

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA:
ESTUDIO DE PORCENTAJE DE AISLAMIENTOS Y PERFIL DE
RESISTENCIA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019 EN EL HOSPITAL
SAN VICENTE DE PAÚL**

**Trabajo final de graduación sometido a la consideración de
la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Microbiología para optar al grado y título de Especialista en
Bacteriología Médica**

GONZALO ALBERTO SALVADOR ZÚÑIGA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

DIDICATORIA

A mi madre, Virginia, por todas las palabras de aliento y motivación para estudiar, ya fuera en el Colegio o la Universidad, y de quien aprendí que el estudio es una constante que no se detiene.

A Guiselle, por todo el apoyo que me brindó durante todo el camino recorrido hasta llegar a este momento.

A mis hijos, Oscar y Karyme, por todas su palabras durante todo este tiempo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Norman Rojas Campos por toda la colaboración que me brindó, tanto para ingresar a la Especialidad como para finalizarla, pues sin su apoyo como tutor posiblemente no habría concluido el presente trabajo.

Al Dr. Carlos Chacón Díaz y el Dr. Daniel Cascante Serrano, por tu inestimable colaboración en la lectura y revisión de este trabajo y todas sus sugerencias.

A Guiselle por toda su paciencia, palabras de apoyo y presión para concluir este trabajo y por ende culminar este camino llamado Especialidad en Bacteriología Médica.

“Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Bacteriología Médica.”

Msc. Norman Rojas Campos
Tutor

PhD. Carlos Chacón Díaz
Lector

Dr. Daniel Cascante Serrano
Lector

Gonzalo Alberto Salvador Zúñiga
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DIDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN EN ESPAÑOL	vii
RESUMEN EN INGLÉS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	6
PROBLEMA Y OBJETO DE INVESTIGACIÓN	8
TIPO DE ESTUDIO	8
PREGUNTA	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
HIPÓTESIS	9
METODOLOGÍA	9
DISEÑO ESTADÍSTICO	10
RESULTADOS	11
Porcentaje de Aislamientos de Staphylococcus aureus Resistente a Metilicina ...	11
Perfil de Resistencia según familia de antimicrobiano	12
CIM a Vancomicina	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	20
RECOMENDACIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN EN ESPAÑOL

Staphylococcus aureus es considerado en la actualidad como uno de los patógenos más importantes en los establecimientos de salud, gracias a su constante evolución, lo cual le permite adaptarse a las condiciones ambientales en las que se encuentra de forma muy rápida. Esto debido a que cuenta con una amplia variedad de factores de virulencia, bioquímicos y estructurales, que le permiten colonizar, invadir y diseminarse; así como la posibilidad de cambiar la sensibilidad a los antimicrobianos que se utilizan para su tratamiento.

En el presente trabajo se determinó el porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, en los años 2016 al 2019, así como el perfil de resistencia de estas cepas a 5 familias de antimicrobianos (aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y tetraciclinas). Así mismo, se determinó la distribución según el valor de la CIM a vancomicina.

Se encontró que el porcentaje de aislamientos de SARM en el periodo de estudio oscila entre el 54.4% y el 63.1%, presentándose una diferencia significativa entre cepas SARM y SASM, únicamente en el año 2016. Posterior a este año, el porcentaje bajó y no ha aumentado de forma significativa.

En cuanto a los perfiles de resistencia, se encontró que los mayores porcentajes de resistencia se presentan en los macrólidos, que oscilan entre 48.6% y 62.2%, aspecto que se mantiene en el periodo de estudio. Por otro lado, el menor porcentaje de resistencia se presentó en la tetraciclinas, el cual varía entre 15.4% y 22.9%. Los porcentajes de resistencia a aminoglucósidos, quinolona y lincosamidas, oscilan entre el 30% y 40%, sin que hayan aumentado en el tiempo.

La CIM a vancomicina demostró en promedio, el 29.8% de las cepas presentan un valor de 0.5 µg/ml, mientras que el 68.2% de las cepas presentan un valor de 1 µg/ml. Los valores de CIM de 2 µg/ml y 4 µg/ml, presentaron los porcentajes más bajos.

RESUMEN EN INGLÉS

Staphylococcus aureus is currently considered one of the most important pathogens in health facilities, thanks to its constant evolution, which allows it to adapt to the environmental conditions in which it is found very quickly. This is since it has a wide variety of virulence, biochemical and structural factors that allow it to colonize, invade and spread; as well as the possibility of changing the sensitivity to antimicrobials used for its treatment.

In the present work, the percentage of isolates of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin, in the years 2016 to 2019, as well as the resistance profile of these strains to 5 families of antimicrobials (aminoglycosides, macrolides, lincosamides, streptogramins and tetracyclines) was determined. Likewise, the distribution according to the MIC value of vancomycin was determined.

It was found that the percentage of MRSA isolates in the study period ranges between 54.4% and 63.1%, presenting a significant difference between MRSA and SASM strains, only in 2016. After this year, the percentage decreased, and it has not increased significantly.

Regarding the resistance profiles, it was found that the highest percentages of resistance occur in the macrolides, which range between 48.6% and 62.2%, an aspect that is maintained in the study period. On the other hand, the lowest percentage of resistance was presented in tetracyclines, which varies between 15.4% and 22.9%. The percentages of resistance to aminoglycosides, quinolone and lincosamides range between 30% and 40%, without increasing over time.

The vancomycin MIC showed on average, 29.8% of the strains present a value of 0.5 µg/ml, while 68.2% of the strains present a value of 1 µg/ml. The MIC values of 2 µg/ml and 4 µg/ml presented the lowest percentages.

LISTA DE FIGURAS

Figura N°1. Porcentaje de aislamientos de Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital San Vicente de Paúl según año.....	11
Figura N°2. Perfil de Resistencia de los aislamientos de SARM por familia de antibiótico según año.	12
Figura N°3. Porcentaje de cepas de SARM aislados por año según el resultado de la CIM a Vancomicina. 2016-2019.....	15

LISTA DE TABLAS

Tabla N°1. Variables seleccionadas para la realización del estudio.	9
Tabla N°2. Porcentajes de resistencia promedio a cinco familias de antibióticos según tipo de cepa de <i>Staphylococcus aureus</i>	13

LISTA DE ABREVIATURAS

ACME	Elemento móvil catabólico de arginina
CA-SARM	SARM asociado a la Comunidad
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
HA-SARM	SARM asociado a la Atención de la Salud
SASM o MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a Meticilina
PBP	Proteína fijadora de penicilina o <i>penicillin binding protein</i>
PVL	Leucocidina de Panton-Valentine
SARM o MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
SCC <i>mec</i>	Casete Cromosómico Estafilococal <i>mec</i> (del <i>Staphylococcal Cassette Chromosome mec</i>)
µg	Microgramo
ml	Mililitro
pk	Farmacocinética
pd	Farmacodinamia



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Gonzalo Alberto Salvador Zúñiga, con cédula de identidad 108290716, en mi condición de autor del TFG titulado Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina: Estudio de Porcentaje de Aislamientos y Perfil de Resistencia entre los años 2016-2019, Hospital San Vicente de Paúl.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

ANTECEDENTES

Desde sus inicios, la humanidad ha sido continuamente amenazada por las enfermedades infecciosas. Con el paso del tiempo estas han ido surgiendo, reapareciendo de una forma u otra desafiando el conocimiento científico y médico (Aguadero, V., 2014). Las bacterias son una de las formas de vida más antiguas en la tierra. Poseen un gran potencial evolutivo que se evidencia en la gran cantidad de especies que existen, las cuales difieren en muchas características como su capacidad metabólica, composición de superficie celular, nichos ecológicos y afinidad por ciertos hospederos (Martínez, G., 2010)

Aunque actualmente ocupan el segundo puesto como causa de mortalidad en el mundo, detrás de las enfermedades cardiovasculares, las bacterias se constituyen en una causa importante de muerte en el mundo. En el siglo pasado la mortalidad debida a enfermedades infecciosas disminuyó drásticamente, lo cual se tradujo en un aumento en la expectativa de vida de la población. Esto fue producto de los avances en las técnicas de diagnóstico y en la terapéutica médico-quirúrgica y muy especialmente, el descubrimiento de los antibióticos (Aguadero, V., 2014).

