

Análisis de la susceptibilidad a la meticilina en *Staphylococcus aureus* y fenotipos de resistencia al complejo MLSb

Analysis of methicillin susceptibility in *Staphylococcus aureus* and resistance phenotypes to the MLSb complex

Alina Choy Marrero¹ <https://orcid.org/0000-0002-0726-2906>

Mayda Guerra Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1691-1322>

Dianiley García Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9572-5570>

María Caridad Arbolaez Goicochea² <https://orcid.org/0000-0002-8384-5679>

Yasel Díaz Sánchez³ <https://orcid.org/0009-0002-8931-7989>

Thalía Alina Oliva Choy⁴ <https://orcid.org/0009-0001-7543-4941>

¹ Hospital Provincial Universitario Ginecobstétrico "Mariana Grajales". Villa Clara. Cuba.

² Hospital Provincial Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara. Cuba.

³ Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Villa Clara. Cuba.

⁴ Universidad de Ciencia Médicas de Villa Clara. Cuba

*Correspondencia:

Recibido: 23/05/2024

Aprobado: 20/08/2024

RESUMEN

Introducción: las infecciones de piel y partes blandas causadas por *Staphylococcus aureus* son motivo de consulta y origen de prescripciones de antibióticos frecuentes en la práctica médica diaria.

Objetivo: describir el comportamiento de la susceptibilidad a la meticilina y determinar los diferentes fenotipos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tipo B.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo y transversal en el período de enero de 2021 a diciembre de 2023. La población estuvo constituida por 628 muestras positivas a *Staphylococcus aureus* obtenidos en cultivos de secreciones de piel y partes blandas de pacientes provenientes de la comunidad y de ingresados en cuatro hospitales de Villa Clara.

Resultados: de la población estudiada 517 aislados fueron adquiridos en la comunidad, en la que prevalecieron los sensibles a la meticilina (54,2%); en ese grupo se destacó la resistencia inducible a la clindamicina (39,3%). Los 111 restantes fueron hospitalarios, con un predominio de resistentes a meticilina (57,7%) y en este grupo predominó la resistencia inducida a clindamicina (53,1%).

Conclusiones: existe un predominio en la comunidad de aislados de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina, en los hospitales estudiados es un hecho la presencia de causadas por cepas resistentes a oxacilina/meticilina. El fenotipo de resistencia inducible a clindamicina predomina tanto en los aislados comunitarios sensibles como en los hospitalarios, tanto sensible como por cepas resistentes a oxacilina/meticilina SARM. La alta prevalencia de resistencia a la meticilina y a clindamicina plantea un desafío significativo para el tratamiento y subraya la necesidad de una estrecha vigilancia y de la adopción de estrategias adecuadas para contener su diseminación.

Palabras Clave: *Staphylococcus Aureus*; resistencia a meticilina; resistencia inducible a clindamicina; D-test

ABSTRACT

Introduction: Skin and soft tissue infections caused by *Staphylococcus aureus*, are a reason for consultation and the source of frequent antibiotic prescriptions in daily medical practice.

Objective: To describe the behavior of methicillin susceptibility and determine the different phenotypes of resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin type B.

Methods: A descriptive and cross-sectional study was conducted from January 2021 to December 2023. The population consisted of 628 positive samples of *S aureus*, obtained from cultures of skin and soft tissue secretions, from both community patients and those admitted to four hospitals in Villa Clara.

Results: Of the studied population, 517 isolates were acquired in the community where methicillin-sensitive strains prevailed (54,2%), and in this group, inducible clindamycin resistance was notable (39,3%). The remaining 111 isolates were hospital-acquired, with a predominance of methicillin-resistant strains (57,7%), and in this group, inducible clindamycin resistance was also prevalent (53,1%)

Conclusions: There is a predominance of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates in the community, whereas in the studied hospitals, the presence of MRSA is a fact. The phenotype

of inducible clindamycin resistance prevails in both community-sensitive and hospital-acquired isolates, whether MSSA or MRSA. The high prevalence of methicillin and clindamycin resistance poses a significant challenge for treatment, emphasizing the need for close surveillance and the adoption of appropriate strategies to contain its spread.

