



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
 NÚCLEO BOLÍVAR
 ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
 "Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
 COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TGM2024-24

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. ELBA ARACELIS PADRÓN Prof. MARISOL SANDOVAL y Prof. CARLOS RENDON, Reunidos en: el Salón de reuniones del Dpto de Microbiología y Parasitología.
 a la hora: 2 p.m.

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN *Staphylococcus* spp. DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. CHURYP. CIUDAD BOLÍVAR, MAYO-OCTUBRE 2023

Del Bachiller RAMÍREZ SANTACRUZ DAYMAR BRIGGIT C.I.: 27656296, como requisito parcial para optar al Título de Licenciatura en Bioanálisis en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	X
-----------	----------	-----------------------------	------------------------------	---

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 28 días del mes de febrero de 2024

medicina
 Prof. ELBA ARACELIS PADRÓN
 Miembro Tutor

M. Sandoval
 Prof. MARISOL SANDOVAL
 Miembro Principal

C. Rendón
 Prof. CARLOS RENDON
 Miembro Principal

I. Amador
 Prof. IVÁN AMADOR RODRIGUEZ
 Coordinador comisión Trabajos de Grado





UNIVERSIDAD DE ORIENTE
 NÚCLEO BOLÍVAR
 ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
 "Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
 COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TGM2024-24

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. ELBA ARACELIS PADRÓN Prof. MARISOL SANDOVAL y Prof. CARLOS RENDON, Reunidos en: el Salon de reuniones del Depto. de Microbiología y Parasitología, a la hora: 2 p.m.

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN *Staphylococcus* spp. DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. CHURYP. CIUDAD BOLÍVAR, MAYO-OCTUBRE 2023

Del Bachiller MAESTRE SALAZAR MARIANNYS ALESSANDRA C.I.: 26330900, como requisito parcial para optar al Título de Licenciatura en Bioanálisis en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	X
-----------	----------	-----------------------------	------------------------------	---

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 28 días del mes de febrero de 2024

Prof. ELBA ARACELIS PADRÓN
 Miembro Tutor

Prof. MARISOL SANDOVAL
 Miembro Principal

Prof. CARLOS RENDON
 Miembro Principal

Prof. IVÁN AMAYA RODRIGUEZ
 Coordinador comisión Trabajos de Grado





UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

**FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y SUSCEPTIBILIDAD
ANTIMICROBIANA EN *Staphylococcus* spp. DE PACIENTES EN
HEMODIÁLISIS. CHURYP. CIUDAD BOLÍVAR, MAYO-OCTUBRE 2023**

Tutora:

Dra. Elba Aracelis Padrón

Trabajo de grado presentado por:

Br. Maestre Salazar, Mariannys Alessandra

C.I. 26.330.900

Coasesor:

Lcdo. Daniel Caraballo

Br. Ramírez Santacruz, Daymar Briggit

C.I. 27.656.296

Como requisito parcial para obtener el título de licenciatura en Bioanálisis

Ciudad Bolívar, Enero del 2023

ÍNDICE

ÍNDICE.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	vi
RESUMEN	x
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos	12
METODOLOGÍA.....	13
Diseño de la investigación.....	13
Universo.....	13
Muestra	13
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión	14
Procedimiento	14
Materiales y Equipos	15
Métodos	15
Análisis de resultados y tabulaciones	18
RESULTADOS	19
Tabla 1a	21
Tabla 1b	22
Tabla 2a	23
Tabla 2b	24
Tabla 3a	25
Tabla 3b	26
Tabla 4	27

DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
APÉNDICES	43
Apéndice A	44
Apéndice B	45

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por siempre ser mi apoyo y sustento, por guiarme en mi vida y acompañarme en momentos de tristeza, angustia y armonía, por proveer en mí y poner siempre ángeles en mi camino ¡infinitas gracias Dios por tanto!

Papá, siempre me apoyas incondicionalmente; Mamá, eres mi mejor amiga; hermanas Dayana y Daisy, siempre están para mí ¡gracias por impulsarme a perseguir mis metas y siempre aspirar más! los amo. Gracias amados abuelos; Zoraida, por orar por mí en todo momento; María, por estar orgullosa de mí; abuelo Blanco, por su hermoso cariño que siempre me acompaña, y gracias familia por ayudarme incondicionalmente con todo lo que necesité, sin ustedes el camino hubiese costado más, los amo.

Gracias a mi compañera de tesis Mariannys Maestre, por estar desde el día uno en la universidad conmigo logrando cumplir nuestra promesa de terminar juntas, por compartir sus guías y entendimiento. Estoy muy feliz por crecer en la vida y de forma profesional con una compañera y amiga incondicional como tú, estoy muy orgullosa de ti. Gracias por tu paciencia y dedicación para el desarrollo de esta tesis sé que llegaremos lejos, siempre estás en mi corazón.