El género *Staphylococcus* incluye cocos Gram positivo, no móviles, no esporulados; se disponen en pares, solos y en cadenas cortas, con tendencia a agruparse formando racimos irregulares, lo cual es indicativo de su habilidad para dividirse en más de un plano. Son poco exigentes nutricionalmente y pueden crecer entre los 30 y 37°C. En general, estos microorganismos son colonizadores de la piel y las mucosas del ser humano y de otros mamíferos. Por esta misma razón, se encuentran entre los primeros patógenos humanos en ser descubiertos. Son capaces de causar distintos síndromes como infecciones superficiales y profundas piogénicas, así como intoxicaciones generalizadas e infecciones urinarias (Aguadero, V., 2014). De igual manera, se constituyen en la primera causa de bacteremia, infecciones de herida quirúrgica y de prótesis en distintos países como España, Colombia, Cuba y Ecuador (Rodríguez y Col., 2021; Castaño, 2020; Castaño y Col., 2017; Vento y Col., 2019; Peralta, 2019)

Como la mayoría de las especies que pertenecen a este género, *Staphylococcus aureus* es parte de la microbiota de la mucosa nasal y de la piel de los seres humanos. Coloniza hasta un 30% de la población. Alexander Ogston, descubrió la enfermedad estafilocócica y su rol en la sepsis y la formación de abscesos entre 1880 y 1882 (Lakhundi y Zhang, 2018). Desde ese entonces hasta la actualidad, esta bacteria ha sido uno de los patógenos más

peligrosos que afecta al ser humano, es la principal causa de infecciones bacterianas del torrente circulatorio, tracto respiratorio, la piel y tejidos blandos. De la misma manera, es un de las causas más comunes de infección nosocomial y de la comunidad, lo que traduce en tasas altas de morbilidad y mortalidad (Luján, D., 2013). Se constituye en un microorganismo de gran preocupación en Salud Pública por su capacidad de permanencia en los distintos reservorios, su transmisibilidad, su capacidad destructora y su creciente resistencia a distintas clases de antimicrobianos (Aguadero, V., 2014).

Su repertorio genético es muy amplio, permitiéndole adaptarse de forma muy rápida a cualquier ambiente hostil. Dentro del repertorio mencionado, es posible encontrar productos estructurales, así como secretados, los cuales contribuyen de forma importante en la patogénesis de la infección. Como parte de este arsenal bélico están distintas proteínas de superficie utilizadas para la adhesión (adhesinas); proteínas que le permiten evadir el sistema inmune como la Proteína A y una cápsula de polisacáridos; numerosas enzimas como las proteasas, lipasas y elastasas; el Peptidoglicano y los ácidos teicoicos de su pared celular; gran cantidad de exotoxinas, como hemolisinas, nucleasas, hialuronidasa, estafiloquinasa y colagenasa; superantígenos, dentro de los que sobresale una enterotoxina (responsable de intoxicaciones alimentarias); epidermolisinas o toxinas exfoliativas; la exotoxina PVL (Panton Valentine, Leukocidine) y finalmente, pero no menos importante una diversa y cada vez más amplia resistencia a los antimicrobianos (Luján, D., 2013; Martínez, G., 2010).

Desde que se introdujo la penicilina como tratamiento médico, demostró una alta efectividad contra las infecciones causadas por *S. aureus* hasta que surgieron las cepas productoras de penicilinas, a mediados de 1940. A partir de aquí se inicia el desarrollo de la resistencia a los β -lactámicos y en unos años, su prevalencia se incrementó de forma drástica. Esta enzima fue resultado de la adquisición de un plásmido, la misma hidroliza la penicilina, al ser capaz de romper el anillo β -lactámico y de esta forma inactivar el antibiótico. Las cepas portadoras de penicilinas se diseminaron rápidamente en los centros de salud en primer lugar y, posteriormente a la comunidad (Turlej, et al., 2011).

En 1959, para superar las infecciones producidas por las cepas portadoras de esta β -Lactamasa, surge una penicilina sintética, la meticilina, cuya principal característica es que era resistente a la penicilinas. Esta nueva penicilina se convirtió en el precursor de un grupo de antibióticos conocidos como penicilinas antiestafilocóccicas, las cuales gracias a una serie de modificaciones químicas resisten la acción de la enzima (Aguayo, A. et al.,

2018; Turlej, A. *et al*, 2011). Sin embargo, poco después de la introducción de la meticilina al uso clínico, en 1961 en Inglaterra, se describe la primera cepa de *S. aureus* resistente a este antibiótico, la cual estaba mediada por un mecanismo independiente de la hidrólisis enzimática y que además confería resistencia a todos los β -lactámicos. A estas nuevas cepas se les denominó *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina (SARM) o MRSA, por sus siglas en inglés (Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (Aguayo, A. *et al.*, 2018; Turlej, A. *et al.*, 2011).

La resistencia a la Meticilina está mediada por la presencia del gen *mecA*, el cual codifica por una proteína fijadora de penicilina (PBP, por sus siglas en inglés) con menor afinidad por la Meticilina y demás antimicrobianos β -lactámicos, denominada PBP2a (Aguayo, A. *et al.*, 2018; Egea, A. *et al.*, 2014). Esta proteína mantiene la actividad transpeptidasa necesaria para que el *S. aureus* continúe con la síntesis del peptidoglicano de la pared celular en presencia de los antimicrobianos β -lactámicos. El gen *mecA* se encuentra incluido en un elemento genético móvil denominado casete cromosómico estafilococal o SCC*mec* (del inglés *Staphylococcal Cassette Chromosome mec*), del cual existen varios tipos y subtipos. El SCC*mec* también sirve para la integración de otros determinantes de resistencia como transposones y plásmidos (Martínez, G.,2010). Las distintas estructuras génicas del complejo de genes *mec* y del complejo de genes *ccr* determinan el tipo de SCC*mec* y, las diferencias en las regiones J determinan los subtipos dentro de un mismo casete cromosomal. En la actualidad se han descrito 11 tipos de *casetes* cromosomales estafilocócicos (Aguayo, A. *et al.*, 2018). Es importante indicar que la expresión fenotípica de esta proteína no se presenta en todas las células de una población, aun cuando todas posean dicho gen, sino que sólo algunas cuantas los manifiestan, lo cual dificulta su detección en el Laboratorio por los métodos habituales (Wilson, M., 2007).

Las cepas de SARM se dividen dos tipos: SARM asociado a la Atención de la Salud o HA-MRSA por sus siglas en inglés, y asociado a la Comunidad o CA-MRSA (por sus siglas en inglés). El primero se aísla principalmente en pacientes hospitalizados mientras que el segundo en pacientes ambulatorios (Harada, *et al.*, 2018). Por lo general, las cepas HA-MRSA presentan un perfil de resistencia a múltiples agentes antimicrobianos tales como quinolonas, aminoglucósidos y macrólidos, a diferencia de las cepas CA-MRSA, que son susceptibles a estos agentes. Sin, embargo, estas cepas producen varios factores de virulencia y de colonización, tales como la toxina exfoliativa, Leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) y el elemento móvil catabólico de arginina (ACME); con lo cual se puede

decir que la patogenicidad de las cepas CA-MRSA es mayor que la de las cepas HA-MRSA (Egea, et al., 2014; Harada, et al., 2018).

Las cepas HA-SARM se caracterizan por portar cuatro tipos de *SCCmec* (I, II, III y IV), mientras que las cepas CA-SARM poseen el *SCCmec* tipo IV, el cual presenta algunas variantes, por lo que difiere del de las cepas HA-SARM (Martínez, G., 2010).

