



Artículo original

## *Staphylococcus aureus*: estado de portador en personal de enfermería y patrones de susceptibilidad antimicrobiana

Maribel J. Castellano González\*, Eilyng J. Bermúdez Navarro, Armino Perozo Mena, Lizbeth M. Camacho Molina, Belinda C. Harris Socorro, Messaria M. Ginestre Pérez

*Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia  
Maracaibo-Venezuela*

Recibido 20 de julio de 2005; aceptado 10 de octubre de 2005

**Resumen:** Para detectar el estado de portador de *S. aureus* y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas, se procesaron muestras de exudado nasal e hisopado de manos de 126 profesionales de la enfermería. El aislamiento e identificación bacteriana se hizo siguiendo la metodología convencional y se determinó la susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de difusión del disco. Se determinó la producción de  $\beta$ -lactamasas, resistencia a oxacilina, concentración inhibitoria mínima a oxacilina, vancomicina y penicilina G y producción de PBP2. 18.25% (23) de los individuos muestreados resultó portador. Para penicilina G se obtuvo 86.79% de resistencia y 18.87% para oxacilina. La presencia de cepas SAMR fue observada en la UCIA (26.09%). 84.91% de las cepas resultó  $\beta$ -lactamasa-positivas y 16.98%, productoras de PBP2. El estado de portador nasal representa un importante reservorio hospitalario para *S. aureus*, no encontrándose ningún perfil de resistencia específico entre las cepas aisladas

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus*, portadores, resistencia antimicrobiana

## *Staphylococcus aureus*: carrier state in nursery personnel and antimicrobial susceptibility patterns

**Abstract:** In order to determine carrier state and antimicrobial susceptibility patterns of *S. aureus*, nasal and hands swabs coming from 126 professional nurses, were processed. Isolation and bacterial identification were made by conventional methodology and antimicrobial susceptibility was determined by disk diffusion method.  $\beta$ -lactamases production, oxacillin screening test, minimal inhibitory concentration to oxacillin, vancomycin and penicillin G, and PBP2 production were also determined. 18.25% (23) of the individuals were *S. aureus* carriers. For penicillin G resistance was 86.79% and 18.87% to oxacillin. The presence of MRSA strains was observed in the adult intensive care units (26.09%). 84.91% of the strains were  $\beta$ -lactamase positive and 16.98% PBP2 producers. Nasal carriage represents an important hospital reservoir of *S. aureus*; none specific resistance profile was found among the isolated strains.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, carriers, antimicrobial resistance

\* Correspondencia:  
E-mail: maribelcast@intercable.net.ve

### Introducción

*Staphylococcus aureus* es la principal especie patógena de su género y causa común de infecciones diversas, tanto de origen comunitario como hospitalario [1,2]. Puede causar un amplio espectro de enfermedades asociadas con elevada morbi-mortalidad, las cuales pueden variar desde infecciones cutáneas, tales como: impétigo, infecciones de heridas, infecciones asociadas a elementos prostéticos (prótesis) hasta infecciones severas, a veces fatales, como:

osteomielitis, endocarditis y bacteriemia con complicaciones metastásicas. La población en riesgo de padecer estas infecciones incluye: pacientes con enfermedad subyacente, recién nacidos, víctimas de trauma y quemaduras, drogadictos e individuos neutropénicos [3].

Las infecciones por estafilococos ocurren regularmente en pacientes hospitalizados y tienen severas consecuencias a pesar de la terapia antimicrobiana [4]. El incremento en la incidencia de infecciones causadas por cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes (SAMR), y más recientemente,

las resistentes o intermedias a vancomicina (VISA o VRSA), frecuentemente multiresistentes, ha complicado la terapéutica [5,6]; en consecuencia, la prevención de las infecciones estafilocócicas es ahora más importante que nunca [3].

El estado de portador nasal de *S. aureus*, al parecer, juega un papel importante en la epidemiología y patogenia de la infección [3,7,8]. Distintos estudios han demostrado que estas infecciones son, por lo general, cuasadas por la propia flora indígena del paciente [4,7]. El reservorio original a partir del cual el paciente adquiere la infección no ha sido establecido con claridad; mientras algunos pacientes están colonizados por *S. aureus* al momento de su hospitalización otros son probablemente colonizados durante su permanencia en el hospital [7].