Key Words: Staphylococcus aureus; methicillin resistance; inducible clindamycin resistance; D-test

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) son motivo frecuente de consulta y originan una parte importante de las prescripciones de antibióticos en la práctica médica diaria. Su espectro clínico abarca desde procesos banales hasta letales.⁽¹⁾

Una forma práctica de clasificarlas, desde un punto de vista clínico y de interés pronóstico, es la clasificación que realizan Conde y Patiño: primarias sin necrosis (impétigo, erisipela, celulitis y piomiositis), con necrosis (celulitis necrosante, fascitis necrosante y mionecrosis) y secundarias a lesiones previas (por mordeduras, infección de la herida quirúrgica, pie diabético y úlceras por presión).⁽²⁾

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es el agente etiológico más frecuente en las IPPB y su resistencia a los antibióticos dificulta el tratamiento eficaz, en especial las causadas por cepas resistentes a oxacilina/meticilina (SARM).⁽³⁾

Sus múltiples factores de virulencia y de resistencia a los antimicrobianos, unido a la capacidad para ocasionar brotes epidémicos, lo convierten en el microorganismo de mayor relevancia epidemiológica y clínica dentro de los hospitales y en la comunidad; es considerable la morbimortalidad asociada a algunas infecciones causadas por este microorganismo tan versátil.⁽⁴⁾

En la actualidad se citan tres categorías de SARM según el lugar de adquisición: comunitario (SARM-AC), adquiridos en el hospital (SARM-AH) y asociado al ganado (SARM-AG).⁽⁵⁾

Existe una nueva tendencia en la epidemiología de *S. aureus* resistente a meticilina, a diferencia de la década pasada, que muestra como las infecciones hospitalarias eran las más comunes. En la actualidad los casos de infecciones asociadas a la comunidad y SARM-AG se incrementan de forma exponencial.⁽⁵⁾

El SARM-AC se caracteriza por producir infecciones necrotizantes en la piel y los tejidos blandos que con frecuencia producen una exotoxina citotóxica denominada leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) que genera poros transmembrana, lo que origina lisis celular; las cepas que expresan la LPV presentan una significativa virulencia y causan elevada morbimortalidad.^(3,4)

El surgimiento de cepas de *S. aureus* multiresistentes es una respuesta secuencial a la presión selectiva impuesta por la excesiva terapia antimicrobiana, lo que causa alteraciones en los componentes del genoma de esta bacteria, como una forma de sobrevivir a un ambiente hostil.⁽⁶⁾

La resistencia a meticilina es resultado de la producción de una proteína de unión a penicilina alterada (PBP2a), codificada por el gen *mecA* de localización cromosómica, que le confiere resistencia a todos los β -lactámicos, monobactámicos y carbapenemes, a excepción de las nuevas cefalosporinas anti-SARM (ceftobiprol y ceftarolina, que tienen una gran afinidad por la PBP2a).^(6,7)

Este gen se encuentra en un elemento genético móvil llamado cassette cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), su diseminación se produce de manera horizontal.^(6,7,8) También puede deberse esta resistencia a los genes *mecC*, de localización cromosómica que codifica la PBP2c, con una homología del 69% con la PBP2a y el *mecB*, de localización plasmídica, con una homología del 60% con el gen *mecA*.⁽⁷⁾

La resistencia conferida a los β -lactámicos, en ocasiones, se acompaña de resistencia a otras familias de antibióticos como a las fluorquinolonas, las sulfonamidas y los aminoglucósidos, entre otros, lo que limita el arsenal terapéutico para enfrentar sus infecciones.^(8,9)

Estos cambios en los patrones de susceptibilidad ha llevado al uso de otros grupos de antibióticos como: macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), lincosamidas (lincomicina, clindamicina) y estreptograminas de tipo B, conocidos como grupo o complejo MLSb.⁽⁹⁾

El complejo MLSb tiene estructura química diferente, pero mecanismos de acción similares, porque inhiben la síntesis proteica mediante una metilasa ribosomal que se une al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.^(9,10)

La resistencia a este grupo se debe a la expulsión activa por las proteínas ABC-F (fenotipo MSb, codificado por los genes *msrA* y *msrB*) y a la modificación del sitio activo ribosomal por acción de una metilasa (fenotipo MLSb) codificado usualmente, por los genes *ermA* o *ermC* (erythromycin ribosome methylase); este último es el más común y confiere resistencia cruzada.^(10,11)

