

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**Determinación de susceptibilidad antibiótica a trimetoprim sulfametoxazol
en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente SARM; aisladas en
el Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo**

Henry Isaac López Chávez

Químico Biólogo

Guatemala, marzo de 2008

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**Determinación de susceptibilidad antibiótica a trimetoprim sulfametoxazol
en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente SARM; aisladas en
el Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo**

Informe de Tesis

Presentado por

Henry Isaac López Chávez

Para optar al título de

Químico Biólogo

Guatemala, marzo de 2008

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	Vocal IV
Br. José Juan Vega Pérez	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A Dios. Ser supremo y creador de todas las cosas, quien merece toda la gloria y nos envía al mundo con un propósito especial.

A mi familia en general. Agradezco por estar en todo momento conmigo, gracias por apoyarme y ser parte de mi vida.

A mis amigos. Daniel, Esvin, y Lucy por su amistad, apoyo y por compartir buenos y malos momentos.

Y a todas las personas. Que han estado conmigo y me han brindado incondicionalmente todo su apoyo, cariño y bondad, también va dedicado este triunfo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala. Bendita casa de estudios, de la cual me siento orgulloso.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Agradezco la formación que se me dio. Me enorgullece también el haber estado en sus aulas, y espero poner en alto el nombre de tan prestigiosa facultad.

A mis catedráticos. Por su dedicación, apoyo, entrega y ejemplo de buenos profesionales.

Al Laboratorio Clínico del Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo. A todo el personal les agradezco su apoyo, confianza y amistad.

A mi asesor Lic. Martín Néstor Gil. Por haberme guiado en el desarrollo de esta investigación, por su dedicación y confianza depositada en mi persona.

A los revisores: Licda. María del Carmen Bran y Lic. Osberth Morales. Por su valiosa colaboración en la revisión de ésta investigación, y por el apoyo brindado.

INDICE

	PAGINA
I. RESUMEN.....	2
II. INTRODUCCIÓN.....	3
III. ANTECEDENTES.....	5
A. Generalidades.....	5
B. Historia de la resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	6
C. Resistencia a los β -lactámicos.....	7
D. Resistencia a la vancomicina.....	10
E. Causas esenciales de resistencia a los antimicrobianos.....	12
F. Situación en los países en desarrollo.....	13
IV. JUSTIFICACIÓN.....	16
V. OBJETIVOS.....	17
VI. HIPÓTESIS.....	18
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
VIII. RESULTADOS.....	23
IX. DISCUSIÓN.....	30
X. CONCLUSIONES.....	33
XI. RECOMENDACIONES.....	34
XII. REFERENCIAS.....	35
XIII. ANEXOS.....	40

I. RESUMEN

Staphylococcus aureus meticilino resistente (SARM) se ha convertido en uno de los principales causantes de infecciones nosocomiales, que se producen muy frecuentemente en forma de brotes epidémicos, debido a que la transmisión entre pacientes es posible a través de la colonización transitoria de las manos del personal hospitalario. Esto, unido a las limitadas opciones terapéuticas que se tienen, hace especialmente importante la vigilancia epidemiológica y determinación de perfiles de resistencia en los hospitales nacionales, para establecer programas de control en aquellos en los que se detecta un número importante de pacientes infectados o colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (1).

El objetivo del presente trabajo fue establecer la susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol, en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, aisladas en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo de enero a diciembre del año 2006, a efecto de encontrar una opción de tratamiento a infecciones causadas por este microorganismo, además de determinar el perfil de resistencia a otros antibióticos. La técnica utilizada fue la de test de difusión en agar con discos impregnados de antibióticos, según recomendaciones de Bauer-Kirby siguiendo las normas de eficiencia del Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos (NCCLS) (2).

Al determinar el perfil de resistencia antibiótica de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente se encontró que el más frecuente fue CEP (clindamicina, eritromicina, penicilina) con un 73 %, luego P (penicilina) con 15%, por ultimo PR (penicilina, tetraciclina) y CEPT (clindamicina, eritromicina, penicilina, teicoplanina) con 2% cada uno.

Se encontró que el 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aisladas en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo durante el año 2006, fueron susceptibles a trimetoprim sulfametoxazol. Lo que indica que debe tomarse en cuenta como alternativa de tratamiento en infecciones producidas por cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

II. INTRODUCCION

La cantidad de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, es hoy en día un problema mundial y multifactorial, que se relaciona en la mayoría de los casos con el uso empírico e indiscriminado de antibióticos. En los últimos años se ha ido incrementando la resistencia de *Staphylococcus aureus* a meticilina, siendo vancomicina, linezolid y teicoplanina, los tratamientos efectivos contra infecciones estafilococicas en la mayoría de pacientes hospitalizados. Actualmente la resistencia a vancomicina en enterococos se ha incrementado, la cual es transferible a *Staphylococcus*. Por lo anterior, hay una alta probabilidad que cepas de *Staphylococcus aureus* se conviertan en resistentes a vancomicina en los diferentes hospitales del mundo, dando como resultado un patógeno altamente virulento sin tratamiento efectivo (3).

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* producen una gran variedad de manifestaciones clínicas que varían desde la intoxicación alimenticia, hasta abscesos, septicemia y muerte. La enfermedad puede ser debida a invasión tisular o por la formación de enzimas y toxinas. *Staphylococcus aureus* está considerado como uno de los principales microorganismos causantes de infección nosocomial (3).

El tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente con vancomicina, presenta algunas desventajas, pues ésta puede ser ototóxica, flebitogénica y con un elevado costo comparado con trimetoprim sulfametoxazol. El tratamiento con dos inhibidores de la síntesis de ácido dihidrofólico tiene sus ventajas, la combinación de trimetoprim sulfametoxazol (SXT) tiene actividad contra microorganismos gram positivo y gram negativo. La absorción por vía oral es mayor de 85%, la vida media es de 10-12 horas, tiene una buena distribución a todos los tejidos y líquidos corporales, y el compuesto se elimina principalmente por la orina (4).

Por lo que el objetivo del presente trabajo fue establecer la susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol, en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, aisladas en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo de enero a

diciembre del año 2006. A efecto de encontrar una opción de tratamiento a infecciones causadas por este microorganismo.

Además se determinó el perfil de resistencia antibiótica de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, para así racionalizar su uso e implementar normas y disminuir la prevalencia de infecciones nosocomiales (5).

La técnica que se utilizó fue la de test de difusión en agar con discos impregnados de antibióticos, según recomendaciones de Bauer-Kirby siguiendo las normas de eficiencia del Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos (NCCLS) (6).

El análisis de datos se realizó en forma descriptiva, por medio del programa WHOnet, el cual realiza un análisis de porcentajes y correlaciones de la información de resistencia antimicrobiana.

II. ANTECEDENTES

A. Generalidades

El término "***Staphylococcus***" se deriva de la expresión griega "staphyle" (racimo de uvas) y fue elegido por el cirujano escocés, Sir Alexander Ogdson, debido a la característica agrupación microscópica en racimos (7).

Robert Koch (1878) pudo demostrar experimentalmente que las infecciones de las heridas eran provocadas por bacterias. Louis Pasteur (1889) cultivó de secreciones de forúnculos, osteomielitis e infecciones generales piógenas, un microorganismo unitario al que denominó *Vibrium pyogenique* (7).

Staphylococcus aureus es un microorganismo resistente, que puede sobrevivir a condiciones ambientales adversas. Es relativamente tolerante al calor, a la desecación y a los medios con elevadas concentraciones de sal (8).

Staphylococcus aureus crece rápidamente en medios de cultivo líquidos y sólidos, en condiciones aeróbicas o anaeróbicas. En agar sangre las colonias son lisas, convexas, con un diámetro de 1 a 4 mm, de color beige a dorado. La mayoría de las cepas producen un halo de betahemólisis entre las 18 y 36 horas de cultivo en medios de agar-sangre. Se identifica en el laboratorio por resultar positivo a las pruebas de coagulasa, catalasa, desoxirribonucleasa y fermentación de manitol, entre otras. Poseen ácido teicoico en su pared celular y ADN con contenido bajo en guanina+citosina (G+C 30-39%) (7, 8).