Por lo tanto, uno de los problemas más importantes en la clínica, ha consistido en dilucidar si una determinada cepa de *Staphylococcus aureus* aislada de cualquier muestra clínica es o no resistente a las penicilinas antiestafilocócicas disponibles. Máxime si se toma en consideración, que este microorganismo es el agente etiológico de diversos tipos de infecciones, las cuales van desde infecciones urinarias hasta aquellas del Sistema Nervioso Central. Actualmente, existen diferentes métodos para detectar SARM, siendo los fenotípicos los más utilizados, aunque pueden presentar algunos inconvenientes, principalmente por los periodos de incubación variables. Además, el resultado se puede ver afectado por la expresión heterogénea de resistencia al antibiótico por parte de la cepa (Wilson, M. et al., 2007; Acosta, G. et al., 2012).

La prevalencia de las cepas de SARM varía según el país e incluso dentro de cada país y hasta en cada centro hospitalario. Así, en un estudio publicado por Acosta y colaboradores en el año 2012 en México, en un hospital regional, de aislados de muestras clínicas recibidas entre enero y febrero de 2009, encontraron una prevalencia del 90.7%. En ese mismo estudio, se menciona que en Europa la prevalencia varía entre el 25 y 50%. Gerardo Martínez en su tesis Doctoral, presentada en marzo de 2010, indica que

“La prevalencia real en México es desconocida, algunos reportes señalan que es cercana al 50%, aunque en instituciones de tercer nivel de atención se han notificado hasta 100%”.

Este mismo autor menciona que la prevalencia en centros médicos de los Estados Unidos de América es cercana al 80%.

Como complemento de lo ya expuesto, Egea y colaboradores en el 2014, mencionan que la prevalencia de las cepas SARM es de aproximadamente 50%; mientras que Vicente Aguadero y colaboradores, en ese mismo año, encontraron un prevalencia del 20.2% en Extremadura España. Según Alejandro Aguayo y colaboradores mencionan que en Chile la prevalencia de estas cepas es del 49%.

En cuanto a las consecuencias que generan las infecciones por SARM, según Aguadero (2014), en los Estados Unidos se estima una incidencia de 2 millones de casos al año, de los cuales 90 mil fallecen.

Es un hecho que, a nivel hospitalario, las infecciones se asocian a un aumento en la estancia hospitalaria, la cual oscila entre 3 y 11 días según lo publicado por Aguadero (2014). De igual manera, este mismo autor, en su tesis doctoral, indica que en Estados Unidos la factura media atribuible a las infecciones por SARM asciende a \$10.375,00 por paciente, y una cifra global para dicho país de 4,5 a 16,6 billones de dólares al año.

En Costa Rica, según un estudio presentado por Mairena et al. (2019), donde se caracterizaron las cepas de *S. aureus* aisladas de infecciones del torrente circulatorio de dos periodos distintos, 2012-2013 y 2015-2016, encontraron que la prevalencia de este microorganismo pasó de un 6.5% a un 13%. Así mismo, respecto a las cepas SARM, encontraron en el periodo 2012-2013 estas alcanzaron el 76.9% (20/26), mientras que para el periodo 2015-2016 fue de 63.3% (31/49).

En otro estudio realizado entre julio de 2018 y junio de 2019, donde analizaron 29 bacteriemias por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios, de las cuales el 48% correspondían a cepas SASM y 52% a cepas SARM (Alvarado, SG., 2020).

Por otro lado, el trabajo realizado por Álvarez, L. en 2014 en el Hospital Nacional de Niños, entre marzo de 2012 y febrero de 2013, indica que se aislaron 512 cepas de *S. aureus*, donde el 55% correspondían a cepas SARM. Es el único estudio encontrado que hace referencia a los aislamientos totales y no un tipo específico de muestra. Méndez, 2019, encontró que el 75% de los casos se debieron a cepas SARM y un 25% a cepas SASM.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia bacteriana se ha convertido en un problema creciente y grave para la salud pública a nivel mundial, debido principalmente a las implicaciones que han tenido la aparición de bacterias multirresistentes, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones y reduce las opciones de tratamiento (Acosta, G., et al., 2012). *Staphylococcus aureus* es uno de los patógenos más comunes en el ser humano, con gran capacidad para desarrollar rápidamente resistencia a los antibióticos que normalmente se utilizan para su tratamiento. Este hecho ha favorecido su presencia en el ambiente hospitalario durante décadas, en especial para el SARM (Chávez, M., 2015).

Enfocado en nuestro país, la mayoría de los trabajos relacionados con *S. aureus* y las cepas SARM han estado circunscritos a las bacteriemias según se desprende de diversos estudios encontrados en la revisión realizada para la elaboración de este trabajo, no encontrándose alguno que presentaran datos generales como el presente estudio.

Las cepas SARM se identificaron prácticamente de inmediato tras la introducción de la meticilina como uso terapéutico a inicios de la década de 1960. Esta nueva ventaja evolutiva permitió a SARM diseminarse por todo el mundo, en un principio eminentemente a nivel hospitalario, en pacientes que compartían algunos factores de riesgo, tales como estadía en unidades de cuidados intensivos, haber sido sometidos a procedimientos invasores, ser pacientes en diálisis o portadores de dispositivos médicos. Se inicia a la vez el aumento en importancia de este microorganismo desde el punto de vista médico, debido a los cambios en el tratamiento que será necesario realizar para afrontar este nuevo reto (Cháves, M. et al., 2015; Turlej, A. et al., 2011).

Tal y como lo demuestran los diferentes estudios utilizados como referencia, la prevalencia de las cepas de SARM es muy heterogénea entre los distintos países, e incluso al interior de cada país, se pueden encontrar diferencias importantes entre los distintos centros de atención. Demostrando así la importancia de conocer cuántos aislamientos de estos microorganismos se están realizando en un determinado lugar, por las implicaciones que ello tiene en el manejo clínico de las distintas infecciones en las que se puede ver involucrado, las consecuencias que puede generar en los pacientes y su efecto indirecto en la economía local y nacional, especialmente en aquellos países como Costa Rica, donde la seguridad social es el principal actor en los cuidados de salud de la población.

Por lo tanto, es imprescindible conocer cuál ha sido el comportamiento de las cepas SARM en el Hospital San Vicente de Paúl, el porcentaje de aislamientos que corresponden a estos microorganismos para comparar si existe similitud o diferencias con los distintos reportes que han realizado otros autores, además de conocer si ha habido cambios en estos porcentajes entre el 2016 y el 2019. De igual manera, conocer cómo se comportan estas cepas respecto a su perfil de resistencia, si ese es comparable con los hallazgos de otros estudios y se ha habido algún cambio en el tiempo. Finalmente, el conocer cuál ha sido la respuesta de los SARM ante la vancomicina respecto a posibles cambios en la Concentración Inhibitoria Mínima (o CIM) hacia este antibiótico, por las implicaciones que esto puede tener desde el punto de vista terapéutico, los cuales hasta este momento se desconocen.

PROBLEMA Y OBJETO DE INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

PREGUNTA

¿Han aumentado el porcentaje de aislamientos, el perfil de resistencia y la CIM a Vancomicina de las cepas de *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina entre los años 2016, 2017, 2018 y 2019 en Hospital San Vicente de Paúl?

OBJETIVO GENERAL

Determinar el porcentaje de aislamientos y el perfil de resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina aislados de las muestras clínicas recibidas en el Laboratorio Clínico del Hospital San Vicente de Paúl de 2016 al 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- **Calcular el porcentaje de aislamiento de *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina en el Hospital San Vicente de Paúl cada año desde el 2016 al 2019.**
- **Conocer el perfil de Resistencia a las distintas clases de Antimicrobianos de los *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina en los años de estudio.**
- **Conocer el valor de la CIM a vancomicina de *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina entre los años 2016 y 2019.**

HIPÓTESIS

Las cepas de *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina aislados en el Laboratorio Clínico del Hospital San Vicente de Paúl han aumentado en cuanto a su porcentaje de aislamientos, perfil de resistencia y el valor de la CIM a vancomicina.