El personal de la salud colonizado puede también servir como reservorio [9]. Puesto que este patógeno se transmite fácilmente por contacto persona-persona, es lógico suponer que las manos del personal intrahospitalario puedan ser el modo más probable de transmisión de cepas de *S. aureus* de paciente a paciente y entre estos y la comunidad [10,11]

Considerando que, a nivel local, las infecciones por *S. aureus* ocupan un lugar preponderante y que este microorganismo es el tercero más frecuentemente aislado en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario (CRB-SAHUM) de Maracaibo, Venezuela [12], se ha realizado la presente investigación a fin de determinar el estado de portador de *S. aureus* en miembros del personal de enfermería, así como los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas con el propósito de evitar la diseminación de cepas resistentes a la población susceptible hospitalizada.

## Métodos

### Población

Se estudiaron 126 profesionales de la enfermería ( $n=126$ ), con edades comprendidas entre 21 y 70 años ( $\bar{X} = 38.29$ ;  $SD = 9.90$ ) y una relación hombre/mujer de 0.26 (26 hombres y 100 mujeres), adscritos a los servicios de hospitalización de Medicina Interna (MI), Cirugía (CIR) y Unidad de Cuidados Intensivos de adultos (UCIA) del SAHUM. No hubo selección a priori del personal, simplemente se incluyó todo el personal de enfermería que laboraba en los servicios. A fin de determinar el índice de portador nasal (IPN) de *S. aureus*, cada uno de los miembros del personal de salud incluido en la investigación, fue muestreado cuatro veces con intervalos de quince días entre cada muestreo. El IPN fue definido como el número total de exudados nasales positivos para *S. aureus* dividido entre número total de muestras nasales cultivadas para cada individuo [13], considerándose entonces como portador persistente aquellos individuos con  $IPN > 0.75$ , portador intermitente aquellos con IPN comprendidos entre 0.25 y 0.75 y no portadores quienes nunca tuvieron un cultivo

de exudado nasal positivo para este microorganismo ( $IPN=0$ ).

### Muestras

Se procesaron en total 1008 muestras (504 exudados nasales y 504 hisopados de manos). Las muestras de exudado nasal se obtuvieron frotando fuertemente en forma rotatoria dentro de las narinas anteriores, con un hisopo de algodón estéril humedecido en solución salina fisiológica (ssf). Por su parte, los hisopados de manos fueron obtenidos frotando fuertemente en forma rotatoria en el dorso, palma y lecho ungüal con la ayuda de un hisopo de algodón estéril previamente humedecido en ssf. Los hisopos conteniendo ambos tipos de especímenes fueron colocados en el medio de transporte Cary-Blair (BBL), para la adecuada conservación de la muestra hasta su procesamiento en el laboratorio.

### Cultivo, aislamiento e identificación de *S. aureus*

Las muestras fueron sembradas en medios enriquecidos como Agar Sangre Humana (Merck) y medios selectivos para *S. aureus*: Agar Sangre Humana con oxacilina (6  $\mu\text{g/ml}$ ), Agar Manitol Salado (Himedia), Agar Manitol Salado con oxacilina (6  $\mu\text{g/ml}$ ) y Oxacillin Resistance Screening Agar Base (ORSAB, Oxoid); las placas se incubaron a 35°C en aerobiosis durante 24-48 horas. La identificación de *S. aureus* se hizo tomando como base la morfología de la colonia, morfología celular, citocromo-oxidasa, catalasa, OF-glucosa, fermentación del manitol, DNAsa, coagulasa libre y factor de agregación (Staphylase Test Kit, Oxoid).

### Pruebas de susceptibilidad

Una vez identificadas las cepas de *S. aureus*, se realizó el antibiograma para determinar los patrones de susceptibilidad antimicrobiana según el método de difusión del disco en agar, siguiendo las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) [14]. Los antibióticos probados fueron: penicilina G (PG), oxacilina (OX), gentamicina (GM), ciprofloxacina (CIP), ofloxacina (OFX), levofloxacina (LVX), gatifloxacina (GAT), telitromicina (TEL), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), clindamicina (CC), eritromicina (E), linezolid (LZD), teicoplanina (TEI), vancomicina (VA), tetraciclina (TE), quinupristin/dalfopristin (QDA), cloramfenicol (C), rifampicina (RA), mupirocina (MUR) y fosfomicina (FO). Para la interpretación de los resultados de la susceptibilidad a MUR, se adoptaron los criterios de la British Society for Antimicrobial and Chemotherapy (BASC) [15] y para FO, se utilizaron los criterios de interpretación, descritos por Gobernado [16].

