio hubo una tendencia de asociación con el antecedente de cáncer y presencia de prótesis (con riesgo de 3.14 y 3.32, respectivamente) pero no era estadísticamente significativa ya que el IC cruzaba la unidad.

A diferencia de lo reportado en la literatura, el antecedente de Diabetes Mellitus no se mostró como factor de riesgo; y los días de estancia intrahospitalaria o el haber estado hospitalizado en la unidad de terapia intensiva no observó diferencia entre los casos y los controles. Esto es similar al estudio de George Sakoulas ⁽³⁾ donde no hubo significancia estadística para edad, sexo u hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva..

En ese mismo estudio, captaban como factores de riesgo del paciente tener un peso >112 kg, endocarditis, disfunción hepática e índice de APACHE alto, sin embargo el peso no mostró significancia estadística y el resto de las variables no fueron motivo de estudio para la presente investigación porque no había suficientes pacientes con estas características.

El tipo de cultivo o sitio de infección no fue relevante como factor de riesgo.

La literatura reporta como factor asociado a infecciones con MIC en el rango superior la endocarditis y el antecedente de evento vascular cerebral, sin embargo, en nuestro estudio la muestra fue muy pequeña y no fue suficiente para encontrar algún tipo de asociación.

Jesse T. Jacob ⁽⁵⁾ reportan un aumento en la falla terapéutica y la elevación de MIC de vancomicina en el rango de 1-2 microg/ml comparados con los de MIC <1 microg/ml.

Como lo menciona en su estudio T.P. Lodise ⁽¹⁾ y Wang et al ⁽²⁾, ha habido una disminución en la susceptibilidad a la vancomicina aún en cepas que tienen MIC <4 microg/ml (cepas sensibles), reflejado en aumento en la falla terapéutica y la tasa de morbimortalidad, sin embargo en nuestro hospital no se ha visto un aumento en las cepas de *S. aureus* con MIC >1 y <4 microg/ml con el paso del tiempo como lo muestra la gráfica que se presenta a continuación; de hecho el mayor número de casos con cepas con MIC = 1 microg/ml se presentaron en el año 2015, mientras los casos de MIC = 2 microg/ml se han mantenido constantes a lo largo de los años; esto es similar a lo reportado por Adam M. Pitz et al ⁽⁹⁾ que tampoco encontraron cambios en el MIC de vancomicina a lo largo de los años.

TABLE 1. Number of *S. aureus* isolates tested for susceptibility from 2000 to 2004 and vancomycin MICs