METODOLOGÍA

Obtención de resultados: de la base de datos Copérnico, la cual se adjunta al Sistema de identificación Vitek® 2 (BioMérieux) para el almacenamiento y manejo de todos los datos obtenidos en este equipo, se extrae la información de los años 2016 al 2019 para ser analizada mediante el programa Whonet versión 5.6 (OMS, 2014). En este programa, después de realizar la configuración correspondiente al Centro, el Hospital San Vicente de Paúl, y la conciliación de los códigos utilizados para antibióticos y microorganismos, se obtiene el porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina realizados cada año en el Laboratorio Clínico, sin estratificar por servicio o tipo de muestra, mediante la búsqueda en la base de datos de todos los *Staphylococcus aureus* aislados con interpretación de Resistente a Oxacilina en la tarjeta AST-P577 utilizada en el equipo mencionado. Los perfiles de resistencia de las cepas SARM se obtienen mediante la utilización de un filtro donde se selecciona como salida los resultados obtenidos en la tarjeta de AST-P577. Para la obtención de la CIM a vancomicina de las cepas de SARM, se realiza un filtro a partir de los resultados de los perfiles de resistencia, donde selecciona la vancomicina.

Tabla N°1. Variables seleccionadas para la realización del estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Aislamientos <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina (SARM)	Cepas de <i>S. aureus</i> recuperadas de todas las muestras clínicas con interpretación de Resistente a Oxacilina en la tarjeta AST-P577.	Independiente	% de Aislamientos	Cuantitativa
Perfil de resistencia de las cepas SARM	Compilado de los resultados obtenidos de la Prueba de Sensibilidad a distintos antimicrobianos de los SARM según la tarjeta AST-P577	Dependiente	% de Resistencia a cada antibiótico	Cualitativa
CIM a Vancomicina	Concentración de Vancomicina necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano de las cepas SARM	Independiente	Valor de CIM	Cuantitativa

DISEÑO ESTADÍSTICO

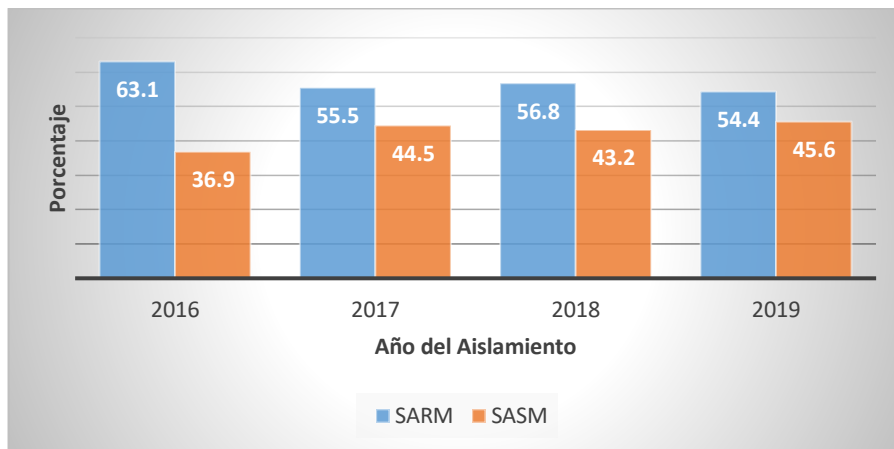
Se utilizará estadística descriptiva para la presentación de resultados en tablas o gráficas y la prueba de Chi Cuadrado para determinar la significancia estadística de los resultados obtenidos en la variable cualitativa y t-student para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Porcentaje de Aislamientos de *Staphylococcus aureus* Resistente a Metilicina

De la revisión de la base de datos, se encontró que de los 239 aislamientos de *Staphylococcus aureus* realizados en el año 2016, el 63.1% son considerados SARM y el 36.9% corresponden a cepas de este microorganismo catalogadas como Sensibles a Metilicina (SASM). Para el año 2017, el 55.5% de 258 aislamientos correspondieron a cepas SARM, mientras que el 44.5% a cepas SASM. Para el año 2018, las cepas SARM constituyen el 56.8% de los 251 aislamientos y el 43.2% a cepas SASM. Finalmente, para el año 2019, el 54.4% de los 299 aislamientos correspondieron a cepas SARM y el 45.6% a cepas SASM. Lo anterior se resume en la Figura N°1 que se muestra más adelante.

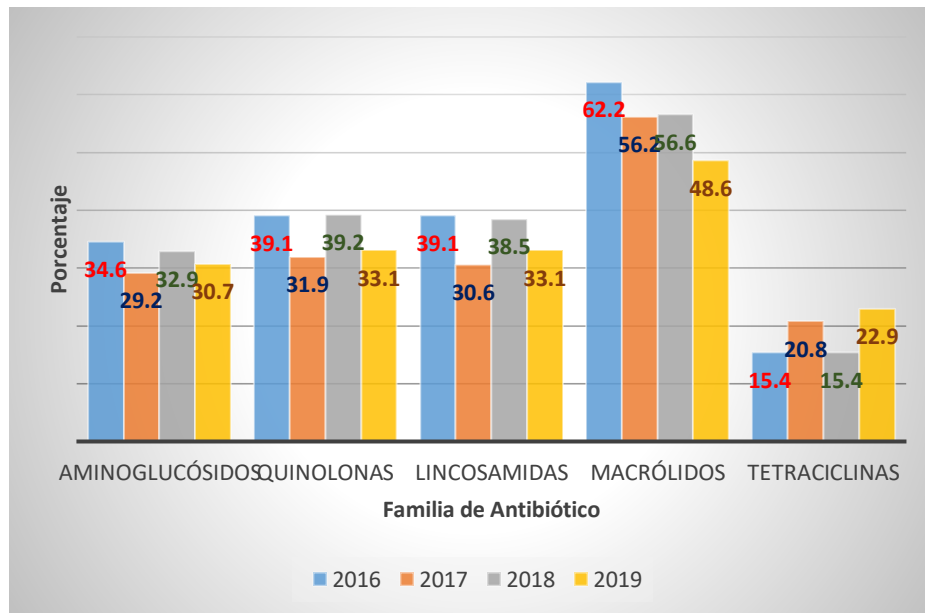
De acuerdo con estos resultados, existe una tendencia a mayores porcentajes de cepas SARM aisladas cada año que de cepas SASM. Sin embargo, no se encontró diferencia estadística entre estos porcentajes para los años 2017 ($p=0.271$), 2018 ($p=0.174$) y 2019 ($p=0.379$), no así para el año 2016, donde la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.009$). Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de SARM ($p=0.852$) ni entre los porcentajes de SASM ($p=0.785$).



Fuente: Base datos Copérnico, Laboratorio Clínico, Hospital San Vicente de Paúl. 2016-2019
Figura N°1. Porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* Resistente a Metilicina realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital San Vicente de Paúl según año.

Perfil de Resistencia según familia de antimicrobiano

La Figura N°2 muestra los porcentajes de resistencia para cada familia de antibióticos presentes en la tarjeta AST-P577 utilizada en el Vitek2 para realizar la prueba de sensibilidad a los antibióticos, según cada año de estudio de los aislamientos correspondientes a SARM. Así, en cuanto a los Aminoglucósidos, los porcentajes de resistencia son de 34.6% para el año 2016, 29.2% para el 2017, 32.9% para el 2018 y 30.7% para el 2019. El porcentaje de resistencia promedio del periodo fue de 31.9%.



Fuente: Base de datos Copérnico, Laboratorio Clínico, Hospital San Vicente de Paúl, 2016-2019.