Su expresión fenotípica puede ser de carácter constitutivo (cMLSb) o inducible (iMLSb). La primera presenta elevado grado de resistencia a cualquier antimicrobiano del grupo y la inducible presenta, únicamente, resistencia a macrólidos de 14 átomos (eritromicina) y 15 átomos (azitromicina) y sensibilidad in vitro a macrólidos de 16 átomos, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas B.^(10,11)

Por todo lo antes expuesto, el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, del inglés Clinical Laboratory Standard Institute), en sus estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, recomienda realizar la prueba de difusión de doble disco (D-test) para evidenciar la resistencia de tipo inducible a la clindamicina.⁽¹²⁾

Este método ha demostrado una sensibilidad y una especificidad cercanas al 100% al ser comparadas con estudios de genotipificación, lo que constituye el Gold standard para la identificación de esta resistencia.⁽¹²⁾

Dentro de sus pautas el CLSI recomienda confirmar este fenotipo inducible e informar como resistente o emitir una nota en la que aclare qué cepas resistentes pueden emerger durante el tratamiento.⁽¹²⁾

En el presente año (2024) la Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene a *S. aureus* resistente a la meticilina en su lista de patógenos multiresistentes en el grupo alta prioridad. Una lista que, desafortunadamente, crece cada vez más y hace que actualmente la resistencia a los antimicrobianos sea calificada como un “problema sanitario urgente de dimensión mundial”.⁽¹³⁾

Esta situación se ha visto agravada en la Provincia de Villa Clara, Cuba, porque los datos estadísticos señalan a este microorganismo como el agente etiológico más aislado en las infecciones de piel y partes blandas, con un incremento de la resistencia a meticilina a nivel comunitario y un uso cada vez creciente de clindamicina como opción terapéutica en pacientes institucionalizados, a pesar de estar pautado para su uso en la comunidad según establece la literatura.

Se hace necesaria una vigilancia estrecha de la resistencia para adecuar el tratamiento empírico de las infecciones. Este trabajo se realizó con el propósito de describir el comportamiento de la susceptibilidad a meticilina y determinar los diferentes fenotipos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tipo B.

Métodos

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de corte transversal en el período de enero de 2021 a diciembre de 2023 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Provincial Ginecoobstétrico Docente “Mariana Grajales” de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara; los datos fueron obtenidos de los Libros de Registros microbiológicos.

La población estuvo constituida por 628 muestras positivas a *S. aureus* obtenidas en cultivos de secreciones de piel y partes blandas de pacientes provenientes de la comunidad y de ingresados en cuatro hospitales de Villa Clara (Hospital Universitario Provincial “Celestino Hernández Robau”, Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”, Hospital Provincial Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” y Hospital Provincial Ginecoobstétrico Docente “Mariana Grajales”); se estudió un único aislado por paciente.

La identificación de *S. aureus* se realizó mediante métodos fenotípicos convencionales (morfología de las colonias, tinción de Gram, actividad de la catalasa y prueba de la coagulasa en tubo) y se excluyeron los que provenían de otras muestras tales como: hemocultivos, secreciones traquebronquiales y otros líquidos biológicos.

Las variables utilizadas fueron:

- Susceptibilidad a meticilina: se refiere a cuando un aislado de *S. aureus* al colocar el disco de cefoxitin en el antibiograma y al realizar la lectura del halo de inhibición se consideró: sensible o resistente (variable cualitativa dicotómica nominal)
- Fenotipos MLSb: son diferentes fenotipos que se pudieron apreciar en la realización del D-test. Se categorizaron como: iMLSb (sensibilidad a clindamicina, D-test positivo), cMLSb (resistencia a ambos discos), MSb (sensibilidad a clindamicina y D-test negativo), S (sensibilidad a macrólidos y clindamicina) y L (sensibilidad a macrólidos y resistencia a clindamicina). Variable cualitativa, politómica, nominal.

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron por el método de disco difusión (técnica de Bauer-Kirby); para evaluar la resistencia a los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas se utilizó el método de difusión de doble disco estandarizado (D-test), según las pautas del CLSI (que no varió en los años de estudios) y que se describe a continuación:

En una placa de agar Müller-Hinton (BIOCEN, Cuba), previamente inoculada con una suspensión de solución salina (0,9%) y la cepa de *S. aureus* aislada, con un patrón de turbidez equivalente a 0,5 escala Mc Farland (corresponde aproximadamente a $1,5 \times 10^8$ UFC/ml); se colocó un disco de 15 µg de eritromicina y otro de clindamicina (2 µg) separados a una distancia de 15 a 26 mm, después de 18 a 24 h de incubación a $35 \pm 2^\circ\text{C}$, en ambiente de aerobiosis y se procedió a la lectura inicial.