### Determinación de la producción de $\beta$ -lactamasas

Para la detección de  $\beta$ -lactamasas se utilizó el equipo  $\beta$ -lactamase touch sticks (Oxoid), siguiendo las indicaciones del fabricante. Este se fundamenta en el método de

la cefalosporina cromogénica (nitrocefina). Como prueba confirmatoria, se utilizó el método de difusión del disco en agar empleando discos de Amoxicilina/Acido clavulánico (AMC) y Ampicilina/Sulbactam (SAM) [14,17].

#### Determinación de resistencia a oxacilina mediante el método de descarte para *S. aureus* (Screening Test)

Siguiendo los lineamientos del NCCLS [14], a las cepas de *S. aureus* que resultaron resistentes o intermedias a OX, por el método del disco, se les efectuó la prueba de descarte en agar Müeller Hinton conteniendo 4% de NaCl (p/v 0.68 mol/L) y 6 µg/ml de oxacilina. Después del período de incubación, cualquier crecimiento sobre las placas fue considerado resistente.

#### Determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a PG, OX y VA

A todos los aislamientos de *S. aureus*, se les determinó la CIM a PG mediante el método de E-test (AB Biodisk, Suecia), probándose un rango de concentraciones entre 32 y 0.002 µg/ml. La CIM a OX y VA se efectuó utilizando el método de dilución en agar. Separadamente, se realizaron diluciones seriadas de OX desde 8 µg/ml hasta 0.046 µg/ml y diluciones de VA desde 64 µg/ml hasta 0.031 µg/ml, agregando 2% de NaCl (p/v). 2% de NaCl (p/v), a las placas de agar Müeller Hinton con OX. Para los tres antimicrobianos, la CIM fue definida como la mínima concentración del antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano y se interpretó de acuerdo a los criterios del NCCLS [14].

#### Determinación de PBP2

La detección de la PBP2 fue realizada utilizando el equipo PBP2 Test (Oxoid), de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Este método se basa en la aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales contra PBP2' [18].

#### Control de calidad

Para el control de calidad de las pruebas se utilizaron las cepas *S. aureus* ATCC 29213 (β-lactamasa positiva), *H. influenzae* ATCC 49247 (β-lactamasa negativa), *S. aureus* ATCC 29213 (susceptible a OX) y *S. aureus* ATCC 43300 (resistente a OX).

#### Conservación de las cepas

Todas las cepas de *S. aureus* aisladas fueron almacenadas en agar nutritivo (Difco) y agar conservación en tubo para estudios posteriores.

#### Metodología estadística

Las pruebas de significancia estadística fueron realizadas empleando el paquete estadístico SPSS, versión 11.0. Las

medias fueron reportadas como  $\bar{X} \pm 2$  desviaciones estándar. Las diferencias en las proporciones fueron comparadas mediante la prueba del Chi-cuadrado con niveles de significancia del 95%, aplicando la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher, si fuese necesario (para frecuencias  $\leq 5$ ). Las medias para las variables continuas fueron comparadas mediante la *t* de Student. Para la determinación de asociación entre variables cualitativas, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado utilizando niveles de significancia del 95%.

#### Métodos e instrumentos de recolección de datos

A toda persona incluida en esta investigación, se le elaboró una ficha personal, especialmente diseñada, que permitió obtener la información necesaria para este estudio; además, para la recolección y toma de las muestras, se contó con la aprobación de la División de Epidemiología, Planificación, Docencia e Investigación del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo.

#### Resultados

Del total de individuos muestreados, el 18.25% (23) resultó portador de *S. aureus*, de los cuales 18 (78.26%) correspondieron a portadores nasales, 2 (8.70%) a portadores en manos y 3 (13.04%) a portadores en ambos sitios anatómicos. En los servicios de MI y CIR se encontró un porcentaje similar de portadores nasales (30.43%), seguido de 17.40% en el servicio de UCIA; mientras que el 8.69% de los individuos muestreados en la UCIA resultó portador de este microorganismo en manos y el 13.04% albergaba *S. aureus* tanto en nariz como en manos.