Figura N°2. Perfil de Resistencia de los aislamientos de SARM por familia de antibiótico según año.

En cuanto a resistencia a las Quinolonas, para el 2016 esta fue de 39.1%, para el 2017 de 31.9%, para el 2018 de 39.2% y para el 2019 de 33.1%; para un porcentaje de resistencia promedio de 35.8%.

La resistencia a Lincosamidas fue de un 39.1% en el 2016, 30.6% en el 2017, 38.5% en el 2018 y de 33.1% para el 2019. Para esta familia de antibióticos el porcentaje de resistencia promedio del periodo fue de 35.3%

En general se observa una tendencia hacia porcentajes cercanos al 30%, pero inferiores al 40%, para estas tres familias de antibióticos. Presenta un comportamiento irregular en el periodo estudiado, donde no se observan variaciones interanuales importantes, tal y como

lo demuestra el valor p de Chi-cuadrado obtenido para cada una de ellas, 0.911 para aminoglucósidos, 0.740 para quinolonas y 0.691 para lincosamidas.

Respecto a los macrólidos, la resistencia a esta familia fue de un 62.2% en el 2016, 56.2% para el 2017, 56.6% para el 2018 y para el 2019 fue de 48.6%; para un porcentaje de resistencia promedio de 55.9%. Constituye el antimicrobiano estudiado con los mayores porcentajes de resistencia con respecto a los demás. Así mismo, presenta como particularidad, una tendencia hacia la disminución en sus valores en el periodo en estudio, ya que inicia con 62.2% en el 2016 y finaliza con 48.6% en el 2019, un comportamiento muy distinto al que se presenta en las demás familias. Sin embargo, según lo demuestra el valor de Chi-cuadrado obtenido ($p=0.643$) esta tendencia no alcanza los niveles suficientes para poseer significancia estadística.

En cuanto a la resistencia a Tetraciclinas esta fue de 15.4% para el 2016 y 2018, mientras que se encontró un 20.8% de resistencia en el 2017 y finalmente, para el año 2019 fue de 22.9%. El porcentaje de resistencia promedio para esta familia fue de 18.6%. Constituye el antibiótico con el menor porcentaje de resistencia encontrado y con un comportamiento irregular sin variaciones interanuales significativas ($p=0.503$).

En la Tabla N° 2 se presenta el porcentaje de resistencia promedio para cada familia de antibióticos para las cepas SARM y las SASM, donde se muestra la diferencia existente entre ellas. Para aminoglucósidos, quinolonas, lincosamidas, y macrólidos, las cepas SARM presentan un perfil de resistencia mayor al de las cepas SASM, cuyas diferencias son estadísticamente significativas. Esta situación no se presenta con las tetraciclinas, donde las cepas SASM presentan un porcentaje mayor al de las cepas SARM, sin embargo, la diferencias entre ambos no presenta significancia estadística.

Tabla N°2. Porcentajes de resistencia promedio a cinco familias de antibióticos según tipo de cepa de Staphylococcus aureus.

Cepa	Aminoglucósidos	Quinolonas	Lincosamidas	Macrólidos	Tetraciclinas
SASM	0.7	1.5	9.2	15.9	27.7
SARM	31.9	35.8	35.3	55.9	18.6
Valor de p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.181

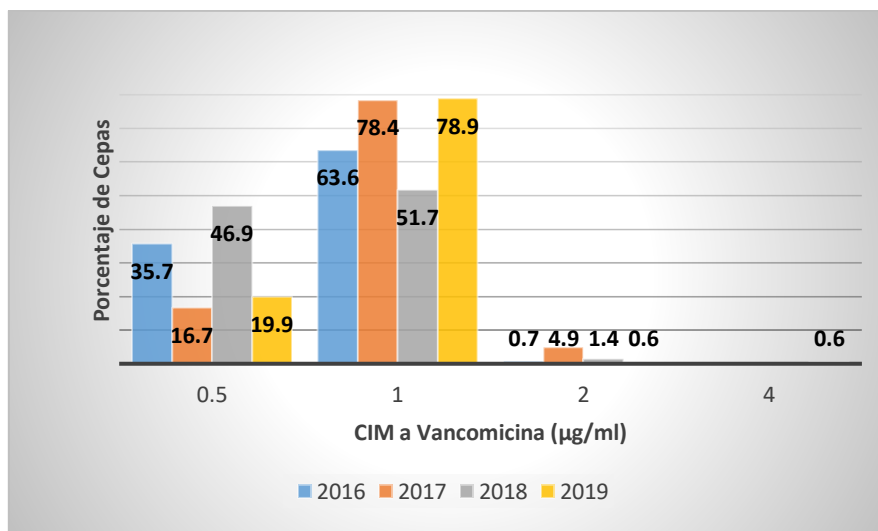
CIM a Vancomicina

En lo que respecta al resultado de la CIM a Vancomicina, se encontró que, para cada año de estudio, el porcentaje de cepas de SARM que presentaron una CIM de 0.5 µg/ml fue de 35.7% en el 2016, 16.7% en el 2017, 46.9% en el 2018 y 19.9% en el 2019 y un promedio de 29.8%. El comportamiento interanual a esta concentración en el periodo de estudio fue muy irregular, sin que sea posible establecer una tendencia, en dónde se tiene años con porcentajes de aislamientos altos, seguidos por años con porcentajes bajos. La variabilidad observada queda confirmada al encontrarse que las diferencias entre los años poseen significancia estadística ($p < 0.001$)

Por otro lado, el porcentaje de cepas SARM que presentaron una CIM de 1 µg/ml fue de 63.6% en el 2016 78.4% en el 2017, 51.7% en el 2018 y 78.9% en el año 2019, para un promedio de 68.2%. La mayoría de los aislamientos de cepas de SARM presentan este valor de CIM. Presenta un comportamiento irregular, donde en algunos años el porcentaje es alto, pero que al año siguiente vuelve disminuye de forma importante, que si bien la prueba de significancia estadística ($p = 0.057$) indica que no existe, está muy cercana al valor de discriminación por lo que su interpretación no puede darse como concluyente.

En cuanto a la CIM de 2 µg/ml, constituye la concentración donde se encuentran los porcentajes de aislamientos más bajos, donde sólo se encontró en el 0.7% de las cepas SARM aisladas en el 2016, en el 4.9% de las cepas en el 2017, 1.4% en las cepas del 2018 y 0.6% en el 2019. El porcentaje promedio de SARM con esta CIM fue de 1.9%. El comportamiento en el periodo es irregular, resaltando el hecho que en el año 2017 se presentó el porcentaje de aislamientos más alto del periodo. Según la prueba de significancia estadística ($p = 0.089$), no existe diferencia entre los resultados interanuales

En lo que respecta a la CIM de 4 µg/ml, fue encontrado únicamente en el 0.6% de las cepas SARM en el año 2019.



Fuente: Base de datos Copérnico, Laboratorio Clínico, Hospital San Vicente de Paúl, 2016-2019.
Figura N°3. Porcentaje de cepas de SARM aislados por año según el resultado de la CIM a Vancomicina. 2016-2019

DISCUSIÓN

No cabe duda de que el *S. aureus*, se constituye en una de las principales causas de infección en todos los países, tanto desarrollados como en desarrollo, ya que posee una gran capacidad de generar un amplio espectro de enfermedades, algunas de ellas que llegan a ser fatales, especialmente los *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina. Por ello, no es de extrañar que se le considere un problema de gran importancia en los centros de atención, en especial en los Hospitales. De ahí la importancia en conocer a nivel local el porcentaje de estas cepas se están aislando en el Hospital San Vicente de Paúl, y no sólo eso sino determinar si se han producido cambios a través del tiempo en estos porcentajes.