En los documentos M-100 del CLSI se mencionan dos fenotipos de resistencia a clindamicina mediante esta prueba: resistencia inducida (iMLSb, RIC) (D-test positivo), que se observa la presencia de un halo (achatamiento) en forma de letra D en la zona del disco de clindamicina próxima al de eritromicina (efecto zona D) y resistencia constitutiva o no inducible (cMLSb), con una resistencia a ambos discos, sin achatamiento en el halo de clindamicina.

Además, se estudiaron otros fenotipos de sensibilidad como: MSb (con el patrón de resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina), fenotipo L (eritromicina sensible y clindamicina resistente) y fenotipo S (con sensibilidad a ambos discos de antimicrobianos).

La resistencia a meticilina se tamizó con el disco de antibiótico cefoxitin (30 µg) (FOX), que es un excelente predictor de la presencia del gen *mecA*, y se realizó la lectura según los puntos de corte que establece el CLSI: halo de inhibición $\leq 21\text{mm}$ se interpretó como resistente (SARM) y $\geq 22\text{mm}$ como sensible (SASM).

Constituyó una limitante, a la hora de definir, cuando era de origen hospitalario o no. Según la literatura para evaluar si un aislado SARM es comunitario se debe realizar la identificación basados en el tipo de SCCmec y en la presencia de genes que codifican la leucocidina de Pantón-

Valentine; pero, como en el laboratorio en el que se efectuó la investigación no se realizaban estudios moleculares, se decidió por los autores identificar como SARM-AC cuando cumplía los siguientes criterios: los adquiridos en la comunidad, diagnosticados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, o cuando el diagnóstico era realizado de forma ambulatoria.

Técnica de recolección de datos: se realizó una base de datos en Excel, a partir de los resultados del Libro de Registro del Laboratorio de Microbiología. Se confeccionó una ficha para tal fin, que incluyó: fecha, procedencia del paciente y perfil de susceptibilidad a los antibióticos probados. Para el análisis estadístico se determinaron las frecuencias absolutas y las relativas para cada variable.

Aspectos éticos

Debido a la naturaleza del estudio no se necesitó el consentimiento informado de los pacientes. Fueron respetados los criterios éticos de confidencialidad porque las muestras fueron manejadas de manera estricta bajo códigos para su identificación en acatamiento a las normas de bioética internacionales para investigación y no se divulgaron datos personales en forma individual. Se contó con el permiso del Comité de Ética del hospital para llevar a efecto el estudio.

RESULTADOS

De la población estudiada (n=628) 517 procedieron de pacientes de consulta externa (82,3%) y 111 de pacientes hospitalizados (17,7%). En la Figura 1 se observa que de las 517 aislados de origen comunitario 280 fueron sensibles a la meticilina (54,2%), lo que predominó sobre los resistentes.

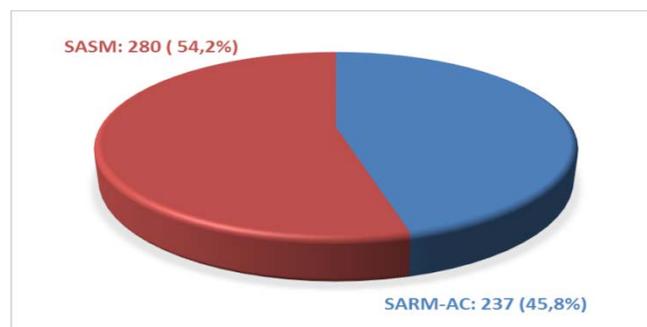


Fig. 1. Susceptibilidad a la meticilina en aislados de *S. aureus* comunitarios

Leyenda: SASM (*S. aureus* sensibles a meticilina), SARM (*S. aureus* sensibles a meticilina adquiridos en la comunidad)

En la Tabla 1 se muestra la distribución de los fenotipos de resistencia al complejo macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B (por D-test) y la susceptibilidad a meticilina de *S.*

aureus comunitario. De las 237 aislados con SARM-AC predominó con 46,0% el fenotipo MS_b (109/237) y en las muestras de SASM-AC prevaleció la resistencia inducida a la clindamicina, con 39,3% (110/280). De forma general los aislados de Staphylococcus aureus comunitarios mostraron una mejor susceptibilidad a la clindamicina (42,2%).