Desde las primeras horas de vida, el ser humano es colonizado por *Staphylococcus aureus*, localizándose éste en la región umbilical, perineal, la piel y aparato digestivo. En la edad escolar y adulta se convierte en portador, siendo el sitio de reservorio con mayor frecuencia el vestíbulo nasal anterior, donde la adherencia de los microorganismos parece estar mediada por su contenido en ácido teicoico (8).

Se encuentran personas que son más propensas a la colonización por *Staphylococcus aureus*, como el personal de salud (médicos, enfermeros, entre otros), siendo portadores nasofaríngeos en un porcentaje mayor de casos con referencia a la población en general (8).

Staphylococcus aureus produce una diversidad de procesos clínicos, siendo la lesión anatómica característica el absceso piógeno o un exudado purulento. Además, las toxinas extracelulares en ciertas circunstancias dominan este cuadro clínico (intoxicación alimenticia, síndrome de choque tóxico). Por último, cualquier infección localizada puede convertirse en el punto de siembra de una bacteremia potencialmente fatal, con focos metastásicos (8).

B. Historia de la resistencia de *Staphylococcus aureus*

La interacción entre este microorganismo y los antibióticos está ilustrada por la historia de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la penicilina (9).

Históricamente, la resistencia bacteriana a los antimicrobianos se definía como la infección bacteriana persistente a pesar de la administración de una dosis adecuada del antimicrobiano específico. Más tarde se modificó al relacionar la resistencia con la concentración del antimicrobiano en el sitio de acción; así la resistencia pudiera ser parcial o relativa (10,11).

Actualmente, una bacteria se considera resistente cuando las concentraciones de un antimicrobiano necesarias para inhibir su crecimiento *in vitro* concentración inhibitoria mínima (CIM) es mayor que las concentraciones alcanzadas en suero o en tejidos (11,12).

El tratamiento de las infecciones estafilocócicas se ha hecho más difícil debido a la emergencia de cepas resistentes a múltiples antimicrobianos. La

resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un problema de salud pública mundial (12).

Además, la resistencia es de magnitud variable en diferentes países e instituciones, por lo que se requiere realizar labores de vigilancia de la resistencia. En 1945 Spink Ferris, poco después de que la penicilina G estuviera disponible, comunicó el aislamiento de una cepa resistente de *Staphylococcus aureus* que producía una β -lactamasa (penicilinas) que inactivaba el antibiótico. Si bien al principio aparecía en forma esporádica, este tipo de resistencia se difundió rápidamente a muchos aislamientos de *Staphylococcus aureus* (12).

A partir del año 1945 se reporta la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina, que producía una proteasa de la serina (penicilinas) capaz de hidrolizar el anillo β -lactámico que inactiva al antibiótico (12).

La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina contienen plásmidos que les permiten producir una β -lactamasa extracelular que hidroliza e inactiva a la penicilina G. Actualmente sólo un porcentaje limitado de aislados intrahospitalarios (5%) y un 20-30% de cepas extrahospitalarias no producen β -lactamasas, permaneciendo susceptibles a la penicilina G (13).

C. Resistencia a los β -lactámicos

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos β -lactámicos es un problema clínico importante. En la actualidad se efectúa la distinción entre tres diferentes tipos de resistencia a) resistencia mediada por β -lactamasas; b) resistencia intrínseca; y c) tolerancia a la destrucción por los antibióticos β -lactámicos (13).

En 1929, Fleming aisló la penicilina de *Penicillium notatum*, y en 1941 Florey, Chain y colaboradores hicieron posible la producción comercial de la penicilina G, iniciando su uso clínico (13).

Entre 1960 y 1964, se produjeron varios antibióticos semisintéticos resistentes a la penicilinasas: meticilina y oxacilina, entre otros (14).

Los antibióticos oxacilina y cloxacilina, producidos entre 1960 y 1964 resolvieron el problema de la resistencia en forma temporal, ya que la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina fue comunicada por Barber en 1961. La resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos β -lactámicos es un problema terapéutico importante, debido a que estas bacterias poseen una gran variedad de mecanismos de resistencia a los antibióticos (14).

La resistencia a meticilina indica también resistencia a todas las penicilinas penicilinasas-resistentes y a las cefalosporinas, siendo responsable de esta resistencia el gen *mec*, el cual codifica la proteína fijadora de penicilina (13,14).

Los genes *mec* probablemente tengan su origen en una especie diferente de estafilococos (15).

A pesar de que muchas de las cepas resistentes a meticilina pareciera que son descendientes de un número de clones limitado, algunas pueden tener un origen multiclonal, lo que sugiere transferencia horizontal del ADN *mec* (15).

Otros genes estafilocócicos, inclusive *bla* (para β -lactamasa) y *fem* (para factores esenciales para la resistencia a la meticilina), afectan la expresión de la resistencia. La expresión de la resistencia a la meticilina, es con frecuencia heterogénea y el porcentaje de la población bacteriana que expresa el fenotipo de resistencia varía de acuerdo a las condiciones ambientales. Las pruebas de

susceptibilidad a los antimicrobianos han sido modificadas para reforzar la detección de resistencia fenotípica (15).

El mecanismo de la resistencia a meticilina y oxacilina está mediado por la mutación de un gen que lleva a la síntesis de una nueva proteína fijadora de penicilina (PFP, o PBP penicillin binding proteins, en inglés). Debe producirse además otra mutación, el segundo gen afectado regularía la expresión del nuevo gen codificador de la PFP y su actividad es variable. Este hecho conduce al fenómeno de heterorresistencia, lo que significa que una de cada diez mil células de la bacteria aislada es resistente a oxacilina, y el resto, nueve mil novecientas noventa y nueve, son sensibles. El gen modulador se manifiesta cuando las bacterias se cultivan a 30°C en solución de cloruro de sodio (NaCl) al 2% y en presencia de cationes divalentes. Si no se realiza el antibiograma en estas condiciones obtenemos un resultado de falsa sensibilidad a oxacilina (16).

Algunos *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina contienen un plásmido que codifica la β -lactamasa y la aminoglucósido adenil transferasa. Estas cepas, además de ser resistentes a la penicilina G y a la oxacilina, también lo son a los aminoglucósidos como la gentamicina y la tobramicina (17).

Todos los *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes lo son también a las cefalosporinas, clindamicina y carbapenemes, generalmente, son sensibles a la vancomicina, la rifampicina y la combinación de trimetoprim sulfametoxazol, la teicoplanina, el ácido fusídico y las quinolonas como enoxacina y ciprofloxacina. No se recomienda el uso de rifampicina y quinolonas como antibioterapia ya que estas pueden inducir resistencia en enterobacterias (17).

La elección del antibiótico dependerá de la naturaleza de la infección, la historia del uso de antibióticos y del patrón de susceptibilidad antimicrobiana. Para infecciones no severas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, la clindamicina y trimetoprim sulfametoxazol son buenas alternativas para el

tratamiento, dependiendo de los patrones de susceptibilidad para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en los hospitales, y estos antibióticos pueden ser considerados si otras alternativas no son factibles (18).

La vancomicina, antibiótico bactericida de pequeño espectro, es la droga de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a los β -lactámicos (oxacilina y cefalotina). Los múltiples mecanismos de acción de la vancomicina (inhibición de la síntesis y el ensamblado de la 2da. etapa del peptidoglicano de la pared celular y alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática), contribuyen a la baja frecuencia de desarrollo de resistencia (19).

D. Resistencia a vancomicina

Hay preocupación creciente sobre la posibilidad de que surjan cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la vancomicina. En otros países ya se están reportando aislamientos de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad disminuída a vancomicina (20,21).