De los años en estudio se encontró que el porcentaje de aislamientos de cepas SARM fue en promedio de 57.45%, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p=0.852$), a pesar de que el porcentaje de estas cepas del año 2016 es mayor a los demás y que el promedio. Este porcentaje es similar al reportado por Horna y colaboradores quienes en el 2015 encontraron un 50% de SARM en España. Mismo porcentaje que fue reportado por Armas y colaboradores en Cuba en 2015 y por Sánchez y colaboradores en Colombia en 2016. Por otro lado, este porcentaje es comparable al reportado en el Hospital Nacional de Niños (55%) entre 2012 y 2013, según el trabajo final de graduación de Lindsay Álvarez Tenorio (2014), muy similar al encontrado por Silvia Alvarado (52% en el 2020), en bacteriemias de origen comunitario en el Hospital San Juan de Dios entre julio de 2018 y junio de 2019.

Es importante mencionar que los porcentajes indicados varían de país a país, incluso podrían variar dentro de un mismo país. Así, según Armas y colaboradores (2015), reportan que en Cuba estos porcentajes oscilan entre el 20% y el 80%. En México, Miranda, MG (2011) reporta porcentajes entre el 50% y el 85%. Horna y colaboradores, mencionan en trabajo del 2015, que Colombia presenta un 45% de SARM, Ecuador un 28% y Venezuela un 62%.

Por otro lado, a nivel nacional, estos porcentajes pueden ser muy diferentes según el tipo de muestra que se analice. Erick Méndez en 2019, encontró un 75% de cepas SARM en bacteriemias en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios de enero de 2015 a diciembre de 2017.

Al analizar los resultados en cada año de cepas SARM vrs SASM, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los años 2017 ($p=0.271$), 2018 ($p=0.174$) y 2019

($p=0,379$). No así en el año 2016, donde el análisis estadístico realizado demostró que los porcentajes de estas cepas, 63.1% y 36.9% respectivamente, si presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.009$). Sin embargo, esta situación no se mantuvo en el tiempo ni aumentó, sino más bien disminuyó en los años subsiguientes. Estos concuerdan con los resultados obtenidos por Rodríguez y Colaboradores, un estudio retrospectivo de 15 años publicado en el 2021, donde el porcentaje de SARM en el quinquenio 2005-2009 fue de 38.1%, disminuyendo a 28.6% en el quinquenio de 2010-2014 y 27.3% en el quinquenio 2015-2019., sin que se pueda hallar una explicación a este fenómeno o se haya buscado alguna al respecto.

Tal y como lo indica Miranda (2011) en su estudio sobre la resistencia antimicrobiana de *S. aureus* en México, la resistencia a meticilina en esta especie es sinónimo de resistencia a todos los betalactámicos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenemes. Pero ello no queda ahí, esta misma autora indica que las cepas SARM se asocian también a resistencia a otros antimicrobianos como las tetraciclinas, los macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos; aspecto que es confirmado por otros autores como Lacueva en 2017 en su trabajo final de grado. En el presente estudio, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de resistencia obtenidos cada año para las distintas familias de antimicrobianos. Sin embargo, se demostró que las cepas SARM presentan un perfil de resistencia mayor al de las cepas SASM al encontrarse diferencias estadísticamente significativas en 4 de las 5 familias de antibióticos revisados, a saber, aminoglucósidos, quinolonas, lincosamidas y macrólidos, no así en las tetraciclinas.

Así, el promedio de cepas SARM con resistencia a los aminoglucósidos fue del 31.8% ($p=0.911$), para Quinolonas fue de 35.8% ($p=0.740$), para Lincosamidas fue de 35.5% ($p=0.691$), 55.98% ($p=0.643$) para Macrólidos y 18.65 ($p=0.503$) para Tetraciclinas. Siendo este último el más bajo de todos. Es importante aclarar que para otros antimicrobianos los porcentajes de resistencia fueron menores al 15% o de 0. Con estos datos es claro que estas cepas se pueden considerar multirresistentes, ya que presentan resistencia a cuatro familias distintas de antimicrobianos además de los β -lactámicos. Lo cual es un indicativo que el elemento genético móvil *SCCmec* presente en las cepas de SARM aisladas en el Hospital San Vicente de Paúl efectivamente integra otros determinantes de resistencia, tal y como ha indicado Martínez en su trabajo (2010).

Estos porcentajes se encuentran muy por encima de los reportados por Mairena y colaboradores, en el póster presentado en el congreso de la ASM en el 2019 sobre

bacteriemias en el Hospital Nacional de Niños, donde encontraron un 14.7% para aminoglucósidos y quinolonas, 21.3% para lincosamidas y 33.3% para macrólidos. En este estudio no se incluyó la resistencia a Tetraciclina. Es de resaltar el hecho que en ambos estudios el mayor porcentaje de resistencia se presenta en los macrólidos.

Al igual que en caso anterior, los resultados de resistencia encontrados en el presente estudio son superiores a los encontrados por Ensinck y colaboradores en 2018 en un estudio de 10 años realizado en un Hospital Pediátrico en Argentina, donde encontraron un 6% de resistencia a aminoglucósidos, 7% a lincosamidas y 9% a macrólidos. Con lo cual se podría suponer que las cepas de SARM aisladas en el Hospital San Vicente de Paúl han estado o son expuestas con mayor frecuencia a los antimicrobianos mencionados, lo cual ha generado una presión selectiva sobre los microorganismos, que ha llevado a la adquisición de determinantes de resistencia adicionales.

La CIM a vancomicina mostró un comportamiento irregular encontrándose variaciones entre los distintos años estudiados, pero que no es constante ni continuo, ya que se encontró que los porcentajes aumentaban un año y al siguiente disminuían; o, al contrario, un año bajo se sigue por un aumento en la cantidad de cepas con una determinada CIM. Esto es contrario a lo reportado en la literatura revisada, pues la tendencia es más bien a que los porcentajes de cepas con una determinada CIM aumenten o por defecto, tiendan a disminuir producto del aumento en otro valor de CIM. Así fue reportado por Rodríguez y colaboradores en un estudio realizado en un Hospital Universitario en España en el 2020, donde se estudió la evolución de la resistencia y mortalidad debida a *S. aureus*, en el cual las cepas con CIM ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ pasaron de 4.8% a 63.6%. Así mismo, Carmona y del Pozo, en 2018, encontraron que un aumento paulatino en la CIM a vancomicina, en especial aquellos aislamientos con sensibilidad intermedia (CIM entre 4-8 $\mu\text{g/ml}$), y cepas con fenómeno de heterorresistencia, es decir, CIM a vancomicina dentro del rango de sensibilidad (≤ 2 $\mu\text{g/ml}$), las cuales se asocian a una mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Este aspecto fue encontrado también por Vento y colaboradores (2019) en su estudio en bacteriemias, en donde la mortalidad asociada a esta presentación es superior cuando se utiliza este antimicrobiano en cepas con CIM de 2 $\mu\text{g/ml}$.

Esto demuestra la importancia en evaluar la CIM a vancomicina entre los aislamientos de SARM, máxime que si se toma en cuenta que este antimicrobiano es el más utilizado para el tratamiento empírico de las cepas de SARM cuando estos aislamientos alcanzan o superan el 15% de todos los *S. aureus* (Castaño y colaboradores, 2017). Este hecho se

sustenta en el conocimiento que se tiene respecto a que el parámetro pk/pd (farmocinética y farmacodinamia) de la vancomicina que ofrece una mayor probabilidad de éxito terapéutico y de supervivencia del paciente, el cual es el AUC/CIM superior a 350-400 mgL/h. (Carmona y colaboradores, 2018; Vento y colaboradores, 2019). Tal y como indican estos mismos autores, no es posible alcanzar este objetivo cuando la CIM a vancomicina es ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$. Así mismo, en aislamientos con CIM de >1 $\mu\text{g/ml}$ ó 1.5 $\mu\text{g/ml}$, alcanzar este parámetro se convierte en tarea casi imposible sin utilizar dosis nefrotóxicas, considerando los métodos de dosificación convencionales y suponiendo que el paciente cuenta con una función renal normal; por lo que sólo las cepas con CIM ≤ 1 supondrían una mayor probabilidad de alcanzar el éxito terapéutico (Carmona y colaboradores, 2018; de Vedia, 2014).