Tabla 1. Distribución de los fenotipos MLS_b y resistencia a la meticilina en aislados de S. aureus comunitarios

Fenotipos	SARM-AC	%	SASM	%	Total	%
iMLS_b	98	41,4	110	39,3	208	40,2
cMLS_b	4	1,7	8	2,9	12	2,3
MS_b	109	46,0	109	38,9	218	42,2
S	24	10,1	53	18,9	77	14,9
L	2	0,8	0	-	2	0,4
Total	237	45,8	280	54,2	517	100

Fuente: Base de datos del laboratorio

Leyenda: SASM (S. aureus sensibles a meticilina), SARM (S. aureus sensibles a meticilina)

El valor porcentual se calculó en base al total de la columna.

De los 111 aislados de S. aureus procedentes de pacientes hospitalizados 64 fueron portadoras del gen mecA (determinado fenotípicamente por la resistencia al cefoxitin), por lo que fueron clasificados como SARM-AH (57,6%), y 47 fueron sensibles al meticilina, que representó el 42,4%. Estos datos aparecen en la Figura 2.

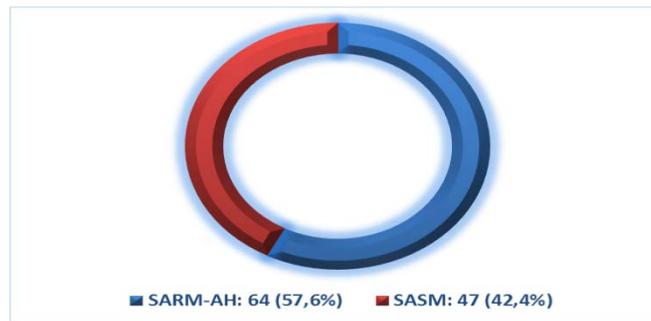


Fig. 2. Susceptibilidad a la meticilina en aislados de S. aureus hospitalarios

Leyenda: SASM-AH (S. aureus sensibles a meticilina hospitalarios), SARM (S. aureus sensibles a meticilina)

En la Tabla 2 se observa que tanto en los aislados SARM como en los sensibles a la meticilina existió un predominio de la resistencia inducida a la clindamicina por los macrólidos con 53,1% y 44,7%, respectivamente.

Tabla 2. Distribución de los fenotipos MLS_b y resistencia a la meticilina en aislados de *S. aureus* hospitalarios que el fenotipo inducible

Fenotipos	SARM - AH	%	SASM	%	Total	%
iMLS_b	34	53,1	21	44,7	55	49,5
cMLS_b	4	6,3	2	4,3	6	5,4
MS_b	21	32,8	14	29,8	35	31,5
S	5	7,8	10	21,3	15	13,5
Total	64	57,7	47	42,3	111	100

Fuente: Base de datos del laboratorio

Leyenda: SASM (*S. aureus* sensibles a meticilina), SARM (*S. aureus* sensibles a meticilina)

El valor porcentual se calculó en base al total de la columna.

DISCUSIÓN

El *S. aureus* constituye un magnífico ejemplo de patógeno en constante evolución, desde que se conoce su papel como agente causal de patología infecciosa este microorganismo ha demostrado una eficaz adaptación a las condiciones cambiantes del medio circundante.

La presencia de SARM comunitarios representa un grave problema por la situación que genera para el paciente y el médico de asistencia en la búsqueda de alternativas en el tratamiento de las infecciones, unido a que las propiedades de superadaptación a la comunidad han provocado un aumento significativo en las infecciones causadas por este microorganismo.⁽¹⁴⁾

En la presente investigación predominaron las cepas comunitarias meticilinosensibles sobre los resistentes pero, es válido señalar, que es preocupante su resistencia a meticilina, pues se demostró una alta prevalencia (>40%).