Al determinar el índice de portador nasal de *S. aureus* en los profesionales de enfermería, se observó que 105 (83.33%) resultaron no portadores (IPN=0), 18 (14.29%) fueron portadores intermitentes (IPN= 0.25-0.75) y 3 (2.38%), portadores persistentes (IPN > 0.75) (Figura 1).

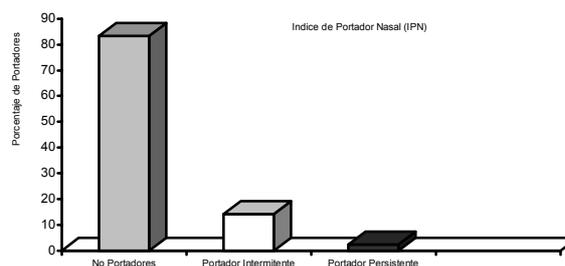


Figura 1. Índice de portador nasal de *S. aureus* en personal de enfermería. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM) Maracaibo, 2004

Al analizar las características de la población estudiada, se observó que la edad, sexo y servicio de adscripción del personal resultó estadísticamente no significativo para los tres estados de portador ( $p \geq 0.05$ ).

En total, se aislaron 53 cepas de *S. aureus*, distribuidas en 37 aislamientos nasales, 2 de las manos y 14 cepas provenientes de portadores en ambos tipos de muestras.

Tabla 1. *S. aureus* en personal de enfermería. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM)- 2004. (n = 53).

Antibiótico	Resistentes Nº (%)	Intermedios Nº (%)	Susceptibles Nº (%)
Penicilina g	46 (86.79)	-	7 (13.21)
Oxacilina	10 (18.87)	-	43 (81.13)
Eritromicina	14 (26.42)	4 (7.55)	35 (66.03)
Telitromicina	24 (45.28)	-	29 (54.72)
Clindamicina	5 (9.43)	-	48 (90.57)
Tetraciclina	-	-	53 (100.00)
Cloranfenicol	-	-	53 (100.00)
Gentamicina	5 (9.43)	-	48 (90.57)
Vancomicina	-	-	53 (100.00)
Teicoplanina	-	1 (1.89)	52 (98.11)
Rifampicina	-	-	53 (100.00)
Fosfomicina	-	-	53 (100.00)
Mupirocina	-	-	53 (100.00)
Trimetoprim/ Sulfametoxazol	-	-	53 (100.00)
Linezolid	-	-	53 (100.00)
Ciprofloxacina	4 (7.55)	-	49 (92.45)
Ofloxacina	-	4 (7.55)	49 (92.45)
Levofloxacina	-	4 (7.55)	49 (92.45)
Gatifloxacina	-	3 (5.66)	50 (94.34)
Quinupritin/ Dalfopristin	-	-	53 (100.00)

En relación a la susceptibilidad y resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *S. aureus*, puede observarse que para PG se obtuvo 86.79% de resistencia, seguido de TEL con 45.28%; E con 26.42%; OX con 18.87%; CC y GM con 9.43% para cada uno y 7.55% de resistencia para CIP. No se encontró resistencia para el resto de los antimicrobianos probados (Tabla 1). Los patrones de susceptibilidad antimicrobiana detectados en las cepas de *S. aureus* recuperadas a partir del personal de enfermería aparecen reflejados en la Tabla 2.

Para las cepas aisladas en los diferentes servicios, los rangos de CIM, así como el valor de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para PG, OX y VA se muestran en la Tabla 3.

Al investigar la producción de  $\beta$ -lactamasas en las cepas de *S. aureus* penicilina-resistentes, se observó que 46 resultaron positivas (100%), 16 (34.78%) de estas cepas fueron recuperadas en el servicio de UCIA, 12 (26.09%) de exudado nasal y 4 (8.69%) de manos, a diferencia de los servicios de CIR y MI con 16 (34.78%) y 14 (30.44%) cepas provenientes sólo de exudado nasal.

Del total de cepas de *S. aureus* aisladas, 9 (16.98%) resultaron productoras de PBP2, de las cuales, 8 (15.09%) provenían de muestras de exudado nasal y 1 (1.89%) de hisopado de manos. En el servicio de UCIA se encontró el mayor número de cepas PBP2 positivas, con 8 (15.09%), mientras que en MI se obtuvo sólo 1 (1.89%) y ninguna en CIR, demostrándose que existe asociación estadísticamente significativa entre la producción de PBP2 y la expresión de resistencia a OX ( $p \leq 0.05$ ).