En Michigan, Estados Unidos, en julio de 2002 se reportó la primera infección clínica por *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA) y en el boletín semanal del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, por sus siglas en ingles CDC de fecha 11 de octubre de 2002. En Pennsylvania, se reportó el segundo caso de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina procedente de una muestra de un paciente hospitalizado por úlcera crónica del pie y probable osteomielitis. El aislamiento fue sometido a antibiograma por el método de difusión con disco en agar y sembrado en placa de agar cerebro-corazón adicionado con vancomicina (*Van*) a una concentración de 6 μ g/mL. El crecimiento de las colonias en la placa y una zona de 12 mm. de diámetro de inhibición del crecimiento de las colonias alrededor del disco de *Van*, sugerían que la cepa tenía susceptibilidad reducida a *Van*. Seguidamente, mediante Etest® se confirmó que se trataba de

una cepa resistente a *Van* (CIM = 64 µg/mL). Luego se notificó al Departamento de Salud de Pennsylvania (PDH) y se remitió el aislado al CDC, donde fue confirmado mediante el método de microdilución en caldo como *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (CMI de vancomicina = 32 µg/mL). Esta cepa contenía ambos genes de resistencia *mecA* y *vanA*, los cuales, son responsables de la resistencia a oxacilina y vancomicina, respectivamente. El aislado resultó sensible a cloranfenicol, linezolid, minociclina, quinupristin-dalfopristin, rifampicina y trimetoprim sulfametoxazol. La presencia del gen *vanA* en este aislado sugiere que el determinante de resistencia fue adquirido de un enterococo resistente a vancomicina; asimismo, este aislado parece no estar relacionado con el primer *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina identificado en la muestra del paciente en Michigan (21-22).

Desde la descripción de enterococos resistentes a vancomicina, en 1988, se anticipaba la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina concentración inhibitoria mínima [CIM] >32 µg/mL), mediante la transferencia a *Staphylococcus aureus* del elemento genético contentivo del gen de la resistencia denominado *vanA* procedente de *Enterococcus faecalis*. Este evento fue demostrado *in vitro* en 1992, y posteriormente en 1996 fue reportado en Japón el primer aislado clínico de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad disminuída a la vancomicina (VISA), según los criterios del Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos, NCCLS, y, hasta junio de 2002 se habían identificado ocho pacientes con infecciones por este microorganismo con susceptibilidad intermedia a vancomicina *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad disminuída a la vancomicina en EE.UU. (22,23).

La resistencia a vancomicina o susceptibilidad disminuída, se describe con frecuencia en pacientes que han recibido tratamientos prolongados con dicho antimicrobiano (24,25).

E. Causas esenciales de resistencia a los antimicrobianos

Si bien la resistencia surgió por el uso indebido de agentes antimicrobianos en los países más desarrollados, en la actualidad se ha extendido a todo el mundo, agravada por la deficiente reglamentación de fármacos en los países menos desarrollados. La conducta humana, tanto individual como social, es la fuente de la resistencia a los antimicrobianos (24,25).

La comercialización directa de las empresas farmacéuticas influye en la demanda del consumidor de ciertos fármacos y la percepción de las expectativas del paciente por parte de los proveedores de atención médica puede hacer que se sientan presionados a recetarlos, incluso aunque no haya indicios de la presencia de la enfermedad (24).

La automedicación del consumidor lleva al uso inapropiado cuando se toma un medicamento sin necesitarlo, en una dosis indebida, o con cantidades inadecuadas del componente activo. O puede que los consumidores no tomen la dosis recetada, porque dejan el medicamento cuando mejoran los síntomas sin haber acabado la totalidad recomendada. El uso de internet ha creado acceso a información, así como publicidad sobre ciertas medicinas, y esta difusión es difícil de reglamentar. Las infecciones adquiridas en los hospitales son una causa importante de la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo. Se estima que hasta el 60% de las mismas son causadas por microorganismos fármaco resistente. Las más comunes son las infecciones de las incisiones quirúrgicas, las infecciones respiratorias y las del tracto urinario. Estas se deben a prácticas y procedimientos deficientes de prevención de las infecciones, así como a superficies poco limpias o no estériles, y a los empleados enfermos o portadores (24-25).

F. Situación en los países en desarrollo

Las mismas conductas en los países en desarrollo son de especial preocupación; en estos la expedición de licencias y la reglamentación de los fármacos puede ser menos estricta, y la disponibilidad sin receta alguna de medicamentos de baja calidad (de deficiente formulación o fabricación, o bien falsificadas o vencidos) es más frecuente (28).

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a meticilina en Venezuela es menor que la reportada en otros países de América y Europa. No hay evidencia de resistencia a vancomicina y trimetoprim sulfametoxazol que pudiera considerarse como droga alternativa para las infecciones no graves por *Staphylococcus aureus* resistente a las penicilinas. Es de hacer notar que el aislado del paciente de Pennsylvania *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, resultó ser sensible a este antimicrobiano entre otros (28).

El microorganismo *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es un patógeno importante que ha emergido en las últimas cuatro décadas, causando infecciones tanto nosocomiales como de la comunidad. Acorde a los datos del Programa WHOnet, la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en Guatemala es de 62% (30).

En el Hospital General San Juan de Dios en el estudio realizado en 200 aislamientos, en el año 2005, se encontró un bajo porcentaje de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol (SXT) de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes. Solamente el 6% de los aislamientos del servicio de cirugía, fueron resistentes a trimetoprim sulfametoxazol (30).

En estudios de susceptibilidad y resistencia realizados en el Hospital General San Juan de Dios y Roosevelt, en el año 2005 y 2000 respectivamente, se ha encontrado alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, sin encontrarse hasta ahora ninguna cepa resistente a vancomicina (30,31).

El tratamiento con vancomicina contra cepas resistentes a meticilina presenta desventajas, pues esta puede ser ototóxica y flebitogénica en dosis altas y con un costo elevado comparado con trimetoprim sulfametoxazol (30).

El costo diario del tratamiento de un paciente con infección causada por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente cuando se utiliza tratamientos genéricos vía intravenosa con linezolid es de Q. 910.00 cuando se utiliza vancomicina es de Q.560.00 y cuando se utiliza trimetoprim sulfametoxazol es de Q.16.00, vía oral (32).

Los errores en la detección de la meticilino resistencia tienen consecuencias graves, un resultado de falsa susceptibilidad puede provocar falla de tratamiento, y un resultado de falsa resistencia implica un alto costo por tener al paciente aislado y por el uso innecesario de glicopéptidos, con el consecuente riesgo de selección de resistencia (32).

Otro motivo para detectar la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, es su eminente transición hacia la resistencia a la vancomicina, por tal motivo se hace necesario monitorear y controlar las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, para evitar mas adelante resistencia a los antibióticos que aun son eficaces en el tratamiento de este microorganismo (33).

El patrón de resistencia que se observo en el Hospital General San Juan de Dios, en el año 2002 en 200 cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es el que presenta susceptibilidad a la tetraciclina, trimetoprim sulfametoxazol, vancomicina y rifampicina. 70 % de los aislamientos presentan esta característica y puede dar una idea de la mejor terapia antimicrobiana que se aplique en este hospital (33).

En Guatemala a la fecha ya se han reportado siete cepas con concentración inhibitoria mínima altas a la vancomicina en el hospital Roosevelt (31,33).

En estudios realizados en el hospital Masiel de salud pública de Uruguay se encontró en el año 2006, un aumento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente hospitalario, multi-resistente, sensible a trimetoprim sulfametoxazol y gentamicina con alta mortalidad debido a genes de virulencia que le dan mayor adaptabilidad a *Staphylococcus aureus*. Estos hallazgos justifican un cambio profundo en la política del control y tratamiento de infecciones por este microorganismo (34).