No concuerdan con estos resultados, por declarar altos niveles de resistencia a la meticilina en la comunidad, un estudio realizado en Argentina (84,4%)⁽³⁾ y otro desarrollado en Paraguay (72%).⁽⁸⁾

Algunos autores citan en su investigación varios datos en el área de las Américas, con por cientos variables (52% en Cuba en 2017, 33% en Venezuela en 2002, 43% en Colombia en 2018, 18% en Chile en el año 2016 y 55% en los Estados Unidos), que coinciden con los de la presente investigación, al igual que España (25% en el año 2017 y 31% en 2018).^(8,15)

Valores más bajos se refieren en Chile, que citan un 29,4% de SARM.⁽¹⁶⁾ Como se puede apreciar, los valores de resistencia a la meticilina en la comunidad varían, son diferentes en cada región; pero todos los autores consultados coinciden en que este es un problema en ascenso y una preocupación para toda la comunidad médica.

Las diferentes expresiones fenotípicas de la resistencia MLSb, se pueden identificar en el laboratorio mediante dos métodos: difusión con discos de eritromicina y clindamicina realizando el denominado D-test, y por dilución en caldo, al utilizar una combinación de ambos antimicrobianos. En este estudio se utilizó la primera variante de identificación por ser la más factible y económica. Con respecto a los aislados de SARM-AC hubo un predominio del fenotipo MSb, pero es válido señalar que la detección de por cientos de resistencia inducida a clindamicina en este estudio ha superado el punto de corte de 10% (41,4%), considerado como tope razonable para el uso de clindamicina en el tratamiento empírico producidas por SARM.⁽¹⁷⁾

Un estudio desarrollado en Perú refiere datos que concuerdan con los de la presente investigación porque citan un 53,9% de SASM y 46,1% de SARM. Pero no coincide cuando analizan la resistencia a la meticilina y los fenotipos MLSb porque en cepas sensibles refieren resistencia más alta a eritromicina (22,2%) y en los aislados resistentes expresan mayor resistencia a clindamicina (92,5%).⁽¹⁸⁾

Tampoco concuerda la investigación realizada en Nepal, que refieren un 76,4% de iMLSb en cepas SARM y un 4,2% en SASM. En cambio, en un estudio de 10 años realizado en los Estados Unidos, se concluye que los SASM presentan una mayor resistencia a clindamicina que los SARM-AC, resultados que coinciden con los del presente estudio.^(19,20)

Es opinión de los autores que el predominio de los aislados sensibles a meticilina, con fenotipo inducible a clindamicina, no representa un problema al ser discutido su valor clínico, pues la opción terapéutica en estos pacientes son los β -lactámicos, aunque tienen mayor prioridad en el tratamiento las medidas locales, como el drenaje, la limpieza de la infección y el uso de antibióticos tópicos.

La elevada frecuencia de infecciones por SARM-AH es un hecho que llama la atención a la comunidad médica por su relevancia clínica y epidemiológica, pero no es nada novedoso; se describe, por varios autores en diferentes países y regiones, la presencia de cepas meticilinoresistentes que van en ascenso cada día: 67% en Paraguay, en Perú 46,1%, 54% en los Estados Unidos y 61,3% en Egipto.^(10,18,20,21)

Se citan cifras más bajas de SARM-AH: en Uruguay, un 47% de SARM y un 53% de SASM,⁽⁹⁾; en Sudán un 45% de SARM y un 55% de SASM⁽²²⁾ y en España existe una tendencia a la disminución de la resistencia a la meticilina de un 26,4% a un 22,4%.⁽²³⁾

Es criterio de los autores que esta discrepancia en la prevalencia de SARM-AH entre diferentes regiones y países enfatiza la importancia de desarrollar datos locales sobre la resistencia a los antimicrobianos para que sirvan de guía en el tratamiento empírico y los programas de vigilancia, por lo que se deben implementar medidas para contener su diseminación.

Elevadas frecuencias del fenotipo iMLSb, tanto en cepas SARM como SASM intrahospitalarias, con mayor frecuencia en la primera, ha sido descrito por varios autores: Silvagni⁽¹⁰⁾ con 81% y Assefa,

que en una revisión sistemática señala a varios países como India (41,3%), Nepal (39,7%), Jordania (76,7%) y Japón (91%).⁽²⁴⁾

Otros investigadores citan resultados diferentes a los del presente estudio: uno informa en cepas SARM-AH el fenotipo constitutivo como el más frecuente (21%) seguido del fenotipo S (17%), y en cepas SASM, el 45% fueron sensibles, tanto a eritromicina como clindamicina (S) y solo informan un 5% de resistencia inducible.⁽⁹⁾

En Egipto obtienen 51,9% de resistencia constitutiva y 18,5 de inducible y no obtienen fenotipo MS en cepas SARM-AH; estos autores citan que en cepas sensibles obtienen el mismo valor, tanto para el fenotipo inducible como constitutivo (17,6%), pero predomina el fenotipo sensible con un 70,6%.⁽²¹⁾

Es opinión de los autores que estas variaciones pueden deberse a la diferencia en las políticas de antibióticos en las diferentes regiones y a las tasas de consumo de macrólidos y lincosamidas en los hospitales. Agravada la situación por la consecuencia del uso excesivo de los macrólidos durante la pandemia de la COVID-19 pudiera explicar la emergencia de los mecanismos responsables de la resistencia a estas drogas.