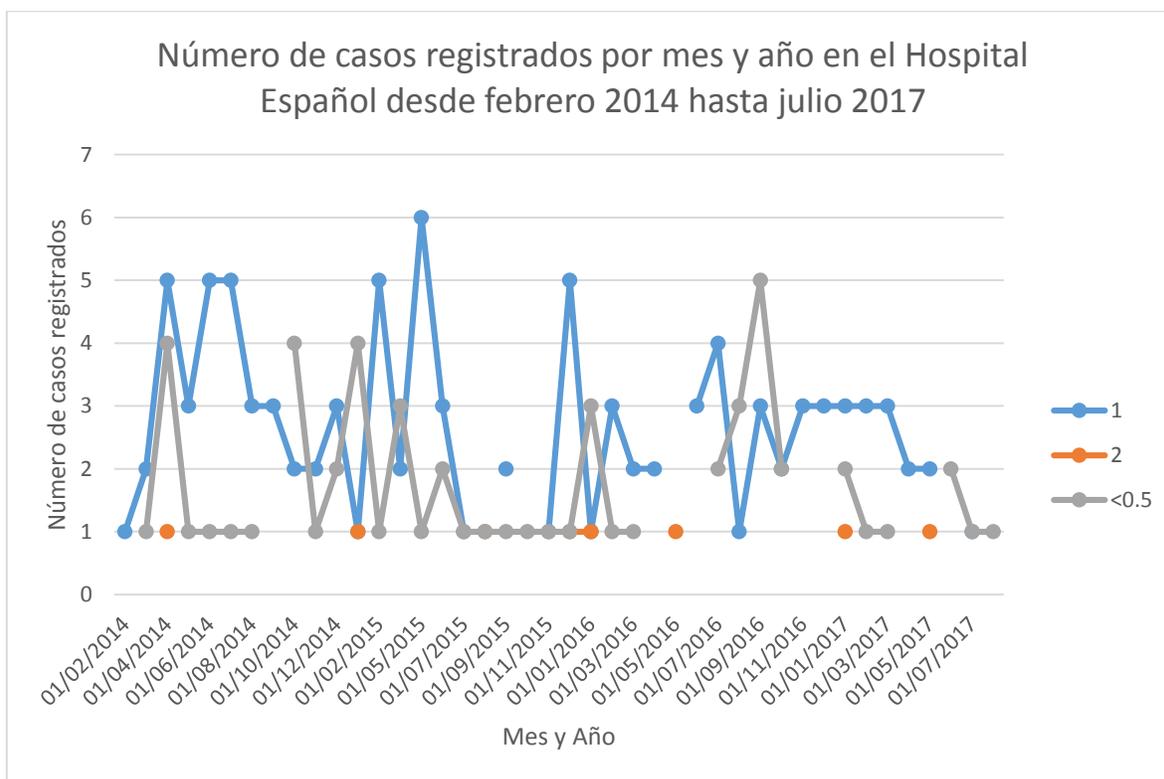
Yr	No. of strains	No. (%) of strains with vancomycin MIC ($\mu\text{g/ml}$) of:		
		≤ 0.5	1	≥ 2
2000	945	755 (79.9)	188 (19.9)	2 (0.2)
2001	1,026	830 (80.9)	194 (18.9)	2 (0.2)
2002	1,317	851 (64.6)	462 (35.1)	4 (0.3)
2003	1,297	779 (60.1)	515 (39.7)	3 (0.2)
2004	1,418	408 (28.8)	998 (70.4) ^a	12 (0.8)
Total	6,003	3,623 (60.4)	2,357 (39.3)	23 (0.4)

^a $P < 0.01$ compared to the percentage of *S. aureus* strains with a MIC of 1 $\mu\text{g/ml}$ in 2000.

Increased Vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates from a University Hospital during a 5-Year Period^v

Guiqing Wang,* Janet F. Hindler, Kevin W. Ward, and David A. Bruckner

Clinical Microbiology Laboratory, Department of Pathology and Laboratory Medicine,
UCLA Medical Center, Los Angeles, California 90095-1713



Nuevas opciones terapéuticas

En los últimos años se han desarrollado nuevas alternativas para el tratamiento de infecciones por patógenos Gram positivos multirresistentes, entre los cuales *Staphylococcus aureus* resistente a la

meticilina (SARM) y los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) se consideran un verdadero reto terapéutico.

Enterococcus faecium y *Staphylococcus aureus* forman parte del grupo de patógenos definidos por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) como ESCAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*), debido a que presentan resistencia a varios antibióticos.

Entre las nuevas opciones terapéuticas se encuentra el linezolid, un antibiótico sintético y el primer miembro de las oxazolidinonas, el cual fue introducido en la práctica clínica en Estados Unidos en el año 2000. Está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de neumonías causadas por bacterias Gram positivas, incluidos los enterococos, los estreptococos y SARM; además está aprobado para el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina.

Es un agente bacteriostático que inhibe la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano interfiriendo con la correcta acomodación del N-formil-metionil-ARN de transferencia produciendo una interrupción temprana a la síntesis de péptidos.

La resistencia al linezolid se viene reportando desde 2001, pero su frecuencia continua siendo baja entre las bacterias Gram positivos (inferior a 0.5%). El uso de esta droga por más de cuatro semanas se puede acompañar por trombocitopenia y neuropatía periférica y óptica. ⁽¹¹⁾ mielosupresión, y riesgo de: acidosis láctica, sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, colitis pseudomembranosa, diarrea asociada a *C. difficile*.