III. JUSTIFICACIÓN

Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina aparecieron de forma casi inmediata tras la introducción de la misma en el campo terapéutico. Los primeros brotes de infección nosocomial por estas cepas fueron descritos a principios de los años sesenta en distintos hospitales, desde entonces, su prevalencia ha ido aumentando, causando un verdadero problema epidemiológico.

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos aislado más frecuentemente en el laboratorio del hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo según la base de datos del laboratorio de microbiología, a partir de muestras biológicas, y es la principal especie patógena de su género, causa infecciones tanto de origen comunitario como nosocomial. Actualmente, su interés se debe a la elevada frecuencia de aislamiento de cepas resistentes a meticilina, que además, presentan resistencias a otros grupos de antibióticos a través de diferentes mecanismos de acción. Estos antibióticos son cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos, e, incluso, quinolonas.

Por lo que el tratamiento de elección para las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es vancomicina, pero esta puede ser ototóxica, flebitogénica y con un elevado costo comparada con trimetoprim sulfametoxazol, antibiótico que se ha constituido como una opción de tratamiento para este tipo de cepas en otros países de latinoamérica (28,34)

En Guatemala no existen estudios al respecto. Por lo que se hace necesario determinar la susceptibilidad antibiótica a trimetoprim sulfametoxazol en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, aisladas en los hospitales de este país, para proponerlo como alternativa de tratamiento, ya que este es un antibiótico de menores reacciones adversas que sería de menor costo y seguro para el paciente así como para el hospital donde se encuentra.

Además, es necesario determinar el patrón de resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, para implementar normas y protocolos de tratamientos para infecciones causadas por este microorganismo.

IV. OBJETIVOS

A. General

Determinar la susceptibilidad antibiótica a trimetoprim sulfametoxazol en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aisladas en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo.

B. Específicos

1. Determinar el porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente que son susceptibles a trimetoprim sulfametoxazol.
2. Determinar el perfil de resistencia a los diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente por medio de test de difusión Bauer- Kirby, en aislamientos provenientes de los servicios de encamamiento y consulta externa del hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo, en el año 2006.

V. HIPOTESIS

No se considera hipótesis por ser un estudio descriptivo transversal.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

Aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes de muestras biológicas (hemocultivos, secreción ótica, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, secreción nasal, esputo, orina, huesos, piel heridas, abscesos), provenientes de pacientes de encamamiento y consulta externa que fueron enviadas al laboratorio de microbiología del hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo durante el periodo de enero/diciembre de 2006.

B. Muestra

Se tomaron en cuenta todos los *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes aislados de muestras de pacientes, que fueron enviadas al laboratorio de microbiología del hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo.

I. Recursos

1. Recursos humanos

Autor: Henry Isaac López Chavez

Asesor: Lic. Martín Gil.

Personal profesional y técnico del laboratorio clínico del hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo.

2. Recursos materiales

a) Equipo

- Incubadora
- Balanza analítica
- Refrigeradora
- Incinerador
- Campana de flujo laminar
- Mechero
- Estufa
- Computadora

b) Materiales

- Mascarillas
- Guantes
- Asas en argolla
- Cajas de Petri de plástico de 100 x 15 mm
- Tubos de ensayo con rosca
- Erlenmeyer de 250 ml, 500ml, y 1000 ml
- Hisopos estériles
- Papel pH
- Papel mayordomo
- Papel bond tamaño carta
- Tablas de estandarización e interpretación de resistencia antibiótica de (NCCLS)

c) Reactivos y Medios

- Estándar de Mc Farland 0.5
- Agar Müller -Hinton
- Agar Manitol- Sal
- Agar Tripticasa-Soya
- Solución salina
- H₂O₂ al 30 %
- Plasma citratado
- Discos de antibióticos de trimetoprim sulfametoxazol (SXT), eritromicina (E), clindamicina (DA), penicilina G (P), oxacilina (OX), tetraciclina (TE), vancomicina (VA), cefoxitin (FOX), teicoplanina (TEC), linezolid (LZD).

D. Procedimiento para la realización del test de difusión por disco (24).

1. Obtención de cepas: Se tomaron las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente conservadas en agar tripticasa soya, que fueron enviadas al Laboratorio de microbiología del hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo, las cuales fueron identificadas con el sistema automatizado Microscan®,

seguidamente se reactivaron en agar sangre de carnero, posteriormente se procedió a realizar las pruebas bioquímicas para comprobar la pureza del cultivo.

2. Preparación de la suspensión: se seleccionó 4 ó 5 colonias bien aisladas de igual morfología de la placa de cultivo. Se preparó una suspensión en 4 ó 5 ml de un caldo Müller Hinton (MH) tocando la parte superior de cada colonia luego se incubó a 35⁰ C hasta alcanzar una concentración 0.5 del estándar de Mc Farland. Para ello se observaron los tubos contra un fondo blanco, con una línea negra como contraste. Esta suspensión tenía aproximadamente 1.5×10^8 UFC/ml.
3. Inoculación de las placas: dentro de los 15 minutos después de ajustado el inóculo se sembró las placas de MH con un hisopo estéril presionando contra las paredes del tubo a fin de escurrir el exceso del inóculo. Se inoculó la superficie seca de MH por isopado a tres direcciones para asegurar una completa distribución del inóculo. Las zonas de inhibición fueron uniformemente circulares y el desarrollo confluyente o casi confluyente.
4. Aplicación de los discos de antibiótico en las placas inoculadas: se colocaron los discos impregnados de antibiótico sobre la superficie de agar inoculada con pinza estéril, se aplicó una ligera presión a una distancia no menor a 24 mm desde un centro a otro. Se incubaron las placas invertidas a 35 grados centígrados dentro de los 15 minutos posteriores a que los discos fueron aplicados.
5. Lectura de las placas e interpretación de resultados: Después de 16 a 18 horas de incubación se examinó cada placa y se midieron los diámetros de la zona de inhibición. Se incubo 24 horas para vancomicina y oxacilina.

E. Análisis de resultados

La determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente oxacilina (OX), vancomicina (VA), eritromicina (E) y trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), Clindamicina (DA), tetraciclina (TE) penicilina G (P), cefoxitin (FOX) teicoplanina (TEC) linezolid (LZD), se realizo

mediante el método de difusión en agar de Bauer Kirby con discos impregnados de antibióticos, siguiendo las normas de eficiencia del Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos NCCLS (24).

Se midieron los halos de inhibición frente a cada antimicrobiano, los cuales fueron registrados en un formato, que además recogió información sobre: nombre de la institución, identificación del paciente, edad, sexo y procedencia de la muestra. Estos datos fueron transcritos a un sistema computarizado adaptado al programa WHOnet.

F. Diseño de investigación

1. Tipo de estudio:

Descriptivo transversal

2. Población:

Todos los pacientes de encamamiento y consulta externa que acudieron al laboratorio de microbiología del Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo durante el periodo de enero/diciembre del año 2006.

3. Tamaño de la muestra:

El muestreo se realizó en el período de enero a diciembre del 2006, durante el cual se obtuvo 151 aislamientos de *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina.

4. Variables de interés:

Se identificó *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

5. Análisis de resultado:

- a. El análisis de datos se realizó en forma descriptiva, por medio del programa WHOnet, el cual realiza un análisis de porcentajes y correlaciones de la información de resistencia antimicrobiana.
- b. Porcentaje de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y con susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol.

VIII. RESULTADOS

Se aislaron un total de 151 cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en los diferentes servicios del hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo, de las que, el 45% provenían del servicio de cirugía; el 30% del servicio de medicina; el 22% del servicio de unidad de cuidados intensivos de adultos (UTIA); el 1.2% del servicio de emergencia y 0.6% en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), ginecología y pediatría (tabla 1, gráfica 1).

Tabla 1. Procedencia de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente del hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo (N= 151).