Un aspecto importante de resaltar aquí es que el sistema automatizado disponible en los distintos laboratorios de Bacteriología de la CCSS, Vitek2 ó Vitek2 Compact, utilizan el mismo tipo de tarjeta para la prueba de Sensibilidad a los antimicrobianos (AST-P577, Biomérieux), las cuales permiten detectar CIM a vancomicina únicamente las concentraciones de 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$, 4 $\mu\text{g/ml}$, 8 $\mu\text{g/ml}$ y 16 $\mu\text{g/ml}$. Esto significa que aquellas cepas con CIM a 1.5 $\mu\text{g/ml}$ no estarían siendo identificadas y se estarían reportando como 1 $\mu\text{g/ml}$, con lo cual se podría estar llevando a error a los clínicos, puesto que la concentración reportada estaría dentro de las posibilidades de alcanzar éxito terapéutico cuando en realidad no se podría alcanzar.

CONCLUSIONES

1. En el año 2016 el porcentaje de cepas SARM fue de 63.1% y de SASM fue de 36.9% encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Para los años 2017, 2018 y 2019, las diferencias entre los porcentajes de cepas aisladas de SARM y SASM no fueron significativas.
2. El porcentaje de aislamientos de cepas SARM fue de 55.5%, 56.8% y 54.4% para los años 2017, 2018 y 2019, no encontrándose diferencia estadística entre ellos ni con el porcentaje de aislamientos del 2016 (63.1%), aun cuando este es mayor. Por lo cual no se puede afirmar que este porcentaje haya cambiado, ni mucho menos aumentado en el tiempo.
3. Las cepas de SARM aisladas en el Hospital San Vicente de Paúl, presentan un perfil de resistencia a otros antimicrobianos mayor al reportado por otros autores, que se ha mantenido en el tiempo sin variación, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los distintos años revisados. Sin embargo, estas cepas se pueden considerar como multirresistentes puesto que presenta resistencia a más de 3 familias de antimicrobianos.
4. Los macrólidos son la familia de antimicrobianos que presenta un mayor porcentaje de resistencia alcanzando un 55.9% en promedio.
5. Los porcentajes de resistencia promedio a aminoglucósidos, lincosamidas y quinolonas son muy similares, siendo de 31.8%, 35.8% y 35.3% respectivamente.
6. Más del 95% de las cepas SARM presentan una CIM a vancomicina ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los distintos años. Con lo cual se puede indicar que este porcentaje no ha variado con el paso del tiempo.

RECOMENDACIONES

1. El estudio actual incluyó todas las cepas de SARM aisladas en el Hospital San Vicente de Paúl sin diferenciar por tipo de muestra, por lo que la principal recomendación se dirige a la realización de un estudio similar enfocado en al menos dos tipos de presentación, tal y como se ha hecho en otros estudios, como bacteriemias e infecciones de piel y tejidos blandos. Esto permitiría realizar comparaciones de mejor manera y con un impacto mayor, por cuanto es posible que los resultados obtenidos no reflejen adecuadamente la realidad de estas afecciones.
2. Debido a los resultados de resistencia a otros antimicrobianos encontrados, se debe mantener vigilancia activa sobre el uso de estos, a fin de determinar si existe o no abuso en su prescripción y a partir de ahí tomar las medidas que correspondan para disminuir su uso.
3. Realizar un estudio donde se determine el valor real de la CIM a vancomicina de las cepas SARM aisladas en las principales entidades clínicas (bacteriemias, infecciones de piel y tejido blando y osteoarticulares) a fin de estratificar el riesgo de falla terapéutica en aquellas concentraciones en las que no es posible alcanzar el factor de pk/pd que ofrece mayor probabilidad de éxito.
4. Replicar un estudio similar dirigido o enfocado en un Servicio en particular del Hospital donde la estadística local demuestre un mayor uso de antimicrobianos anti-estafilocócicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta, G., Rodríguez, G., Longoria, E. & Castro, María. (2012). Evaluación de cuatro métodos para la detección de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente de muestras clínicas en un hospital regional. *Salud Pública de México*, 54(1), 1-6. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342012000100001&lng=es&tlng=es
2. Aguadero, V. (2014). *Tipificación Molecular y Estudio de Clonalidad de Staphylococcus aureus Resistente a Metilicina, productores de Infecciones Intrahospitalarias y Extrahospitalarias en Extremadura*. (Tesis Doctoral). Universidad de Extremadura. Recuperado de https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwie8LXHibLeAhUE2VMKHRpdBAsQFjADegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fdehesa.unex.es%2Fbitstream%2Fhandle%2F10662%2F1165%2FTDUEX_2014_Aguadero_Acera.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&usg=AOvVaw0cibATqAgKk5v9PflJtsVG
3. Aguadero, V., González, C., Vindel, A., González, M. & Moreno, J. (2014). Situación actual de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en Extremadura: sensibilidad, clonalidad, y protagonismo de la adquisición extrahospitalaria. *Rev Esp Quimioter*; 27(3): 180-189. Recuperado de <http://seq.es/seq/0214-3429/27/3/aguadero.pdf>
4. Aguayo, A., Quezada, M., Mella, S., Riedel, G., Opazo, A., Bello, H., Domínguez, M. & González, G. (2018). Bases Moleculares de la Resistencia a Meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Rev Chilena Infectol*; 35(1): 7-14. Recuperado de <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjqjbOgn7TeAhXHvVMKHbtwCegQFjAFegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fscielo.conicyt.cl%2Fpdf%2Frci%2Fv35n1%2F0716-1018-rci-35-01-0007.pdf&usg=AOvVaw2g9E3v9KShtIGOkQMUIsDW>
5. Alvarado, SG. (2020). *Prevalencia de las toxinas PVL, TSST-1 y las toxinas exfoliativas en las bacteriemias de origen comunitario por Staphylococcus aureus y su relación con la evolución clínica de los pacientes, en el período entre julio 2018 y junio 2019 en el Hospital San Juan de Dios*. (Trabajo Final de Graduación para optar por el título de Especialista en Medicina Interna). Universidad de Costa Rica. Recuperado de <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/81396/TFG%20final.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Álvarez, I. & Ponce, J. (2012). *Staphylococcus aureus*, evolución de un viejo patógeno. *Revista Cubana de Pediatría*; 84(2):383-391. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v84n4/ped074212.pdf>
7. Álvarez, LV. (2014). *Resistencia a antimicrobianos y factores de virulencia de Staphylococcus aureus asociados con infecciones comunitarias y nosocomiales en pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Marzo 2012–Febrero 2013*. (Trabajo Final de Graduación para optar por el grado de Licenciatura en Microbiología y Química Clínica). Universidad de Costa Rica.
8. Armas, A., Suárez, B., Crespo, N. & Suárez, A. (2015). Resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina en asilamientos nosocomiales en un hospital provincial. *Gaceta Médica Espirituana*; 17(3). Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v17n3/GME11315.pdf>