El fenómeno de la resistencia en este microorganismo dificulta aún más el reto terapéutico, por lo tanto, vigilar el comportamiento de la susceptibilidad a clindamicina realizando el D-test resulta imprescindible para mantener este antimicrobiano dentro de las pautas de tratamiento empírico de las infecciones de piel y partes blandas.

CONCLUSIONES

Existe un predominio en la comunidad de aislados de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina, en cambio, en los hospitales estudiados es un hecho la presencia de SARM. El fenotipo de resistencia inducible a clindamicina predomina tanto en los aislados comunitarios sensibles como en los hospitalarios, tanto SASM como SARM. La alta prevalencia de resistencia a la meticilina y a clindamicina plantea un desafío significativo para el tratamiento y subraya la necesidad de una estrecha vigilancia y de la adopción de estrategias adecuadas para contener su diseminación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lugo AJ, Housen HA, Zerpa H. Infecciones de piel y partes blandas en pacientes del servicio de traumatología. Conecta Libertad [Internet]. 2020 [citado 9 feb 2024]; 4(3):1-14. Disponible en: <https://revistaitsl.itslibertad.edu.ec/index.php/ITSL/article/view/136>
2. Conde M, Patiño H. Protocolo de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas. Alcazar: Sescam [Internet]. 2016. [citado 9 feb 2024]:e5. Disponible en:

https://www.serviciofarmaciamanhacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/infecciones/2015/protocolo%20ippb_nov_2016.pdf

3. Stagnaro JP, Lisarrague S, Bernstein JC, Schell C, Fortunato E, Santolin C, et al. Características clínicas y microbiológicas de infecciones de piel y partes blandas en pacientes pediátricos de dos hospitales de Buenos Aires. *Actual Sida Infectol* [Internet]. 2022 [citado 23 ene 2024];

30(108):10-19. Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/109>
<https://doi.org/10.52226/revista.v30i108.109>

4. Poggi M. Tratamiento de las infecciones hospitalarias por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. *Salud Mil* [Internet]. 2022 [citado 9 feb 2024]; 41(2):e401. Disponible en:

<https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/318>

5. Radax JF. La farmacorresistencia microbiana: una nueva perspectiva. *Odontología Activa Revista Científica* [Internet]. 2019 [citado 9 feb 2024]; 4(3): 27-34. Disponible en:

<https://oactiva.ucacue.edu.ec/index.php/oactiva/article/download/396/530>

6. Torres PR, Ruíz C, Pérez LA, Hernández ME. Resistencia genética del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: una revisión. *Rev Navar Medica* [Internet]. 2020 [citado 9 feb 2024]; 6(2):

26–35. Disponible en: <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v6n2a3>

7. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018 [citado 9 feb 2024];

31(4):e00020-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209034/>

8. Samudio GC, Volkart KE, Marín MR, Gómez GE. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* de la Comunidad. Estudio de sensibilidad y tendencias en población pediátrica. Años 2015 a 2020. *Rev. Inst. Med. Trop.* [Internet]. 2023 [citado 23 ene 2024]; 18(1): 21-29. Disponible en:

http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962023000100021&lng=en
<https://doi.org/10.18004/imt/2023.18.1.4>

9. Pardo L, Machado V, Cuello D, Aguerrebere P, Seija V, Braga Vet al. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and their associated genotypes in *Staphylococcus aureus* isolates from a tertiary level public hospital of Uruguay. *Rev. argent. microbiol.* [Internet]. 2020 [citado 24 ene 2024]; 52(3): 81-90. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412020000300081&lng=es

10. Silvagni M, Guillén R, Rodríguez F, Espínola C, Grau L, Velázquez G. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de pacientes pediátricos en Paraguay. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2019 [citado 24 ene 2024]; 36(4):455-460. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000400455&lng=es