Otra opción es la daptomicina, que es un lipopéptido cíclico producido por *Streptomyces roseosporus*, el cual presenta actividad contra organismos Gram positivos, SARM y EVR. Está aprobado su uso para infecciones de la piel y tejidos blandos, bacteriemia y endocarditis causada por SARM.

Su actividad depende de la unión a cationes de calcio cargados positivamente que actúan como un péptido catiónico antimicrobiano, generando una perturbación fisiológica y estructural que lleva a la muerte celular. Puede incrementar los niveles de CPK. ⁽¹¹⁾, GOT, GPT y fosfatasa alcalina. En Estados Unidos se detectó una prevalencia de resistencia a la daptomicina de 0.4%.

Tigeciclina. Las gliciliclinas fueron desarrolladas con el fin de superar los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas. La tigeciclina es el primer antibiótico de esta clase, inhibe la síntesis de las proteínas mediante la inhibición de la unión alostérica del aminoacilARNt en el sitio aceptor de la subunidad ribosómica 30S.

Fue aprobada en el 2005 por el FDA para el tratamiento de la piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales complicadas, y en el 2009 para el manejo de neumonía adquirida en la comunidad. La sensibilidad a la tigeciclina es muy alta y la aparición de resistencia es un fenómeno poco frecuente. Puede causar náusea y vómito. ⁽¹¹⁾ Comparte con las tetraciclinas la presencia de fotosensibilidad. Se debe evitar durante el embarazo y la infancia, debido a sus efectos sobre dientes y huesos.

Cefalosporinas de última generación.

La ceftarolina es una oximino-cefalosporina derivada de la cefospora (cefalosporina de cuarta generación) que tiene actividad bactericida y se administra de forma parenteral. Tiene actividad contra SARM y fue aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Su espectro de acción incluye SARM, *S. aureus* de sensibilidad intermedia a la vancomicina, *S. epidermidis* resistente y sensible a la meticilina y *S. pneumoniae*. No tiene actividad frente a *Pseudomonas spp.* o *Acinetobacter spp.* con valores de CMI90 > 32 mg/l y carece de actividad clínicamente significativa frente a *C. difficile* (CMI90 de 8 mg/l) y la mayoría de las bacterias anaerobias gramnegativas, incluyendo *Bacteroides fragilis* (CMI90 de 64 mg/l) Entre los

efectos adversos relacionados con el tratamiento, el más común es la diarrea (3,2%). Otros menos frecuentes son la cefalea, las náuseas y el prurito. (28)

Interfiere en la síntesis de la pared celular mediante la unión a las proteínas de unión a la penicilina (PBP); presenta buena afinidad por las cuatro PBP de *S. aureus*, así como PBP2a, codificada por el gen *mecA* responsable de la resistencia a la meticilina.

El ceftobiprol es un medicamento relacionado desarrollado con actividad contra SARM. Es una pirrolidinona de administración intravenosa cuyo espectro de acción incluye SARM, *S. aureus* de sensibilidad intermedia a la vancomicina, *S. aureus* resistente a la vancomicina, *E. faecalis* resistente a la vancomicina y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, pero no tiene actividad contra *E. faecium*. Sólo está disponible en Suiza y Canadá. (8)

Hay otros medicamentos en investigación como la dalbavancin, telvancin y oritavancin, nuevos lipopéptidos con propiedades farmacodinámicas superiores a la vancomicina. Iclapramin es un nuevo derivado de diaminopirimidina cuyo blanco es la dihidrofolato reductasa bacteriana, y tiene gran actividad en contra de las enzimas dihidrofolato reductasas resistentes al trimetoprim. También se están investigando vacunas, anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas. (11)