## Discusión

Del total de profesionales de la enfermería estudiados, 18.25% (23) resultó portador de *S. aureus*, lo que se corresponde con lo descrito por diversos autores [4,19,20,21,22,23], según los cuales 20% o más de los trabajadores de la salud porta *S. aureus*, representando un factor de riesgo en la patogénesis de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad; probablemente esto se deba al hecho de que esta especie forma parte de la flora normal. De tal manera que, la colonización de la mucosa nasal humana por *S. aureus* establece un estado de portador que predispone subsecuentemente a una infección [24].

Tabla 2. *S. aureus* en personal de enfermería. Patrones de Susceptibilidad Antimicrobiana. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM)- 2004. (n = 53).

Patrón de resistencia antimicrobiana	Número de cepas	Porcentaje (%)
Ninguno	6	11.32
PG	30	56.60
PG-OX	2	3.78
PG-E	5	9.43
PG-E-CC	1	1.89
PG-E-TEL	1	1.89
PG-E-OX	3	5.64
PG-OX-GM	1	1.89
PG-OX-GM-CC-E-CIP-TEL	2	3.78
PG-OX-GM-CC-E-CIP-OFL-TEL	2	3.78
Total	53	100.00

PG: penicilina G; OX: oxacilina; E: eritromicina; CC: Clindamicina; TEL: telitromicina; GM: gentamicina; CIP: ciprofloxacina; OFL: ofloxacina.

No se encontraron estudios locales ni nacionales que hayan evaluado simultáneamente la frecuencia del estado de portador nasal y en manos de *S. aureus* en personal de la salud y la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas; sin embargo, una investigación, realizada por Morales [25] en Barquisimeto, Estado Lara, hace referencia a 12% de portadores nasales de *S. aureus* en personal de enfermería, presentando además, sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana. A nivel internacional, según Wenzel [20], 30-50% de los trabajadores de la salud que portan *S. aureus* en nariz, también son portadores en manos. Boyce y col. [24] expresan que los trabajadores de la salud, que tienen contacto directo con pacientes persistentemente colonizados, o con objetos contaminados en el ambiente inmediato de dichos pacientes, contaminan sus manos y subsecuentemente pueden transmitir el germen a otros individuos. Para *S. aureus*, la asociación entre portadores nasales y en manos hace particularmente importante que el personal de salud decontamine efectivamente sus manos entre pacientes [20]. En esta investigación, las diferencias encontradas en los porcentajes de portadores nasales con respecto a los portadores en manos, pueden explicarse fácilmente por el efecto del lavado adecuado de manos por parte del personal de enfermería de acuerdo a las políticas del hospital.

Tabla 3. *S. aureus* en personal de enfermería. Concentración Inhibitoria Mínima de las cepas aisladas. Distribución por servicio. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM)- 2004. (n= 53).

Servicio	Antimicrobiano	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )*			% de Aislamientos	
		Rango	50%	90%	S	R
MI	Penicilina G	0.25-16	0.38	3	-	100.00
	Oxacilina	0.375-16	0.75	1	100.00	-
	Vancomicina	2-2	2	2	100.00	-
CIR	Penicilina G	0.19-64	0.5	64	-	100.00
	Oxacilina	0.5-2	1	1,5	100.00	-
	Vancomicina	1-2	2	2	100.00	-
UCIA	Penicilina G	0.016-64	12	64	30.43	69.57
	Oxacilina	0.375-16	1.5	16	56.52	43,8
	Vancomicina	1-2	2	2	100.00	-

MI: Medicina Interna; CIR: Cirugía; UCIA: Unidad de Cuidados Intensivo de Adultos. CIM: Concentración Inhibitoria Mínima ( $\mu\text{g/ml}$ ). S: Sensible; R: Resistente.