9. Carmona, F. & del Pozo, JL. (2018). Tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus*. *Medicine*;12(49):2918-23. Recuperado de <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.med.2018.02.007>
10. Castaño, CF. (2020). *Estudio de comorbilidad y otros factores asociados con mortalidad en bacteriemia por Staphylococcus aureus en el Hospital Universitario de Salamanca*. (Tesis Doctoral). Universidad de Salamanca. Recuperado de <https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/145451/Casta%c3%b1o%20Romero%2c%20Carlos%20Fabi%c3%a1n.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Castaño, LM., Beltrán, C., Santander, LC., Vélez, AM., Garcés, CG. & Trujillo, M. (2017). Características clínicas y microbiológicas de las infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* en niños de un hospital en Medellín durante los años 2013 y 2015. *Revista Chilena de Infectología*, 34(5):487-490. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n5/0716-1018-rci-34-05-0487.pdf>
12. Cervantes, E., García, R. & Salazar, P. (2014). Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. *Rev Latinoam Patol Clín Med Lab*;61(4):196-204. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt144a.pdf>
13. Chávez, M., Erazo, NC., Reina, DA., Esparza, M. (2015). Métodos de tipificación y epidemiología molecular de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la meticilina. *Revista Biosalud*; 14(2): 81-90. DOI: 10.17151/biosa.2015.14.2.8
14. De Vedia, L., López, M., Scapellato, P., Lopardo, G., Clara, L. & Lista, N. (2014). Tratamiento de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Actualizaciones en SIDA e Infectología*;22(85):53-63. Recuperado de <https://infectologia.info/wp-content/uploads/2016/07/ASEI-85-53-63.pdf>
15. Egea, A., Gagetti, P., Lamberghini, R., Faccone, D., Lucero, C., Vindel, A., Tosoroni, D., Garnero, A., Saka, H., Galas, Bocco, J., Corso, A. & Sola, C. (2014). New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) clones, community-associated SARM genotypes behave like healthcare-associated SARM genotypes within hospitals, Argentina. *International Journal of Medical Microbiology*; 304: 1086-1099. Recuperado de <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S1438422114001015>
16. Ensínck, G., Ernst, A., Lazarte, G., Ramagnoli, A., Sguassero, Y., Míguez, N., López, S., Aletti, A., Chiossone, A., Pigozzi, F. & Pinotti, M. (2018). Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr*; 116(2):119-125. Recuperado de https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_ao_ensinck_9-2-18pdf_1518198817.pdf
17. García, A., Martínez, C., Juárez, R., Téllez, R., Paredes, M., Herrera, M. & Giono, S. (2019). Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* en México. *Biomédica*; 39:513-523. Recuperado de <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4131/4143>
18. Harada, D., Nakaminami, H., Miyajima, E., Sugiyama, T., Sasai, N., Kitamura, Y., Tamura, T., Kawakubo, T. & Noguchi, N. (2018). Change in genotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) affects the antibiogram of hospital-acquired

- SARM. *J Infect Chemother*; 24: 563-569. Recuperado de <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S1341321X18300825>
19. Horna, G., Astocondor, L., Jacobs, J. & García, C. (2015). Evaluación de métodos fenotípicos para la detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter*;28(2):92-97. Recuperado de https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_2_completo.pdf#page=53
 20. Inomata, S., Yano, H., Tokuda, K., Kanamori, H., Endo, S., Ishizawa, C., Ogawa, M., Ichimura, S., Shimojima, M., Kakuta, R., Ozawa, D., Aoyagi, T., Gu, Y., Hatta, M., Oshima, K., Nakashima, K. & Kaku, M. (2015). Microbiological and molecular epidemiological analyses of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in Japan. *J Infect Chemother*; 21: 729-736. Recuperado de <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S1341321X15001695>
 21. Lacueva, M. (2017). *Staphylococcus aureus. Evolución y perspectiva actual.* (Trabajo Final de Grado). Universidad Complutense. Recuperado de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MANUEL%20LACUEVA%20ARNEDO.pdf>
 22. Lakhundi, S. & Zhang, K. (2018). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 31:e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
 23. Luján, D. (2013). *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad: aspectos epidemiológicos y moleculares. *Anales de la Facultad de Medicina*, 74(1), 57-62. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000100011&lng=es&tlng=es
 24. Mairena, C., Venegas, A., Montero, A. & Pérez, C. (2019). *Characterization of Staphylococcus aureus Isolated from Bloodstream Infections in The National Children's Hospital of Costa Rica.* Comunicación presentada en el Congreso de ASM.
 25. Martínez, G. (2010). *Análisis de Genotipos y de los Tiempos de Duplicación de cepas de Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina aisladas de Infecciones Nosocomiales y Adquiridas en la Comunidad.* (Tesis de Grado de Doctor en Ciencias Médicas). Universidad de Colima. Recuperado de http://digeset.uco.mx/tesis_posgrado/Pdf/MARTINEZ_AGUILAR_GERARDO.pdf
 26. Méndez, E. (2019). Caracterización de la bacteremia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre 2017. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1): 21-31. Recuperado de <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v36n1/2215-5287-mlcr-36-01-21.pdf>
 27. Miranda, MG. (2011). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. *Bol Med Hosp Infanta Mex*; 68(4):262-270. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v68n4/v68n4a3.pdf>
 28. Peralta, SG. (2019). *Factores asociados a infecciones por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, Hospital San Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2016-2018.* (Tesis Grado de Especialista en Medicina Interna) Universidad de Cuenca. Recuperado de <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/31969/1/Tesis.pdf>
 29. Rodríguez, M., Ode, E.J., Miranda, S.I., Ramos, M, Farras, M., Álvarez, L., Quijada, A., Hernández, J. & Cabrera, A. (2021). Evolución de la resistencia antimicrobiana y mortalidad en la endocarditis por *Staphylococcus aureus* durante 15 años en un

- Hospital Universitario. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(2): 100-106. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019456/pdf/revespquimioter-34-100.pdf>
30. Sanabria, G. (2014). Evolución de la resistencia en *Staphylococcus aureus*. *Rev Inst Med Trop*; 3(2):27-39. Recuperado de <http://revistas.ins.gov.py/index.php/revistaimt/article/download/142/113>
 31. Sánchez, L., Pavas, N., Rojas, A. & Pérez, N. (2016). Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad en pacientes de Villavicencio, Colombia. *Revista Cubana de Medicina Tropical*; 68(1):40-50. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v68n1/mtr04116.pdf>
 32. Soto, J., Zerpa, E., Moreno, R., Colmenares, R., Pérez, M., Leal, C. & Parra, K. (2015). Susceptibilidad *in vitro* del *Staphylococcus aureus* al cloranfenicol aislado en muestras de secreciones. Hospital "Dr. Patrocinio Pañuela Ruiz" IVSS. San Cristobal, Edo. Táchira. Venezuela. *Bol Venez Infectol*; 26(1):40-45. Recuperado de <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/914/05-franco-j-40-45.pdf>
 33. Ting, K., Abun, Y., Mohd, Y., Goering, R. & Lin, Kwai. (2012). Temporal changes in the genotypes of methicillin-resistan *Staphylococcus aureus* strains isolated from Malaysian hospital based MLST, spa, and mec-associated dry typing. *Diagnostica Microbiology and Infectious Disease*; 74: 106-112. Recuperado de <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S0732889312002234>
 34. Turlej, A., Hryniewicz, W. & Empel, J. (2011). Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) Classification and Typing Methods: an Overview. *Polish Journal of Microbiology*; 60(2): 95-103. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Agata_Turlej-Rogacka/publication/51637191_Staphylococcal_Cassette_Chromosome_mec_SCCmec_Classification_and_Typing_Methods_an_Overview/links/00b7d52a6fdb40245c00000/Staphylococcal-Cassette-Chromosome-mec-SCCmec-Classification-and-Typing-Methods-an-Overview.pdf
 35. Udo, E. & Boswihi. (2014). Diversity of healthcare-associated SARM genotypes in Kuwait hospitals. *International Journal of Infectious Diseases*; 21S:350. Recuperado de <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S1201971214012016>
 36. Vento, I., Toraño, G., Del Sol, AC. & Piquero, EM. (2019). Bacteriemia relacionada con catéter por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. *Revista Cubana de Medicina Tropical*; 71(2);e427-e447. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v71n2/1561-3054-mtr-71-02-e427.pdf>
 37. Wilson, M., Otth, C., Medina, G., Otth, L., Fernández, H., Arce, M., Zaror, A., Lizama, V., Gil, M. & Von Chrismar, A. (2007). Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia. *Rev Méd Chile*; 135: 596-601. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v135n5/art07.pdf>