El Comité asesor de Prácticas de Control de Infecciones recomienda una serie de medidas preventivas. El uso profiláctico de la vancomicina debe desaconsejarse para paciente quirúrgicos sin alergias graves a betalactámicos, recién nacidos de bajo peso y en pacientes en diálisis con neutropenia y con catéteres venosos centrales. También se desaconseja para el tratamiento empírico de paciente febriles con neutropenia que no están en riesgo de infección por bacterias grampositivas resistentes y recién nacidos de bajo peso febriles, descontaminación del aparato digestivo y para pacientes con serología positiva a estafilococo coagulasa negativos, infectados por SARM, con colitis por *Clostridium difficile* y con infecciones grampositivas no debidas a microorganismos resistentes. (17)

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio contó con sesgos, el más importante fue la n. Los casos y controles encontrados fueron pocos por lo que limitó el análisis que pudo realizarse y no se pudo encontrar asociación entre muchas variables (como endocarditis, cáncer, infecciones múltiples, etc)

Otro sesgo a considerar es que Vitek 2 sólo arroja MIC total de vancomicina pero no estudia las cepas para buscar cepas de hVISA.

La calidad de la información encontrada en los expedientes clínicos se prestaba a confusión.

ASPECTOS ÉTICOS

La confidencialidad del paciente se respetará manteniendo en anonimato el nombre del mismo; sólo se utilizará el número de expediente para su revisión y la base de datos no contará con datos de los pacientes más que las variables estudiadas.

CONFLICTO DE INTERÉS

No hay conflicto de intereses.

RECURSOS HUMANOS

Dra. Christina William Marcos

RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos

RECURSOS FINANCIEROS

No son necesarios para la investigación.

RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGADOS

Base de datos y tesis de especialidad de Medicina Interna,

BIBLIOGRAFÍA

1. T.P.Lodise, J.Graves, A.Evans, E.Graffunder, et al; Relationship between vancomycin MIC and Failure among patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia treated with vancomycin; *Antimicrobial agents and chemotherapy*, sept 2008, p.3315-3320
2. Guiqing Wang, Janet F. Hindler et al Increased Vancomycin MICs for Staphylococcus aureus clinical isolates from a university hospital during a 5-year period;; *Journal of Clinical Microbiology*, Nov 2006, p3883-3886
3. George Sakoulas, Pamela A Moise-Broder, et al; Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of Methicillin resistant Staphylococcus aureus bacteremia; *Journal of Clinical Microbiology*, June 2004, p 2398-2402
4. Mónica Gil D de M Staphylococcus aureus microbiología y aspectos moleculares de la Resistencia a la meticilina; *Revista Chilena de Infectología* , 2000; 17 (2) p 145-152
5. Jesse T. Jacob, Carlos Diaz Granados; High Vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a meta-analysis; *Int J.Infect dis*, Feb 2013; 17(2): e 93-e100. Doi:10.1016/j.ijid.2012.08.005
6. Riad Khatib, Jinson Jose, et al; Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia; *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011; 66: 1594-1599
7. Miki Matsuo, Longzhu Cui et al; Comprehensive identification of mutations responsible for heterogeneous vancomycin intermediate Staphylococcus aureus (hVISA) † VISA conversion in laboratory generated VISA strains derived from hVISA clinical strains Mu3; *Antimicrobial agents and chemotherapy*, December 2013 volume 57 number 12, p 5843-5853
8. Rincón Sandra, Panesso Diana, et al; Resistencia a antibióticos de última línea en cocos gram positivos; la era posterior a vancomicina *Biomedica*, April 2014; 34 (01) : 191-208
9. Pitz Adam M., Yu Fang, et al; Vancomycin susceptibility trends and prevalence of heterogeneous vancomycin intermediate Staphylococcus aureus in Clinical Methicillin Resistant S.aureus isolates; *Journal of clinical microbiology*, Jan 2011, p 269-274
10. Alerta epidemiológica; staphylococcus aureus resistente a vancomicina; Organización Panamericana de la salud; 27 de junio de 2013
11. Ippolito Giuseppe, Leonee Sebastiano, et al; Methicillin resistant Staphylococcus aureus: the superbug; *International Journal os Infectious Diseases* 14S4 (2010)S7-S11
12. Alvarado-Gamarra A Giancarlo, Alcalá-Marcos KatherineM, et al; Riesgo de aparición de cepas Staphylococcus Aureus resistente a vancomicina n pacientes hospitalizado de un hospital del Perú, 2008; *CIMEL 2010 Vol 15 No 2* p59-62
13. Fica C Alberto, Jemenao P María Irene, et al; Emergencia de infecciones por Enterococcus sp resistente a vancomicina en n hospital universitario de Chile; *Revista Chilena de Infectología* 2007; 24 (6) 462-471
14. Gardete Susana, Tomasz Alexander; Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus; *The Journal of clinical investigation*, Vol 124 Number 7 July 2014 p 2836-2840
15. Rodríguez Carlos Andrés, Vesga Omar; Staphylococcus aureus resistente a vancomicina; *Biomedica* 2005; 25:575-587
16. Oden Benjamin P., Davi John K. et al; Reduced vancomycin susceptibility in Staphylococcus aureus, including vancomycin intermediate and heterogeneous vancomycin intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications; *Clinical Microbiology reviews*; Jan 2010, p99-139
17. El peligro de Staphylococcus aureus resistente a vancomicina; *Revista Panamericana de Salud Pública* 5(3) 1999
18. R. Taroco, V. Seija, R. Vignoli Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica *Temas de bacteriología y virología médica* Página 663-671
19. <http://www.biomerieux.com.mx/microbiologia-industrial/vitekr-2-compact>
20. Zendejas-Manzo Guadalupe Socorro, Avalos-Flores Héctor, Soto-Padilla Marisela Yadira; Microbiología general de Staphylococcus aureus: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación; *Rev Biomed* 2014; 25:129-143
21. Cervantes-García Estrella, García-González Rafael, Salazar-Schettino Paz María; Características generales del Staphylococcus aureus *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014; 61 (1): 28-40
22. Gil D. de M Mónica.; Staphylococcus aureus; microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. *Revista chilena de infectologia* (2000) 17 (2), 145-152