Agradezco mis amigas y hermanas de vida Leoriana Flores y Ana Fernández, por ser mis compañeras y apoyo en la carrera. Con ustedes viví los mejores momentos, desde los más estresantes y tristes, hasta los más felices, atesoro cada traspasado estudiando y cada risa compartida, las amo. Gracias Osnier, mi mejor amigo y hermano, por estar siempre para mí, por escucharme, aconsejarme y hacer mi vida plenamente feliz, por creer en mis capacidades e incentivarme a ser mejor cada día.

Agradezco a personas invaluable, Iván Añanguren, José Sotillo, Yennifer Jaramillo y Luisiana Muñoz, por estar para mí y alentarme cada día a dar lo mejor. Gracias Carlos Leal y María Laura Rivero, mis compañeros de pasantías con los que aprendí y viví esa nueva experiencia. Gracias compañeras de residencia, Génesis García, Kariled Hernández y Gabriela Palma, juntas nos apoyamos a lo largo de nuestras carreras.

Agradezco a los laboratorios que me abrieron sus puertas para aprender y a las licenciadas Anelisse Medina y Norwis Basanta que me guiaron en mi práctica profesional. Gracias a nuestra tutora, Dra. Aracelis Padrón, por apoyarnos en este proyecto y servirnos de inspiración para seguir formándonos, y a nuestro coasesor Lcdo. Daniel Caraballo por brindarnos su ayuda y tiempo para poder lograr este proyecto.

Finalmente, gracias a todas las personas que me ayudaron para la culminación de este proyecto y carrera universitaria, sin ustedes no lo hubiese logrado ¡infinitas gracias!

Daymar Ramírez

AGRADECIMIENTOS

Agradezco compartir la alegría de concluir este proyecto cerca de mis seres más queridos, llegar hasta este punto solo fue posible gracias a su cariño, comprensión y apoyo, por ello, doy gracias a Dios por darnos la fortaleza para vivir esta experiencia y poner en mi camino a personas maravillosas como Nathalia Brito y Wilmary Sotillo, mis queridas amigas que siempre han estado para brindarme su más sincera amistad, estarán eternamente en mi corazón.

De igual modo, coincidir con mis queridas roomies Génesis García, Kariled Hernández y Gabriela Palma me permitió vivir una bonita experiencia universitaria al lado de unas amigas increíbles que me enseñaron el valor de tomar un respiro en momentos de estrés, gracias por formar parte de este camino.

A mis amigos, José Sotillo, Luis Carreño, Iván Añanguren y Bianca Alfonzo, cada uno a su manera fue de gran ayuda para impulsarme durante estos años, por eso anhelo seguir contando con su amistad y les deseo mucha paz, prosperidad y éxitos en todo lo que se propongan.

A mis amistades más preciadas, Leoriana Flores y Ana Isabel Fernández, me llena de alegría y satisfacción saber que logramos llegar hasta este punto juntas, puedo ver que las noches de desvelo, lágrimas y risas valieron totalmente la pena, las quiero con todo mi corazón y agradezco todo su apoyo, fueron incondicionales para no rendirme.

A mi querida Marce, que es mi compañera de tesis y amiga incondicional, no me pudo tocar una mejor amiga que me acompañase durante estos 8 años, gracias por vivir conmigo, estar para mí y crecer juntas, estaré siempre orgullosa de ti. Querida

Day, cumplimos la promesa que nos hicimos en un primer semestre del 2016 de realizar este proyecto juntas ¡Lo logramos!

Gracias a la Universidad de Oriente y a los Laboratorios Chilemex, EDLab, ROHI y BioNova, por abrirme las puertas de sus institutos y permitirme aprender todo lo que hoy en día me vuelve una profesional. De igual manera, agradezco las enseñanzas de las Bioanalistas Annelisse Medina y Joanna Pinto Tang, quienes son mis modelos a seguir, gracias por darme la oportunidad de enseñarme que siempre se puede aprender un poco más.

Gracias a nuestros tutores, Dra. Aracelis Padrón y Lcdo. Daniel Caraballo, por guiarnos durante la realización de este proyecto y darnos las herramientas necesarias para lograr ejecutarlo.

Finalmente, gracias amada familia por apoyarme e impulsarme constantemente a continuar mis estudios, en especial a ti, querida mami, gracias por esforzarte incansablemente para que pudiese llegar hasta este momento y por enseñarme el valor de la dedicación, si a alguien le corresponde el mérito de este logro, es a ti, te lo agradezco con todo mi corazón.