Estudios longitudinales a nivel mundial, indican que existe diferencia entre los patrones de portadores nasales de *S. aureus*: 10-35% de los individuos son portadores persistentes, 20-75% son portadores intermitentes y 5-70% son no portadores de *S. aureus* [4,13,19]. La variación en las tasas reportadas se debe en parte a la población estudiada, muestreo, técnicas de cultivo y criterios para la definición de portadores persistentes o intermitentes. En contraposición a las investigaciones anteriores, en este estudio se evidenció que 83.33% del personal resultó no portador, 14.29% portador intermitente y sólo 2.38% portador persistente. Quizás esta variación en el modelo de portador nasal esté dada por diferencias, no sólo en el área geográfica, sino también en las características del muestreo, siendo mayor el tiempo de muestreo en las investigaciones antes señaladas.

Las cepas de *S. aureus* presentaron elevados porcentajes de resistencia a PG (86.79%). Resultados similares son referidos por Céspedes y col. [7], en un estudio de portadores nasales en USA, quienes reportan un 91.40% de resistencia a PG en personal médico, pero superan a los reportes de Onyemelukwe y col. [21], quienes señalan un 51.94 % de cepas penicilina-resistentes en Nigeria. Estos altos porcentajes de resistencia están asociados a la producción de  $\beta$ -lactamasas, las cuales son codificadas en plásmidos de resistencia [26]. La frecuencia de *S. aureus* resistente a OX fue de 18.87%. Este porcentaje es ligeramente inferior al referido por Céspedes y col. [7] en personal de salud (20%). En *S. aureus*, dicha resistencia está mediada por el gen *mecA* que codifica a una nueva proteína de unión a la penicilina (PBP2a o PBP2), la cual posee baja afinidad por meticilina y confiere resistencia no sólo a meticilina sino también al resto de los  $\beta$ -lactámicos. Muy raramente, esta resistencia puede deberse a una hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas que hidrolizan parcialmente el antibiótico  $\beta$ -lactámico [2,3,6,19].

El 9.40% de los aislamientos, mostró resistencia a GM, siendo el servicio de UCIA el que evidenció mayor porcentaje (17.39%), seguido de MI (7.14%). No se encontró

resistencia en el servicio de CIR; porcentajes similares a los referidos por Céspedes y col. [7], manifiestan 11.40% de resistencia a GM en el personal hospitalario. No obstante, estos porcentajes de resistencia se contraponen a lo expresado por Ahmed y col. [19] y Morales [25], quienes señalan 100% de susceptibilidad a este antimicrobiano. La literatura indica que existe un número importante de cepas de *S. aureus* con altos niveles de resistencia a GM implicadas en infecciones nosocomiales, así como en la flora habitual del personal de salud. Esta situación puede presentarse por el uso continuo de este antimicrobiano en la terapia profiláctica de los pacientes hospitalizados, lo cual favorece la presión selectiva del microorganismo [4].

Para las quinolonas empleadas, *S. aureus* sólo mostró resistencia a CIP en el personal de UCIA (17.39%). Porcentajes similares fueron reportados por Morales [25], quien señala un 18.20% de resistencia a este antibiótico. Estos resultados son inferiores a los mencionados por Céspedes y col. [7], donde el porcentaje de resistencia fue de 25.70%. Esta diferencia puede deberse al extensivo empleo de la CIP (la más antigua de las quinolonas probadas). Como ha sido estudiado, la resistencia a fluoroquinolonas se produce por mutaciones cromosómicas espontáneas en el sitio blanco de antibiótico (ADN-girasa o topoisomerasa) o por inducción de bombas de eflujo. Cuando las quinolonas son usadas en el tratamiento de infecciones causadas por otros patógenos bacterianos, sujetos colonizados por *S. aureus* (a nivel de piel y mucosas) son expuestos a concentraciones subterapéuticas del antibiótico y por lo tanto, adquieren más riesgo de ser colonizados por mutantes resistentes, los cuales pueden constituir el reservorio de futuras infecciones [27]. Además, la terapia con CIP incrementa rápidamente la proporción de cepas de estafilococos coagulasa negativa resistentes a CIP que colonizan la nariz y la piel. Puesto que *S. aureus* es también parte de la flora normal, puede ocurrir un proceso similar de selección [27].