11. Lade H, Joo HS, Kim JS. Molecular Basis of Non- β -Lactam antibiotics Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Ago [citado 24 ene 2024]; 11: 1378. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36290036/>
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S31. Pensilvania, Estados Unidos: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
13. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. [Internet]. [citado 21 may 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/376776>
14. Rodríguez Au, Ramos Y, Hernández G, Hurtado L, Mora Rz, Llerena C. Infecciones severas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Siete casos atendidos en un hospital pediátrico de La Habana (Cuba). *Hig. Sanid. Ambient.* [Internet]. 2021 [citado 6 mar 2024]; 21(3): 2037-2043. Disponible en: [https://saludpublica.ugr.es/sites/dpto/spublica/public/inline-files/Hig._Sanid._Ambient.21.\(3\).2037-2043.\(2021\).pdf](https://saludpublica.ugr.es/sites/dpto/spublica/public/inline-files/Hig._Sanid._Ambient.21.(3).2037-2043.(2021).pdf)
15. Bartolomé J, Solves V. Aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y sensible a ciprofloxacino en infecciones osteoarticulares, de piel y tejidos blandos. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2020 [citado 6 mar 2024]; 33(2): 143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111237/>
16. Choappa MC, Vargas AO, Schaper RH. Brote familiar de piodermitis por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad. *CES Med.* [Internet]. 2021 [citado 6 mar 2024]; 35(2): 126-134. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052021000200126&lng=en
<https://doi.org/10.21615/cesmedicina.6085>
17. Mensa J, Gatell JM, García JE, Letang E, López E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2018. 28.a ed. Barcelona: Editorial Antares; feb. 2018.
18. Cabrejos L, Vives C, Inga J, Astocondor L, Hinostraza N, García C. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad en un hospital de tercer nivel en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* [Internet]. 2021 [citado 6 mar 2024]; 38(2): 313-7. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6867>
19. Timsina R, Shrestha U, Singh A, Timalina B. Inducible clindamycin resistance and *erm* genes in *Staphylococcus aureus* in school children in Kathmandu, Nepal. *Future Science OA* [Internet]. 2020 [citado 6 mar 2024]; 7(1): FSO361. Disponible en: <https://www.future-science.com/doi/pdf/10.2144/fsoa-2020-0092>
20. Vicetti CP, Mejias A, Leber A, Sanchez PJ. A decade of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*: A single center experience. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 [citado 6 mar

2024]; 14(2):e0212029. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212029>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0212029>

21. Kishk RM, Anani MM, Nemr NA, Soliman NM, Fouad MM (2020) Inducible clindamycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Suez Canal University Hospital, Ismailia, Egypt. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2020 Nov [citado 10 mar 2024]; 14(11):1281–1287.

Disponible en: <https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/33296341/2399>

22. Abdalla AE, Kabashi AB, Elobaid ME, Haj Hamed NM, Modawyi WA, Alameen AM, et al. Methicillin and inducible clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from postoperative wound samples. *J Pure Appl Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 10 mar 2024]; 13(3): 1605-1609.

Disponible en: <https://microbiologyjournal.org/methicillin-and-inducible-clindamycin-resistant-staphylococcus-aureus-isolated-from-postoperative-wound-samples/>

23. El Mammery A, Ramírez E, Cañada JE, Cercenado E, Villar L, Casquero V, et al. An increase in erythromycin resistance in methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* from blood correlates with the use of macrolide/ lincosamide/streptogramin antibiotics. *EARS-Net Spain (2004–2020)*. *Front. Microbiol* [Internet]. 2023 [citado 10 mar 2024]; 14:1220286. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10562549/>

24. Assefa M. Inducible clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Africa: a systematic review. *International Journal of Microbiology* [Internet]. 2022 [citado 10 Mar 2024]; 2022 (1):

1835603. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2022/1835603/>

Declaración de conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

ACHM: Conceptualización

ACHM, MGM, MCAG: Curación de datos

ACHM, MGM, MCAG: Análisis formal

ACHM, MCAG: Metodología

ACHM, MGM, MCAG, TAOCH: Planificación de recursos

ACHM, MGM, MCAG: Supervisión

ACHM, MGM, MCAG, YDS: Redacción del borrador original

ACHM, MGM, MCAG, YDS, TAOCH: Redacción-revisión