Mariannys Maestre

**FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y SUSCEPTIBILIDAD
ANTIMICROBIANA EN *Staphylococcus* spp. DE PACIENTES EN
HEMODIÁLISIS. CHURYP. CIUDAD BOLÍVAR, MAYO-OCTUBRE 2023
Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Ciencias de la Salud
Maestre, Mariannys; Ramírez, Daymar**

RESUMEN

La biopelícula producida por *Staphylococcus* spp. es una microcomunidad protegida por una matriz extracelular autoproducida que se encuentra fuertemente adherida a tejidos e implantes médicos, lo cual permite el desarrollo de afecciones como bacteremias y endocarditis que suelen afectar a pacientes de alto riesgo como aquellos en hemodiálisis, por ello, se evaluó la formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis. A través de un estudio descriptivo, de corte transversal y de campo se estudiaron 50 cepas de *Staphylococcus* spp. aislados de pacientes en hemodiálisis que cumplieron con los criterios de inclusión. Se demostró que (n= 48) 96,00% de las cepas formaron biopelículas con predominio en la categoría de “fuertes productores”. Referente a la susceptibilidad antimicrobiana se obtuvo que el (n= 50) 100,00% de las cepas presentaron sensibilidad a Linezolid. Al relacionar la formación de biopelículas con este parámetro se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la resistencia a la Levofloxacina (p= 0,02889) y Ofloxacina (p= 0,002609) con la formación de biopelículas en *S. aureus* y *S. epidermidis*, respectivamente. Se observó que (n= 47) 71,21% de las cepas presentaron mecanismos de resistencia, siendo las cepas MRSA con (n= 28) 42,42% las más frecuentes. Las cepas de *Staphylococcus* spp. aisladas de pacientes en hemodiálisis demostraron gran capacidad para formar biopelículas, además, se evidenció que Linezolid y Gentamicina fueron los antibióticos más eficientes. Referente a la relación entre formación de biopelículas y resistencia a antimicrobianos, las quinolonas demostraron poca efectividad en las cepas formadoras de biopelículas.

Palabras clave: Biopelícula, *Staphylococcus* spp, hemodiálisis, susceptibilidad antimicrobiana

INTRODUCCIÓN

Las bacterias son microorganismos procariotas que se encuentran en la naturaleza de forma planctónica (libre flotación) o incorporadas a una microcolonia denominada biopelícula. Esta estructura se forma cuando las bacterias planctónicas se adhieren a una superficie y elaboran señales químicas para la diferenciación y formación de estructuras protectoras. Se postula que el 99% de las bacterias existen en forma de biopelícula, y tan sólo el 1% vive en estado planctónico (1).

Las biopelículas son ecosistemas microbianos (monoespecie o multiespecie) que se encuentran adheridos de forma estable a superficies bióticas o abióticas, y protegidos por una matriz extracelular autoproducida. Al formarse permite que las bacterias crezcan en un entorno protegido, donde podrán sobrevivir a ambientes hostiles y dispersarse hacia entornos más favorables (2). La formación de biopelículas no parece estar restringida a determinados microorganismos y se considera que, bajo condiciones adecuadas, todos los microbios pueden formar biopelículas (3).

El Dr. John William Costerton (padre de la biofilmología) en 1985 propuso que muchas de las infecciones crónicas podrían ser causadas por microorganismos que estuvieran creciendo en forma de biopelículas, y que, por esta característica, los pacientes no respondían a los tratamientos antimicrobianos convencionales (4). Desde entonces, la biopelícula se ha vuelto de gran interés dentro de la comunidad médica, ya que incrementa la disponibilidad de nutrientes, facilita el aprovechamiento de agua e intercambio genético y ofrece protección ante la acción de agentes adversos como; desinfectantes, antisépticos y antimicrobianos, lo cual asegura la supervivencia a través del tiempo mediante el aumento del crecimiento y desarrollo de la población bacteriana (5).

La formación de la biopelícula ocurre en varias etapas centradas en el ciclo vital e interacciones de la comunidad bacteriana con el medio ambiente. Este proceso es dividido en 4 etapas: adherencia, formación de microcolonias con síntesis de la Matriz de Exopolisacáridos (EPS), maduración y dispersión (1).

La adherencia tiene lugar en las superficies (bióticas o abióticas) y se trata de un proceso que ocurre en dos etapas denominadas: adsorción y adhesión. Durante la adsorción, hay interacciones inespecíficas y reversibles entre las células bacterianas y las superficies, estas interacciones son por fuerzas fisicoquímicas como Van der Waals, gravitacionales, electrostáticas, hidrofóbicas y movimientos brownianos. Seguidamente, se desarrolla una adhesión irreversible y específica, donde se forma una monocapa celular que se encuentra fuertemente sujeta a la superficie (4). Durante la formación de microcolonias las bacterias que conforman la monocapa celular se multiplican y extienden alrededor del sitio de unión, emitiendo señales químicas de comunicación que permiten la activación de mecanismos genéticos para la producción de exopolisacáridos que formarán la matriz protectora de la biopelícula (6).

Posteriormente, en la maduración de la biopelícula, se presentan cambios morfológicos y metabólicos como la multiplicación de las microcolonias, producción de EPS, síntesis de proteínas y liberación de ADN, en conjunto con la formación de canales de agua necesarios para la adquisición de nutrientes del medio exterior, eliminación de productos del metabolismo y transporte de las moléculas del Quorum Sensing (QS). Consecuentemente, la etapa de dispersión ocurre cuando la densidad microbiana en el interior ha aumentado de manera exponencial y los microorganismos en ella han generado cantidades importantes de metabolitos, los cuales ya no pueden ser eliminados a través de los canales de agua. Estos metabolitos inducen el Quorum Sensing, el cual a través de la comunicación célula-célula

promueve la expresión de genes que codifican enzimas con la capacidad de degradar componentes de la matriz extracelular (4).