Al analizar los patrones de susceptibilidad encontrados, pudo evidenciarse que 13.21% de las cepas (7) mostraron

resistencia a 2 antibióticos: 11.31% (6) se mostró resistente a tres antibióticos y 7.55% (4) resultó resistente a siete o más antibióticos, lo cual difiere de los reportes de Texeira y col. [28] donde más del 70% de las cepas de *S. aureus* (incluyendo las resistentes a meticilina) muestran resistencia, al menos a nueve antimicrobianos diferentes. Cabe destacar que no se detectó ningún perfil de resistencia específico entre las cepas provenientes del personal de enfermería estudiado, lo cual indica que los patrones de resistencia observados reflejan adecuadamente la frecuencia con que estos antibióticos son prescritos en el hospital [19], resultados que ponen de manifiesto que el tipaje por antibiograma tiene poco poder de discriminación y destaca la aparente heterogeneidad existente entre las cepas de *S. aureus* aisladas del personal intrahospitalario [29].

En este estudio, la producción de  $\beta$ -lactamasas se efectuó por dos métodos (cefalosporina cromogénica e inhibición con AMC y SAM) para asegurar la exclusión de cepas falsamente resistentes a meticilina, debido a la hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas. Todos los aislamientos que resultaron productores de  $\beta$ -lactamasas (84.91%) fueron penicilino-resistentes, lo cual evidencia que la producción de  $\beta$ -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia usado por este microorganismo. Similares resultados fueron descritos por Na'was y col. [17], quienes reportan 92.10% de cepas de *S. aureus* productoras de  $\beta$ -lactamasas.

Del total de cepas de *S. aureus* aisladas, 18.87% resultó resistente a OX tanto por el método de screening test, como por el método del disco y el método de dilución en agar; sin embargo, sólo 16.98% resultó PBP2 positivas, por el método de aglutinación de látex. Cabe señalar, que del total de aislamientos OX resistentes (10), 9 (90%) resultaron PBP2 positiva, encontrándose una sola cepa negativa (10%) negativa y con una CIM = 8  $\mu$ g/ml, lo que es equivalente a lo descrito con otras modalidades de resistencia en las que no se demuestra la presencia del gen *mecA* ni de PBP2a, como son las denominadas cepas Borderline (BORSA) y las cepas con resistencia modificada (mod-SA) por alteraciones de la PBP 1, 3 y 4 [1]. Estos aislamientos, denominados de "sensibilidad límite", "BORSA", o de resistencia de bajo nivel, se caracterizan por presentar CIM a OX de 1 a 8  $\mu$ g/ml. Estos valores se deben a la hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas o a la producción de PBP modificadas, diferentes a la PBP2a, (aislamiento mod-SA) [1]. Debido a que en esta investigación, se descartó la hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas como posible causa de resistencia a meticilina, sería válido considerar la cepa en cuestión como del tipo mod-SA; sin embargo, a nivel local, en la actualidad, no existe disponibilidad para las pruebas de detección de alteraciones en PBP 1, 3 y 4. Tradicionalmente, la resistencia de *S. aureus* a meticilina es mediada por la adquisición del gen *mecA*; sin embargo, Zaher y col. [30], refieren la existencia de cepas de SAMR carentes del gen *mecA*,  $\beta$ -lactamasa negativas y cuya frecuencia de aislamiento es menor del 1%. En consecuencia, la determinación de la CIM y el gen *mecA* no deben ser utilizados como único criterio para la

detección a la resistencia a OX. De Lancastre y col. [6], han propuesto que un mecanismo alternativo independiente a la producción de  $\beta$ -lactamasas y del gen *mecA* puede ser el responsable de la resistencia intrínseca de bajo nivel.