23. Camarena Juan J., Sánchez Roberto; infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia
24. Kazuhisa Murakami, L, Wakio Minamide, Koji Wada, Etuo Nakamura, Hiroshi Teraoka, And Sachihiko Watanabe; Identification of Methicillin-Resistant Strains of Staphylococci by Polymerase Chain Reaction; Journal Of Clinical Microbiology, Oct. 1991, p. 2240-2244 Vol. 29, No. 10 0095-1137/91/102240-05\$02.00/0 Copyright © 1991, American Society for Microbiology
25. Castellano González, Maribel; Perozo Mena, Armindo, Parra, Ana María, Ginestre Pérez, Messariay Rincón Villalobos, Gresleida; Genotipos de resistencia antimicrobiana y su expresión fenotípica en cepas de *Staphylococcus aureus*; Ksmera 40; 146 - 159, julio-diciembre 2012 ISSN 00755222 / Depósito legal 196202ZU39
26. Wilson S. Myra, Otth L. Carola, Medina S. Gustavo, Otth R. Laura, Fernández J. Heriberto, Arce María, Zaror C. Angela, Lizama Víctor, Gil D. Mónica, von Chrismar Ana María; Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia ;Rev Méd Chile 2007; 135: 596-601
27. Escobar-Pérez Javier Antonio, Castro Betsy Esperanza, Márquez-Ortiz Ricaurte Alejandro, Gaines Sebastián, Chavarro Bibiana, Moreno Jaime, Leal Aura Lucía, Vanegas Natasha; Aislamientos de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina relacionados genéticamente con el clon USA300, ¿origen de los aislamientos SARM de genotipo comunitario en Colombia?; Biomédica vol.34 supl.1 Bogotá Apr. 2014;
28. Horcajada Juan Pablo y Cantónb Rafael; Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multiresistencias, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(Supl 2):1-7 Elsevier
29. Cervantes-García Estrella, García-González Rafael, Salazar-Schettino Paz María ; Características generales del *Staphylococcus aureus*; Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2014; 61 (1): 28-40