El Quorum Sensing es una conducta bacteriana que consiste en un tipo de señalización célula-célula dependiente de la densidad poblacional, la cual desencadena cambios en el comportamiento bacteriano cuando la población alcanza una densidad crítica (7). El QS desempeña su papel en la regulación de la diversidad microbiana a través del efecto de toxinas, en otras palabras, las bacterias descomponen células individuales de otros genotipos a través de la liberación de toxinas nocivas (8). Es por ello, que la regulación del QS asegura que existan suficientes bacterias en la comunidad con el mismo genotipo para secretar toxinas o promover productos de crecimiento (9).

Los avances en la microbiología han desarrollado métodos como: el radiomarcaje, la microscopía confocal y el agar Rojo Congo para la investigación de biopelículas; sin embargo, el ensayo de cuantificación en placa de microtitulación es uno de los métodos más eficientes. El proceso consiste en cultivar, colorear y disolver los especímenes en las paredes de los pocillos para microtitulación, con el fin de medir las biopelículas a través de espectrofotometría y, categorizar a los débiles, moderados y fuertes formadores de biopelículas en base a la densidad óptica obtenida (10).

La supervivencia bacteriana se desarrolla a través de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos como el bloqueo del transporte de antibióticos, modificación enzimática del antibiótico, producción de enzimas alternativas, mecanismos activos de bombeo y modificación del sitio de acción del antibiótico. La biopelícula a través de la heterogeneidad poblacional, formación de células persistentes, presencia de matriz, bombas de flujo y QS, propicia un microambiente ideal para la transferencia

horizontal de genes que contribuyen con el desarrollo de mecanismos de resistencia diferentes a los del estado planctónico (11).

La matriz extracelular es una estructura capaz de acumular moléculas antimicrobianas en un 25% de su peso, limitando su difusión en la biopelícula. Por su parte, los microorganismos de crecimiento lento conducen a la tolerancia o persistencia, ya que, al culminarse el efecto antibiótico en la población de bacterias sésiles, las células persistentes inducen nuevamente el crecimiento bacteriano, pudiendo manifestar resistencia a múltiples antibióticos (12). De igual forma, el Quorum Sensing desempeña un papel importante al regular las bombas de salida de medicamentos y la formación de la biopelícula. Evidentemente, el aumento de la resistencia bacteriana asociada a la formación de biopelículas ha agravado la dificultad en la prevención y tratamiento de enfermedades (13).

De acuerdo con la literatura, se estima que el 65% de las infecciones bacterianas se relaciona con la formación de biopelícula. Se observa que los principales susceptibles de este tipo de infecciones son los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) cuyo riesgo de infección se asocia con su inmunocompromiso y exposición a microorganismos oportunistas (14); de igual manera, el paciente en hemodiálisis se encuentra en riesgo de contraer infecciones favorecidas por la necesidad de un acceso vascular, intervalos de circulación extracorpórea y comorbilidades asociadas (15).

En el área de hemodiálisis el empleo de catéteres tunelizados y fístulas autólogas permiten la realización de una diálisis eficaz, sin embargo, el uso de catéteres está asociado a una mayor comorbilidad y mortalidad del paciente, siendo las infecciones bacterianas una de las causas más importantes (16). El catéter está diseñado para tener larga durabilidad, sin embargo, su uso suele provocar la aparición de complicaciones de origen infeccioso local como la infección del orificio de salida

y tunelitis; o infeccioso sistémico como la Bacteriemia Relacionada con el Catéter (BRC), una de las principales causas de morbilidad, hospitalización y mortalidad entre los pacientes en hemodiálisis (17).

Los componentes más importantes en el estudio de infecciones sanguíneas nosocomiales como BRC son el hemocultivo y cultivo de punta de catéter. De este modo, el diagnóstico se establece cuando el hemocultivo transcatéter es positivo y el periférico negativo; sin embargo, cuando el hemocultivo periférico es positivo y el transcatéter negativo, o ambos son positivos, se debe diferenciar entre septicemia, colonización o una verdadera infección por catéter. En base a ello se define la interpretación de hemocultivos como infección posible, cuando sólo el hemocultivo periférico fuera positivo; probable cuando el hemocultivo transcatéter o ambos fueron positivos; y definitiva a la presencia de una punta de catéter positiva (18).

Staphylococcus spp. son considerados los principales agentes etiológicos en las bacteriemias, ya que, se informan en el 75 % de los episodios que se producen en pacientes con catéter venoso central y en el 25 % de los pacientes con fístula arteriovenosa (19). Estos gérmenes son cocos Gram positivos que forman parte de la microbiota de piel y mucosas, siendo las especies asociadas con enfermedad en el ser humano: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, y *S. saprophyticus* (20).