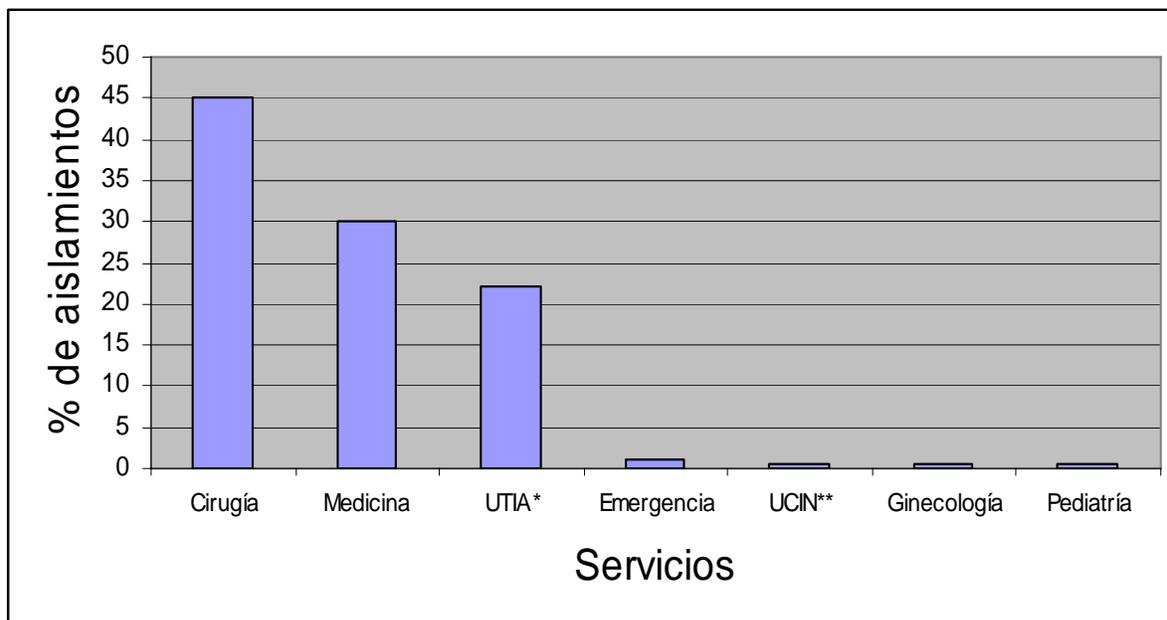
Servicio	No. de aislamientos n	Porcentaje %
Cirugía	68	45
Medicina	45	30
UTIA*	33	22
Emergencia	2	1.2
UCIN**	1	0,6
Ginecología	1	0,6
Pediatría	1	0,6
TOTAL	151	100

Fuente: Datos Experimentales

* UTIA: Unidad de Terapia Intensiva de Adultos

** UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Gráfica 1. Distribución de cepas aisladas por servicio en el hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo, (N=151).



*Unidad de Terapia intensiva de Adultos

**Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

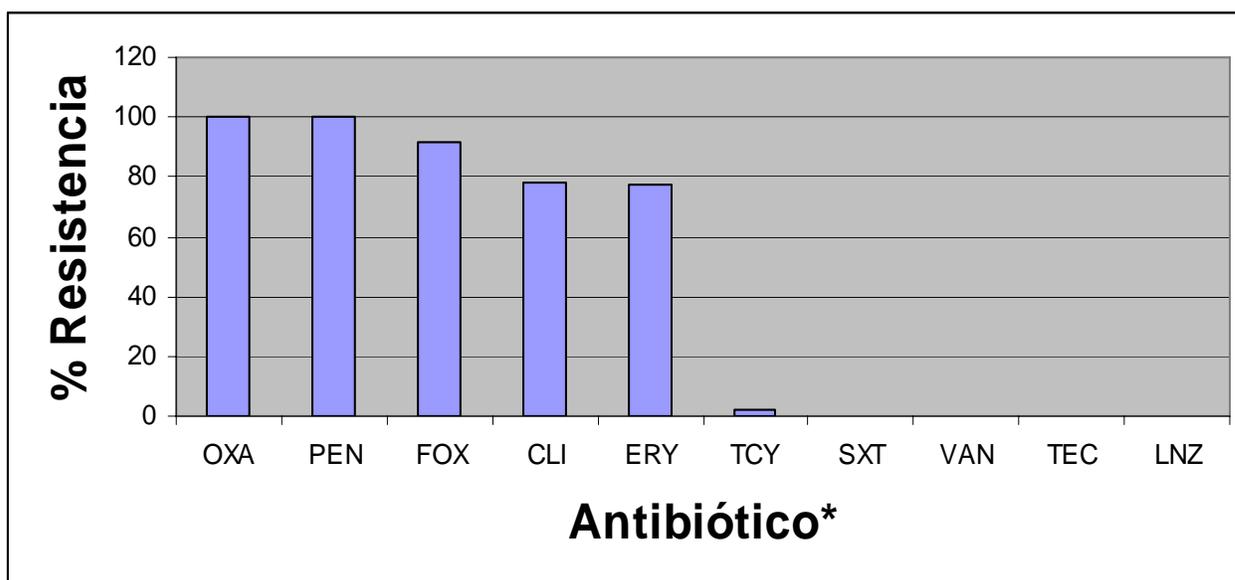
La resistencia global para el año 2006 de los aislamientos estudiados de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo, evidencio que el 100% de las cepas fueron resistentes a penicilina y oxacilina, el 78.1% a eritromicina 77.5% a clindamicina, el 2% a tetraciclina y no se encontró resistencia a trimetoprim sulfametoxazol y vancomicina (tabla 2, gráfica 2).

Tabla 2. Resistencia antimicrobiana en cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en el año 2006 (N=151).

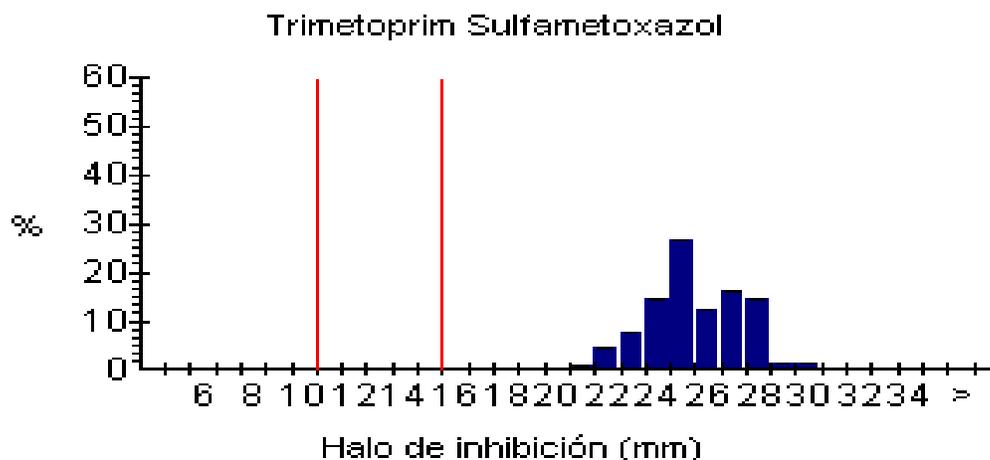
Resistencia global de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente		
Antibiótico	No. aislamientos	%R*
Oxacilina	151	100
Penicilina G	151	100
Cefoxitin	138	91,4
Clindamicina	118	78,1
Eritromicina	117	77,5
Tetraciclina	3	2
Trimetoprim sulfametoxazol	0	0
Vancomicina	0	0
Teicoplanina	0	0
Linezolid	0	0

Fuente: Datos Experimentales
 *%R: Porcentaje de resistencia

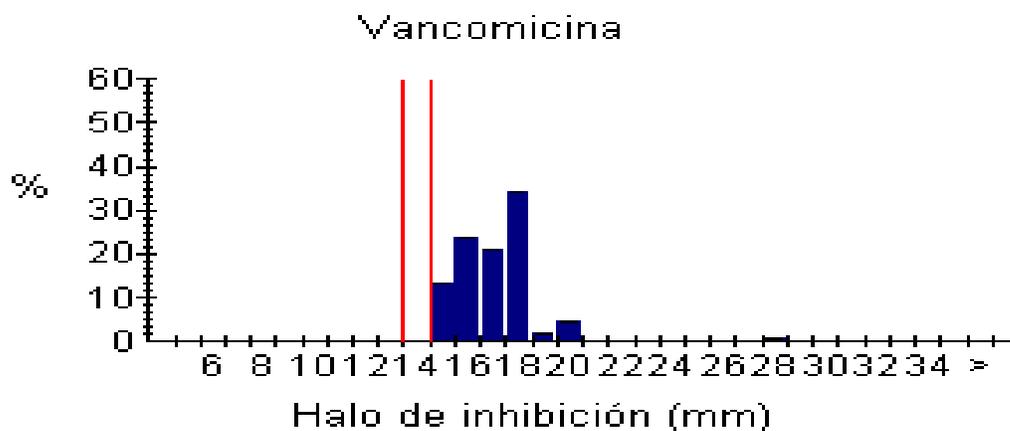
Gráfica 2. Resistencia global de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aislado en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo (N=151).