## Referencias

- [1] Camarena J, Sánchez R. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. 2002. Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España. Control de Calidad SEIMC. En: [http://www.seimv.org/control/revi\\_Bact/pdf/sarm.pdf](http://www.seimv.org/control/revi_Bact/pdf/sarm.pdf). Acceso: 26 de junio de 2002.
- [2] Felten A, Grandry B, Lagrange P, Casin I. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 System, and the MRSA-Screen Latex Agglutination Test. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2766-71.
- [3] Jones M. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. 1999. European Network for Antimicrobial Resistant (ENARE). Eijkman-Winkler Institute. University Hospital Utrecht. The Netherlands. En: <http://www.ewi.med.uu.nl/enare/topics/mrsa.html>. Acceso: 31 de enero de 2003.
- [4] Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H. Nasal Carriage of *S. aureus* epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:505-20.
- [5] Tenover F, Lancaster B, Steward C. Characterization of *Staphylococci* with reduced susceptibility to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1020-27.
- [6] De Lacastre H, De Jonce B, Mathews P, Tomasz A. Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:7-24.
- [7] Céspedes Ch, Miller M, Quagliarello B, Vavagiakis P, Klein R, Lowy F. Differences between *S. aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2594-97.
- [8] Chiang F, Climo M. *Staphylococcus aureus* carriage and health care-acquired infections. *Current Infect Dis Reports*. 2002; 4:498-504.
- [9] Doebbeling, B. Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in healthcare workers. *J Chemother* 1994; 6 (Suppl 2):11-17.
- [10] Yu V, Goetz A, Wagnener M, Smith P, Rihs J, Hanchett J. et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315:91-96.
- [11] Zimakoff J, Pedersen F, Bergen, L, Baago-Nielsen J, Dalparph B, Espersens F. et al. *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four haemo-and peritoneal-dialysis centers in Denmark. *J Hosp Infect* 1996; 33:289-300.
- [12] Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (CRB-SAHUM). Boletín sobre Etiología y Resistencia Bacteriana. 5ta Edición. Maracaibo-Venezuela, 2001.
- [13] VandenBergh M, Yzerman E, VanBelkum A, Boelens H, Sijmons M, Verbrugh H. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carriage state. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3133-40.
- [14] National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Antimicrobial Susceptibility Testing. Ninth In-

- formational Supplement. Documento M100/S14. Vol. 24, N° 1/2004.
- [15] British Society for Antimicrobials and Chemotherapy (BASC). Disc Diffusion Method of Antimicrobial Susceptibility Testing. Versión 2.1.4. Mayo 2003.
- [16] Gobernado M. Fosfomicina. Rev Esp Quimioterap 2003; 16:15-40.
- [17] Na'was T, Hawwari E, Hendrix E, Hebden J, Edelman R, Martin M. *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates from trauma patients. J Clin Microbiol 1998; 36:414-20.
- [18] Chapin, K.; Musgnug, M. Evaluation of penicillin binding protein 2a latex agglutination assay for identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from blood cultures. J Clin Microbiol 2004; 42: 1283-84.
- [19] Ahmed A, vanBelkum A, Fahal A, Abu A, Aougroun E, VandenBergh M. *et al.* Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and epidemiology of surgical-site infections in sudanese university hospital. J Clin Microbiol. 1998; 36:3614-18.
- [20] Wenzel, R. Healthcare workers and the incidence of nosocomial infection: can treatment of one influence the other? - A brief review. J. Chemother. 1994; 6(Suppl 4):33-40.
- [21] Onyemelukwe N, Gugnani H, Akujieze C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hospital staff and its antibiotic sensitivity in Enugu, Nigeria. J Commun Dis 1992; 24:46-48.
- [22] Dubois R, Echeverria J. Patrones de sensibilidad y resistencia de cepas bacterianas aisladas de secreciones nasales. Hospital Central de Maracay. Bol Ven Infectol 1997; 7:78-80.
- [23] Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia study group. N Eng J Med 2001; 344:11-16.
- [24] Boyce J. Preventing *Staphylococcal* infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus* infection control and hospital. Epidemiology 1996; 17:1-5.
- [25] Morales L. Frecuencia de colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en personal de enfermería de los servicios de Medicina Interna, Cirugía y Gineco-Obstetricia del Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda" Barquisimeto-Edo. Lara. Lapso 1999-2001. Trabajo de Grado presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto-Venezuela. 2001.
- [26] Cole A, Thak S, Oren A, Yashioka D, Kim Y, Park A, Ganz T. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. Clin Diag Lab Immunol 2001; 8:1064-69.
- [27] Lowy F. Antimicrobial resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*. J Clin. Invest 2003; 111:1265-73.
- [28] Teixeira L, Resende C, Ormonde L, Rosenbaum R, Figueredo A, Lencastre H. *et al.* Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. J. Clin. Microbiol. 1995; 33: 2400-04.
- [29] Guducuoglu H, Ayan M, Durmaz R, Berktaş M, Bazkurt H, Bayram Y. Epidemiological analysis of *Staphylococcus aureus* strains from nasal carriers in a teaching hospital. New Microbiol 2002; 25:421-26.
- [30] Zaher A, Al-Thawadi S, Cimolai N.  $\beta$ -lactamase negative, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lacking the *mecA* gene determinant. J Antimicrob Chemother 1997; 39:108-9.