Este género bacteriano suele ser responsable de patologías como: infecciones a nivel de la epidermis (forúnculos, celulitis e impétigo), neumonía, bacteriemias, mastitis, osteomielitis, endocarditis y meningitis. Durante el análisis de tejidos e implantes afectados por este microorganismo se ha encontrado que dicha colonización se relaciona con la formación de biopelículas, en donde las bacterias se encuentran protegidas de la acción de anticuerpos, células fagocíticas y antimicrobianos (6).

Dentro de este orden de ideas, la resistencia antimicrobiana que presenta el género *Staphylococcus* a β -lactámicos como las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, se basa en la producción de enzimas β -lactamasas. Las penicilinas (oxacilina, meticilina, cloxacilina) resistentes a penicilinasas poseen una estructura molecular que las protege frente a la acción de las β -lactamasas. Por lo que el mecanismo de resistencia a la meticilina se basa en la síntesis de una nueva PBP (PBP2a o PBP2') que bloquea la llegada del antibiótico a su sitio blanco, lo cual se evidencia como un patrón fenotípico de resistencia que identifica a las cepas como *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina (MRSA) (19).

La prevalencia de la resistencia a la meticilina entre los estafilococos es un problema creciente, se considera que la clindamicina es un fármaco alternativo para abordar este problema, sin embargo, la resistencia a los macrólidos suele ser causada por una modificación ribosómica, metilasas codificadas por genes o por la salida activa del antimicrobiano mediante una bomba dependiente de ATP. Las metilasas confieren resistencia inducible (iMLSB) o constitutiva (cMLSB) a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tipo B (resistencia MLSB), mientras que el mecanismo de flujo afecta únicamente a macrólidos y estreptograminas tipo B. Otros mecanismos de resistencia a macrólidos más raros incluyen mutaciones ribosómicas e inactivación de antibióticos por hidrolasas o fosfotransferasas específicas (21).

Existe un creciente interés por la formación de biopelículas y su asociación con la susceptibilidad antimicrobiana de patógenos capaces de adherirse a dispositivos como prótesis, válvulas cardíacas, marcapasos, uniones plásticas y dispositivos intravenosos. En la práctica clínica el uso de implantes biomédicos es cada vez mayor, simultáneamente, la tasa de infecciones asociadas a biomateriales se incrementa debido al aumento de la edad y las comorbilidades de los pacientes que reciben dichos implantes. Por estas razones resulta alarmante que la mayoría de las

biopelículas formadas por *Staphylococcus* spp. requieren mayor concentración de antimicrobianos para lograr la inhibición del crecimiento (22).

En Nigeria, se determinó la formación de biopelículas e incidencia de *Staphylococcus aureus* en pacientes con infecciones en diferentes tipos de heridas, tras estudiar un total de 150 ejemplares, se evidenció que el 10,3% de los aislamientos fue asociado con la formación de biopelículas (23).

En Turquía, se analizó la formación de biopelículas *in vitro* y su correlación con el patrón de resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *S. aureus*, donde se detectaron productores de biopelícula en el 92,1 % de las muestras de *S. aureus* Meticilino Resistentes (MRSA) y en el 72,4 % de las muestras de *S. aureus* Meticilina Sensibles (MSSA). Una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a la meticilina y la formación de biopelículas en aislados de *S. aureus* (24).

En Hungría. Se investigó la correlación entre la formación de biopelículas y la resistencia a antimicrobianos en aislados de *S. aureus*, se encontraron diferencias significativas entre los aislados de MSSA y MRSA con respecto a los niveles de susceptibilidad a los antibióticos de uso común. En la detección de biopelículas a través del ensayo de adherencia en tubo se obtuvo que el 37 % de MSSA y el 39 % de MRSA aislados fueron positivos, mientras que, durante el uso de placas, el 41 % de MSSA y el 44% de MRSA fueron positivos. Aunque no se encontraron asociaciones entre la resistencia a la meticilina y la producción de biopelículas si se pudo asociar la resistencia a la eritromicina, clindamicina y rifampicina con la positividad de la biopelícula (25).

En México, se determinó la distribución de genes de adhesión y regulación de biopelículas en *S. aureus*, tras analizar 106 aislados obtenidos de muestras sólidas y líquidas recuperadas de un hospital, se observó que el 83% de las cepas MRSA

formaron biopelícula en comparación con el 37% de las cepas MSSA, de igual forma, se determinó que la formación de biopelículas está asociada de manera significativa a cepas de MRSA. Se ha documentado que la resistencia a antibióticos betalactámicos parece ser relevante en el fenotipo de la biopelícula (26).

En Paraguay, se evaluó la capacidad formadora de biopelículas en cepas de *S. aureus* Meticilina Resistentes que infectaron a niños, durante el proyecto fueron estudiadas 10 cepas que se clasificaron al 100% como moderados formadores de biopelícula. Considerando, que las cepas fuertes formadoras de biopelículas serían más persistentes es importante tener en cuenta que, si bien la formación de biopelícula de las cepas analizadas es moderada, la misma puede intensificarse en respuesta a distintos estímulos presentes en el medio ambiente (27).