Gráfica 4. Comportamiento de la susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a trimetoprim sulfametoxazol y sus puntos de corte.



Gráfica 5. Comportamiento de la susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a vancomicina y sus puntos de corte.



Al analizar los perfiles de resistencia en las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes, se observó que el más frecuente fue C-E- P con un 73 %, luego P con 15%, y por ultimo P-R y C-E-P-T con 2% cada uno (tabla 3)

Tabla 3. Perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aislado de enero a diciembre del año 2006 (N=151).

Perfil	No. de aislamientos N	%Resistencia
C-E-P	110	73
P	23	15
P-R	3	2
C-E-P-T	3	2
E-P	2	1
P-T	2	1
C-E -P-R	2	1
C-E-L-P	2	1
C-P	1	1
C-P-R	1	1
L-P-R	1	1
C-E-L-P-R	1	1

Fuente: Datos experimentales.

C: Clindamicina E: Eritromicina P: Penicilina

R: Tetraciclina T: Teicoplanina L: Linezolid

IX. DISCUSION

El tratamiento de las infecciones estafilocócicas se ha hecho más difícil debido a la emergencia de cepas resistentes a múltiples antibióticos lo que ha dificultado el tratamiento de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Estas cepas, además de ser resistentes a los β -lactámicos, también lo son a los aminoglucósidos, como la gentamicina y tobramicina y a los macrólidos clindamicina y eritromicina, siendo vancomicina el tratamiento de elección para estas cepas (24,25).

Los servicios con mayor número de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fueron, en orden, cirugía, medicina y unidad de terapia intensiva de adultos (UTIA). Este hallazgo es preocupante, porque en los tres servicios se manejan pacientes con un alto riesgo de contraer infecciones nosocomiales debido al uso de catéteres. En el servicio de unidad de cuidados intensivos de neonatos (UCIN) se encontró un bajo porcentaje de aislamientos, probablemente porque en este servicio se toman medidas preventivas como el lavado de manos, uso de batas, mascarillas y redecillas, implementadas por el comité de nosocomiales del hospital para evitar contaminaciones, no así en el caso de los pacientes que se encuentran en los servicios de intensivo y cirugía, en los que el uso de redecilla y mascarilla para el personal de salud y familiares del paciente no es obligatorio.

El 100% de las 151 cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente analizadas, fueron susceptibles a trimetoprim sulfametoxazol. Esto coincide con los estudios realizados en Venezuela y Uruguay donde reportan hasta un 97% de susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol y 100% de susceptibilidad a vancomicina, por lo que trimetoprim sulfametoxazol ya se ha constituido como antibiótico de primera línea en el tratamiento de estas infecciones. En Guatemala en el año 2005 se reportó más del 95% de susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol en el hospital General San Juan de Dios, lo que es similar a lo encontrado en este trabajo (30,31).

La comparación de la dispersión de los resultados de susceptibilidad de los antibióticos vancomicina y trimetoprim sulfametoxazol y su actividad frente a las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, evidenció que la susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol se encuentra más alejada de los puntos de corte, incluso que para vancomicina.

La distancia que existe entre los aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y los puntos de corte para trimetoprim sulfametoxazol es de 5 mm el más cercano y de 14 mm el más lejano, lo que *in vitro* demuestra que trimetoprim sulfametoxazol puede ser utilizado como agente terapéutico de primera línea para en el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo. En el caso de vancomicina el acercamiento de las cepas hacia los puntos de corte, indica que *Staphylococcus aureus* meticilino resistente se está dirigiendo hacia una resistencia que puede ser un problema difícil de controlar para el sistema de salud pública y los hospitales en Guatemala. Estos resultados sugieren que vale la pena implementar el uso de trimetoprim sulfametoxazol como primera instancia de tratamiento en nuestro medio y controlar los patrones de resistencia en los hospitales del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Los perfiles de resistencia buscan identificar potenciales brotes de los microorganismos con tendencia a algún tipo de resistencia para un grupo de antibióticos. Se puede evitar la selección y diseminación de cepas resistentes, como en el caso de las cepas *Staphylococcus aureus* meticilino resistente evaluadas en este trabajo, donde el principal perfil observado fue C-E-P en 110 aislamientos, lo que corresponde a 73% del total de 151 cepas analizadas.

En los resultados del perfil de resistencia se puede observar, que el 100% de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, fueron susceptibles a vancomicina y trimetoprim sulfametoxazol. Actualmente vancomicina es empleado como antibiótico de primera elección para tratar infecciones nosocomiales, con resistencia a penicilina y meticilina, pero en algunas ocasiones puede ocasionar reacciones ototóxicas, flebitogénicas e intolerancia, por lo que trimetoprim sulfametoxazol puede ser una alternativa de menores reacciones toxicas y de mayor tolerancia (28, 34).

En cuanto a linezolid, teicoplanina y tetraciclina, más del 90 % de las cepas fueron susceptibles, mientras que solamente el 3.3 % de las cepas fueron susceptible a cefoxitin, lo cual indica que la resistencia a oxacilina no siempre es mediada por el gen *mec A*. Por lo tanto, las cepas susceptibles a cefoxitin deben ser reportados como meticilino susceptibles (34).

Debido a que más del 75% de las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fueron resistentes a eritromicina y clindamicina, estos antibióticos no deben ser usados como antibióticos de elección para infecciones causadas por este microorganismo, por lo que únicamente pueden ser utilizados cuando se demuestre susceptibilidad *in vitro*, y se compruebe que no existe mecanismo de resistencia acompañante MLS (macrólidos, lincosamidas, y estreptograminas). En este estudio del 25% de las cepas restantes, 8 presentaron el mecanismo MLS, por lo que estas cepas también deben considerarse resistentes tanto para eritromicina como a clindamicina.

Los resultados encontrados en este estudio son de gran importancia como aporte al conocimiento científico por su contribución al tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, además de las implicaciones directas en la economía de los hospitales nacionales.

X. CONCLUSIONES

1. Las muestras con mas aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente proceden de los servicios de Cirugía, Medicina, y unidad de terapia intensiva de adultos.
2. El servicio unidad de cuidados intensivos de neonatos es el presenta la menor cantidad de muestras con aislamientos positivos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.
3. El 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aisladas en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo durante el año 2006, fueron susceptibles a trimetoprim sulfametoxazol y vancomicina.
4. Los perfiles de resistencia antibiótica más importantes de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en este hospital, fueron C-E- P con un 73 %, luego P con 15%, y por ultimo P-R y C-E-P-T con 2% cada uno.
5. El 78 % de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fueron resistentes a clindamicina y eritromicina antibióticos empleados en casos de resistencia a la penicilina.
6. La comparación directa de los resultados de susceptibilidad y puntos de corte de trimetoprim sulfametoxazol y vancomicina, demostró *in vitro* que estos agentes terapéuticos son similares en su acción, para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.
7. El 5% de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes estudiadas presentaron un mecanismo de resistencia acompañante MLS.