En México, fue estudiada la resistencia a la Meticilina y producción de biopelículas en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Estafilococos Coagulasa Negativo* (SCN). Se observó que todas las cepas formaron biopelícula y, en las cepas de *S. aureus* 9 fueron resistentes a la Meticilina y 2 fueron sensibles, en comparación con las 8 cepas de SCN que fueron resistentes y 4 fueron sensibles (28).

En Perú, se estudió la relación entre la resistencia antimicrobiana y formación de biopelícula en 325 cepas de *S. aureus* procedentes de muestras de pacientes hospitalizados, se detectaron productores de biopelículas en el 94.8% (308) de los aislados, siendo categorizados como formadores de biopelícula: débil 20%, moderado 43.1% y fuerte 31.7%. En lo que respecta a la resistencia antimicrobiana se presenta mayor resistencia a macrólidos (73.8%), aminoglucósidos (67.1%), lincosamidas (65.2%), y quinolonas (60%), mientras que las tetraciclinas (4.9%) y sulfonamidas (28.6%) poseen menor resistencia (29).

En Ecuador, se estudió la formación de biopelículas en aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, durante el proyecto se analizaron 99 cepas provenientes de tres hospitales de tercer nivel en Quito y el Puyo. Con la prueba de Agar Rojo Congo (ARC) se identificaron 29 cepas productoras de biopelícula en base a su capacidad de ennegrecer el medio, donde: 3 fueron considerados débiles, 16 moderados y 10 fuertes formadores de biopelículas (30).

En Venezuela, en la Universidad del Zulia se estudiaron 50 cepas para evaluar la producción de enterotoxina y biopelículas en aislamientos clínicos de *S. aureus* resistentes a Meticilina, a través de la técnica de producción de biopelícula mediante Agar Rojo Congo (ARC) y el método en microplacas de cultivos celulares (TCP). Se informa que la producción de enterotoxina se observó en 9 cepas (18%) y la producción de biopelículas se constató en 30% y 98% de las cepas por los métodos de ARC y TCP, respectivamente; sólo en 15 cepas (30%) se observó correlación de ambos ensayos, demostrándose que el TCP es más eficaz para detectar la producción de biopelículas en *S. aureus* (31).

En la Universidad de Carabobo se planteó investigar la capacidad de formación de biopelículas en 141 aislados de *S. aureus* según la susceptibilidad antimicrobiana y la procedencia clínica. Se obtuvo que el 92% de la población fue capaz de formar biopelículas, donde, las cepas de procedencia infecciosa mostraron una inclinación a ser moderadamente formadoras (28%) y las de portadores asintomáticos expresaron una tendencia a ser débilmente formadora (27%). Aunque no existe asociación entre susceptibilidad antimicrobiana y procedencia clínica con la capacidad de formación de biopelículas, si existe asociación entre el grado de formación de biopelícula con respecto a la procedencia clínica (32).

La alta capacidad de formación de biopelícula registrada en aislados clínicos de *Staphylococcus* spp. evidencia el riesgo potencial que representan dichas cepas dentro

y fuera de ambientes hospitalarios. Dada la importancia de las biopelículas en el desarrollo de infecciones crónicas es relevante acrecentar la investigación relacionada con la formación de biopelículas y su respuesta a los antibióticos como un paso crucial para mejorar la elección de la terapia antimicrobiana. Por todo lo antes descrito, los objetivos de esta investigación estarán dedicados a evaluar la formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Mayo-Octubre 2023.

JUSTIFICACIÓN

Los microorganismos capaces de formar biopelículas pueden adherirse de forma irreversible a tejidos humanos e implantes médicos, lo cual contribuye con la morbilidad y mortalidad asociada a las infecciones relacionadas con catéteres venosos utilizados en pacientes en hemodiálisis. Es por ello, que la mejoría de las condiciones higiénicas en la inserción de los catéteres, el tratamiento regular del orificio de salida junto con el estudio oportuno del catéter resulta vital para disminuir el riesgo de infección (34).

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos son fenómenos caracterizados por la persistencia de los gérmenes al efecto del antibiótico, por ende, la estrategia para limitar sus efectos debe incluir la educación de los pacientes y personal sanitario sobre el uso adecuado de los antimicrobianos, el uso de prácticas eficaces para prevenir la transmisión de microorganismos, la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos y el desarrollo de estudios que puedan potenciar la utilización de los antibióticos (35).

Las biopelículas son ecosistemas microbianos poco explorados en Venezuela, por este motivo resulta significativo contribuir con nuevas investigaciones que mejoren la respuesta terapéutica dirigida a los diferentes especímenes formadores de biopelículas. De igual forma, dada la alta virulencia del género *Staphylococcus* y, el alto riesgo de colonización que presentan los pacientes en hemodiálisis es una prioridad desarrollar nuevos estudios orientados a descifrar el comportamiento de los gérmenes formadores de biopelícula y su susceptibilidad antimicrobiana, con el fin de comprender las ventajas que ofrece esta estructura y proporcionar nuevos datos que permitan resoluciones eficientes para las infecciones que afectan a los pacientes en hemodiálisis.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis.