XI. RECOMENDACIONES

1. Es fundamental conocer los perfiles de resistencia de las cepas de *staphylococcus aureus* meticilino resistente en todos los hospitales, tanto estatales como privados, para establecer el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo.
2. La determinación de la susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol *in vitro* sugiere que este antibiótico puede ser utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes con infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.
3. Se debe utilizar un método alternativo para confirmar que la resistencia a oxacilina sea mediada por el gen *mec A.*, por ejemplo evaluar cefoxitin.
4. Es importante mantener una vigilancia de los perfiles de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente que permita dar orientaciones terapéuticas, con lo cual se puede evitar la selección y diseminación de cepas resistentes.
5. Antes de iniciar el tratamiento con eritromicina y clindamicina se debe comprobar la susceptibilidad *in vitro* y determinar mecanismos de resistencia MLS.
6. Es necesario implementar mas medidas de seguridad en el manejo de los pacientes de cirugía, medicina, y unidad de cuidados intensivos de adultos para evitar brotes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

XII. REFERENCIAS

1. González Saldaña N. Mecanismos de resistencia a los antibióticos. Publicaciones de Laboratorios Pfizer S.A. de C.V. 1999;14:45-48
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (NCCLS) performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Supplemental tables, M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, 2003.
3. Weigelt J. Itani K. Stevens D. *et al.* Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:60–65
4. Koneman EW. *et al.* Diagnostico microbiológico. texto y atlas a color. 5ª. ed. Buenos aires, Argentina: Medica Panamericana, 1999. 801p. (p.410-412).
5. Patric KR. *et al.* Microbiología médica. 7ª. ed. Madrid, España: Mc Graw Hill Interamericana, 1999. 880p. (p.188-190).
6. Joklin W, Willet H, Amos D B, Wilfert C. Microbiología. 20 ed. Buenos Aires Argentina: Médica Panamericana, 1999. 554p. (p.75-77).
7. García Rodríguez JA. Picazo JJ. Microbiología médica general. 7ª. Ed. Madrid, España: Mc Graw Hill Interamericana 2001. 243p. (p.234 -236).
8. Landaeta JM. *Staphylococcus* coagulasa-negativos, una aproximación microbiológica. *Bol Soc Venezuela*; 2000. 12:4-7
9. Prescott ML. Harley JP. y Klein DA. Microbiología. 5ª. Ed. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, Epaña:1999. 258p. (145-156)

10. Walker TS. *et al.* Microbiología. 3^a. ed. Mc Graw Hill Interamericana; Mexico: 2000. 412p. (234-235)
11. Merlino J. Leroi M. Bradbury R. New chromogenic identification and detection of *Staphylococcus aureus* and Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol, 2000; 18:34-36
12. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci. molecular and biochemical basis and clinical implications. J Clin Microbiol 2001; 17:81-91
13. Archer GL. Niemeyer DM. Origin and evolution of DNA associated with resistance to methicillin in staphylococci. Trends Microbiol, 1999; 2:343-344
14. Smith AL. Resistencia antibiótica de los patógenos pediátricos. Clínicas de Infectología de NA, Infecciones Pediátricas, Publicación de Laboratorios Allen & Hanburys, 2002; 9:124-127
15. Domínguez MA. Pujol M. Cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su diseminación. Revisión Control de Calidad SEIMC. URL. 2001.
16. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 2^a. ed. Mexico. McGraw Hill International, 1999. 234p. (p.201-205)
17. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, et al. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Int J Antimicrob Agents 2005; 26:2-8.

18. Steinberg JP. Clark CC. Hackman BO. Nosocomial and community acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993. impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis 1996; 16: 32-33
19. Moreno E. Crisp C. Jorgensen JH. Patterson JE. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. Clin Infect Dis 1995; 15:28-30
20. Dominguez MA. Linares J. Tomas A. Spread and maintenance of a dominant methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. J Clin Microbiol 1994; 20:28-30
21. Marc JW. Sprenger John E. A european study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerging Infect Dis J Clin Microbiol 2002; 8:3-4
22. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States, 1997. MMWR, Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 813-5. (Erratum) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 51-52
23. Tenover FC. Lancaster MV, Hill BC. *et al.* Characterization of staphylococci with reduced susceptibility to vancomycin and other glycopeptides. J Clin Microbiol 1998; 10:28-29
24. Bauer AW. Kirby W. Sherris JC. and Turk M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. Am J Clin Pathol 1966; 12:49-50
25. Sanz L. Contreras R. Teixeira G. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos en Venezuela; Bol Soc Ven Microbiol. 1994; 19:19-22

26. Todd Saford Davidson. Diagnostico y tratamientos clínicos por el laboratorio Salvat Editores, España: 1998. 1638p. (p.436-438)
27. Camarena JJ. Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Revisión Control de Calidad SEIMC. Disponible en: <http://www.seimc.org>. Mayo 2006
28. De La Parte Pérez MA. *et al.* Cambios en la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos en centros clínicos del área metropolitana de Caracas, Venezuela: Período 1995-2002 Soc. Ven. Microbiol. 2003; 23: 24-25
29. Perry JD. Davies A. Butterworth LA. Hopley ALJ. Development and evaluation of a chromogenic agar medium for methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol, 2004; 10: 25-27
30. Paz, Teyul J. Determinación de los mecanismos de resistencia antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* aislados de muestras biológicas en el Hospital General San Juan de Dios. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2004. 26p
31. Izaguirre Garcia, VM. Patrón de resistencia antimicrobiana de las diferentes cepas de *Staphylococcus aureus*. Guatemala. Disponible en: <http://www.fmusac-patronderesistenciaantimicrobiana.htm>, septiembre 2005
32. Bamberger DM. Boyd SE. Tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*. USA. Disponible en: <http://www.aafp.org/afpsort.xml>, septiembre 2005

33. Garcia, Rodríguez LF. Factores asociados con infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, adquiridas en el Hospital General San Juan de Dios. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2002. 29p

34. Pedreira W. *et al.* Diferentes fenotipos de resistencia en bacteriemias por *staphylococcus aureus* metilino resistente. clonas emergentes susceptibles al co-trimoxazol Sección Bacteriología-CASMU 2UDYCI Hospital Maciel. 2006; 23: 41-42

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Base de datos de cepas de SAMR aislado de enero a diciembre en el año 2006 en el hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo

52044760	2	26/02/2006	tq	sau	+	CE P
27929304	3	06/02/2006	as	sau	+	CE P
73901005	4	06/02/2006	as	sau	+	CE P
14515555	5	10/02/2006	as	sau	+	CE P
16020701	6		tq	sau	+	CE P
75700722	7	03/02/2006	as	sau	+	CE P
726005713	8	01/02/2006	tq	sau	+	P
28311413	9	02/02/2006	as	sau	+	E P
15100285	10	14/04/2006	as	sau	+	CE P
63000723	11	28/03/2006	tq	sau	+	P
156142560	12		es	sau	+	P
74000998	13	13/03/2006	es	sau	+	CE P
73700712	14	21/03/2006	as	sau	+	CE P
26121061	15	20/03/2006	es	sau	+	E P
26006599	16	13/03/2006	as	sau	+	P R
74000998	17	13/03/2006	es	sau	+	CE P
64403269	18	13/03/2006	as	sau	+	CE P
15100285	19	17/04/2006	tq	sau	+	CE P
15100285	20	08/04/2006	tq	sau	+	CE P
55426509	21	05/04/2006	as	sau	+	CE P
52422516	22	02/04/2006	ca	sau	+	CE P
74100191	23	21/04/2006	as	sau	+	CE P
63000423	24	31/03/2006	sa	sau	+	P
63000423	25	29/03/2006	as	sau	+	P
74000998	26	31/03/2006	hq	sau	+	CE P
73700712	27	31/03/2006	hq	sau	+	CE P
52408274	28	27/04/2006	tq	sau	+	CE P
15533004	29	05/05/2006	as	sau	+	CE P
18248944	30	05/05/2006	hq	sau	+	CE P
14000680	31	06/05/2006	tq	sau	+	CE P
732000707	32	10/05/2006	hq	sau	+	P
55426525	33	10/05/2006	tq	sau	+	P
72100007	34	10/05/2006	as	sau	+	CE P
15100285	35	10/05/2006	hq	sau	+	CE P
73200707	36		hq	sau	+	P
73700712	37	10/05/2006	hq	sau	+	CE PT
16932676	38	10/05/2006	hq	sau	+	CE P
85100052	39	19/05/2006	tq	sau	+	CE P
85100052	40	26/06/2006	tq	sau	+	CE P
18248944	41		tq	sau	+	CE P
16932676	42	16/05/2006	hq	sau	+	CE P
53604955	43	12/05/2006	tq	sau	+	P