Objetivos específicos

1. Categorizar la formación de biopelículas a través del método de cuantificación en placas de microtitulación en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis
2. Determinar la susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis
3. Relacionar la formación de biopelículas con la susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis
4. Relacionar la formación de biopelículas con los mecanismos de resistencia presentados en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

La estrategia ejecutada para el desarrollo de este trabajo corresponde al tipo de investigación descriptiva ya que expone el conocimiento de la realidad tal como se presenta en una situación de espacio y de tiempo determinado, se describe el fenómeno sin introducir modificaciones (36). También corresponde a una investigación de corte transversal, el cual hace referencia a todos aquellos fenómenos bajo estudio que se investigan de forma observacional, cuyo análisis de las variables observadas y recolectadas se realiza en un periodo de tiempo límite sobre una población o muestra determinada (37), y de campo ya que los datos se provienen directamente del laboratorio sin manipular o controlar variable alguna (38).

Universo

El universo de esta investigación estuvo representado por todos los cultivos donde se aisló *Staphylococcus* spp. obtenidos de pacientes en hemodiálisis atendidos en la Unidad de Hemodiálisis Julio Criollo Rivas del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez (CHURYYP), y procesados por el Instituto Microbiológico de Diagnóstico Grupo Oriente (Laboratorio IMDIGO) ubicado en el Centro Médico Orinoco en Ciudad Bolívar, durante el periodo Mayo – Octubre 2023.

Muestra

La muestra estuvo representada por 50 cepas de *Staphylococcus* spp. obtenidos de hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis atendidos en la Unidad de Hemodiálisis Julio Criollo Rivas del

CHURYP, y procesados por el Laboratorio IMDIGO, durante el periodo Mayo – Octubre 2023.

Criterios de inclusión

En la presente investigación se contó con la participación de cepas de *Staphylococcus* spp. procedentes de hemocultivos y cultivos de punta de catéter obtenidos de pacientes atendidos en la Unidad de Hemodiálisis Julio Criollo Rivas del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Los pacientes pertenecen a cualquier etnia, sexo y rango de edad.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de otras instituciones y, aquellos en donde se aislaron especímenes bacterianos diferentes al género *Staphylococcus*.

Procedimiento

A través de un formato (Apéndice A), fueron recolectados los datos pertinentes para la identificación de los pacientes, muestras e indicaciones del tratamiento antimicrobiano. Una vez verificada la procedencia de la muestra se estudiaron cepas de *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. La siembra primaria de los aislados e identificación de las especies bacterianas fue realizada por el personal del Laboratorio IMDIGO y los autores de este trabajo de grado.

En las muestras donde se identificó la presencia de *Staphylococcus* spp. se aplicó el método de Kirby-Bauer para el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana

y, para el estudio de la formación de biopelículas fue aplicado el método de cuantificación en placas de microtitulación descrito por Stepanović et al., en el 2007.

Materiales y Equipos

Para llevar a cabo la investigación fue necesario contar con: agar Müller Hinton (MH), agar sangre, estufa bacteriológica, placas de Petri, aplicadores de madera, hisopos estériles, solución salina fisiológica, gasa de algodón, autoclave, densitómetro, lupa, regla, Estándares de Desempeño para Antimicrobianos y Pruebas de Susceptibilidad (CSLI), discos de sensibilidad, gradillas, micropipetas, pocillos para microtitulación, asa bacteriológica, mechero de Bunsen, piseta, recipientes plásticos para descarte, cristal violeta, lector de Elisa, papel absorbente, papel parafilm, agua destilada, caldo soya tripticasa (CST) y metanol.

Métodos

Estudio de susceptibilidad a antimicrobianos por Kirby-Bauer

El inóculo es preparado a partir de 1-5 colonias bacterianas suspendidas en solución salina fisiológica cuya concentración es llevada a 0,5 en escala McFarland. Con un hisopo se aplica la suspensión sobre la superficie de una placa de agar Müeller-Hinton; deslizando el hisopo, rotando tres veces la placa unos 60° cada vez y pasando por la periferia para conseguir una siembra uniforme. Seguidamente, se colocan discos impregnados con antibióticos con pinzas estériles y se procede a incubar las placas a 35°C por 24 horas en atmósfera aeróbica. Finalmente, transcurrido el tiempo de incubación se mide el diámetro de las zonas de completa inhibición con una regla y se interpretan los resultados en base a los criterios establecidos por el CSLI (Clinical & Laboratory Standards Institute) (39).

Siguiendo el esquema de trabajo presentado, la resistencia a la meticilina se determinó mediante el uso de discos de Cefoxitin (Fox) como método de referencia para inferir la resistencia a la Oxacilina, según lo establecido por las guías y normas del CLSI (2023). Para detectar cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B (MLSB), se tomó en cuenta la colocación frente a frente de los discos Clindamicina y Eritromicina para realizar el Dtest, con la finalidad de evidenciar los fenotipos: MLSBc resistencia constitutiva a E y CC y MLSBi resistencia a E y sensible a CC con achatamiento (Dtest positivo) (Gil et al., 2015).