52006270	44	08/05/2006	tq	sau	+	P
54602791	45	30/05/2006	tq	sau	+	P
31500018	46	25/06/2006	tq	sau	+	CE P R
63300734	47		hq	sau	+	CE P
51700271	48	19/06/2006	hq	sau	+	CE P
63360734	49	09/06/2006	hq	sau	+	CE PT
85100052	50	07/05/2006	tq	sau	+	PT
15102006	51	04/05/2006	as	sau	+	C P R
14213143	52	06/07/2006	as	sau	+	CE P
52602272	53	14/07/2006	hq	sau	+	CELP
74800053	54	18/07/2006	cc	sau	+	CE P
78100746	55	09/08/2006	tq	sau	+	CE P
25102059	56	13/07/2006	ab	sau	+	CE P
84500644	57	07/06/2006	as	sau	+	P
85100052	58	05/05/2006	as	sau	+	CE P
52602272	59	26/07/2006	hq	sau	+	CE P
17302989	60	16/09/2006	cc	sau	+	CE P
15502761	61	18/09/2006	tq	sau	+	CE P
72401001	62	18/09/2006	tq	sau	+	CELP
16020592	63	18/09/2006	as	sau	+	CE P
53400906	64	18/09/2006	tq	sau	+	CE P
51303286	65	23/08/2006	as	sau	+	CE P
16803071	66	06/09/2006	es	sau	+	CE P
76009925	67	05/09/2006	tq	sau	+	CE P
74700924	68	25/08/2006	es	sau	+	CE P
84002070	69	24/08/2006	tq	sau	+	CE P
18053747	70	24/08/2006	es	sau	+	CE P
27107697	71	24/08/2006	as	sau	+	P
15939820	72	29/08/2006	tq	sau	+	CE P
63300734	73	06/09/2006	tq	sau	+	CE P
63300734	74	03/08/2006	ca	sau	+	CE P
84000202	75	21/08/2006	tq	sau	+	CE P
63300734	76	16/08/2006	sa	sau	+	CE P
76037667	77	25/08/2006	es	sau	+	PT
52602272	78	14/09/2006	hq	sau	+	CE PT
72100606	79	03/08/2006	es	sau	+	CE P
14213143	80	06/07/2006	ul	sau	+	CE P
55540440	81	27/06/2006	ul	sau	+	CE P
13101029	82	14/09/2006	hq	sau	+	CE P
54602791	83	18/08/2006	ot	sau	+	CE P
7290101	84	14/09/2006	tq	sau	+	CE P
57301201	85	21/08/2006	tq	sau	+	CE P
73200707	86	07/04/2006	ul	sau	+	CE P
51905722	87	12/10/2006	es	sau	+	CE P
16020512	88	12/10/2006	ul	sau	+	CE P
14626847	89	12/10/2006	ul	sau	+	CE P
26012862	90	09/10/2006	hq	sau	+	CE P
523045600	91	19/10/2006	tq	sau	+	CE P
23804280	92	19/10/2006	tq	sau	+	P

14618848	93	01/11/2006	as	sau	+	CE P
52004477	94	02/11/2006	tq	sau	+	CE P
27929305	95	03/04/2006	tq	sau	+	CE P
739010006	96	04/11/2006	as	sau	+	CE P
14515556	97	05/11/2006	as	sau	+	CE P
75700723	98	07/11/2006	ca	sau	+	CE P
28311414	99	09/11/2006	co	sau	+	CE P
15100286	100	12/11/2006	as	sau	+	CE P
72600572	101	08/11/2006	tq	sau	+	CE P
14500524	102	12/11/2006	hq	sau	+	CE P
16325789	103	15/11/2006	hq	sau	+	CE P
14756829	104	15/11/2006	tq	sau	+	CE P
25689476	105	16/11/2006	tq	sau	+	CE P
17526854	106	17/11/2006	ul	sau	+	CE P
25878912	107	18/11/2006	as	sau	+	CE P
24578991	108	18/11/2006	hq	sau	+	CE P
14567894	109	16/11/2006	hq	sau	+	C P
17825614	110	19/11/2006	ul	sau	+	CE P
15589628	111	18/11/2006	tq	sau	+	CE P
25647894	112	18/11/2006	hq	sau	+	CE P
27984315	113	22/11/2006	hq	sau	+	CE P
12354875	114	23/11/2006	es	sau	+	P
27896434	115	20/11/2006	ul	sau	+	CE P
28254679	116	25/11/2006	as	sau	+	P
28297456	117	25/11/2006	hq	sau	+	CE P
15799213	118	23/11/2007	hq	sau	+	P
25794645	118	23/10/2006	es	sau	+	P
17546842	119	28/11/2006	ul	sau	+	P
17845125	120	01/12/2006	as	sau	+	CE P
17214587	121	02/12/2006	as	sau	+	P
13547989	122	03/12/2006	tq	sau	+	CE P
17894531	123	04/12/2006	as	sau	+	CE P
15824573	124	05/12/2006	hq	sau	+	P
27948576	125	01/01/2006	as	sau	+	P
26845789	126	04/12/2006	es	sau	+	CE P
12789421	127	07/12/2006	hq	sau	+	CE P
17894561	128		ul	sau	+	CE P
17894512	129	14/12/2006	hq	sau	+	CE P
15678912	130	17/12/2006	tq	sau	+	CE P
17894561	131	15/12/2006	hq	sau	+	CE P
25847921	132	18/12/2006	es	sau	+	CE P
24879564	133	18/12/2006	es	sau	+	CE P
25784949	134	18/12/2006	es	sau	+	CE P
24789461	135	10/12/2006	hq	sau	+	CE P
26547855	136	19/12/2006	tq	sau	+	CE P
13547894	137		ul	sau	+	CE P
17894512	138	23/12/2006	hq	sau	+	CE P
25487914	139	24/12/2006	es	sau	+	CE P
24978912	140	15/12/2006	hq	sau	+	CE P

25478991	141	25/12/2006	es	sau	+	CE P
15678945	142	18/12/2006	tq	sau	+	CE P
12846794	143	18/12/2006	tq	sau	+	CE P
24879871	144	23/11/2006	tq	sau	+	CELP R
12879456	145	12/10/2006	tq	sau	+	P R
18524671	146		as	sau	+	P R
28456712	147	18/09/2006	ca	sau	+	LP R
27924715	148	27/12/2006	hq	sau	+	CE P R
25478941	149	19/12/2006	tq	sau	+	CE P
23945784	150	29/12/2006	tq	sau	+	CE P
25847611	151	30/12/2006	tq	sau	+	P

Br. Henry Isaac López Chávez
Autor

Lic. Martín Néstor Gil
Asesor

Licda. María del Carmen Bran
Revisora

Lic. Osberth Isaac Morales
Revisor

M.Sc. Vivian Matta Ríos de García
Directora

Ph.D. Oscar Cobar Pinto
Decano