La planificación del esquema antibiótico se realizó en conjunto con el Laboratorio IMDIGO, fueron ensayados los antimicrobianos: Gentamicina (Ge), Sulfametoxazol/Trimetoprim (SXT), Eritromicina (E), Cefoxitin (Fox), Clindamicina (CC), Ciprofloxacina (Cip), Levofloxacina (Lev) y Ofloxacina (Ofx).

Cuantificación de biopelículas en placas de microtitulación según Stepanović et al. 2007

Antes de analizar la producción de biopelículas se deben transferir las cepas del cultivo madre a agar sangre e incubarse a 35-37°C por 24 horas en condiciones aerobias. Seguidamente, se suspendieron de 1-5 colonias del cultivo madre en solución salina fisiológica al 0,45% y se ajustó la turbidez de la suspensión a un estándar 0,5 en escala McFarland.

A continuación, se llenaron por triplicado los pocillos de la placa de microtitulación con 180 µL de caldo soya tripticasa (CST) y se añadió a cada pocillo 20 µL de las suspensiones bacterianas previamente preparadas, por su parte, el control negativo solo contuvo 200 µl de caldo CST. La placa inoculada se cubrió con

papel parafilm y se incubó aeróbicamente durante 24 h a 35-37 °C en condiciones estáticas.

Después de la incubación, el contenido de los pocillos se decantó en un recipiente de descarte. Cada pocillo se lavó tres veces con 300 μ L de solución salina aplicando un pipeteo cuidadoso, sacudiendo las placas con movimientos rápidos para vaciarlas y, finalmente, drenando las placas en forma invertida. Consecutivamente, las bacterias adheridas restantes se fijaron con 150 μ L de metanol durante 20 min, las placas de microtitulación se vaciaron con un movimiento rápido y se secaron durante la noche en posición invertida a temperatura ambiente.

La capa de biopelícula formada en cada pocillo de la placa de microtitulación se coloreó con 150 μ l de cristal violeta durante 15 min a temperatura ambiente. Aunque el cristal violeta tiñe solo las células estafilocócicas y no el material viscoso, su uso es aceptable porque los pasos de lavado anteriores eliminaron todas las células no adheridas, por lo que solo se colorearon las células adherentes en reposo. Seguidamente, la mancha se aspiró con una pipeta y, el exceso de tinción se enjuagó colocando la placa de microtitulación bajo agua corriente del grifo hasta que los lavados estuvieron libres de la mancha.

Cuando la microplaca se secó, el colorante unido a las células se resolubilizó, es decir, las células unidas fueron diluidas con 150 μ l de metanol por pocillo. El metanol se agregó suavemente para luego cubrir la placa de microtitulación con papel parafilm (para minimizar la evaporación), y se dejó a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos sin agitar. La adición de metanol permitió la medición indirecta de bacterias adheridas tanto al fondo como a las paredes de los pocillos.

Para finalizar, la densidad óptica (DO) de cada pocillo teñido con cristal violeta fue medida a 570 nm utilizando un lector de placas de microtitulación. La

interpretación de los resultados obtenidos requirió la definición del valor de corte (DOc) que separa las cepas formadoras de biopelículas de las no productoras de biopelículas en base a tres desviaciones estándar por encima del medio no inoculado (control negativo). El valor medio de la DO de cada cepa se calculó para cada placa de microtitulación por separado y las cepas se clasificaron en función de los valores de DO y la DOc, cuando se obtuvo valores negativos se presentó como cero, mientras que cualquier valor positivo indicó producción de biopelícula.

Densidad óptica	Producción de biopelícula
$DO \leq DOc$	No productor de biopelícula
$DO \leq 2xDOc$	Débil productor de biopelícula
$2xDOc < DO \leq 4xDOc$	Moderado productor de biopelícula
$4xDOc < DO$	Fuerte productor de biopelícula

Tabla. Criterios de Stepanović et al. para la clasificación de productores de biopelículas.

Análisis de resultados y tabulaciones

Se realizaron los análisis haciendo uso del software SPSSv23 y “R” versión 4.3.1. Se elaboraron tablas de frecuencia simple con una sola variable haciendo uso de estadística descriptiva, utilizando el porcentaje como medida de frecuencia relativa. Así mismo, se elaboraron tablas de contingencia para relacionar variables, haciendo uso de estadística inferencial y, finalmente, se calculó el estadístico Test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Al analizar 50 cepas de *Staphylococcus* spp. procedentes de pacientes atendidos en la Unidad de Hemodiálisis Julio Criollo Rivas del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, durante el periodo Mayo – Octubre 2023, se obtuvo que el (n= 48) 96,00% de los especímenes comprendidos por 25 cepas de *Staphylococcus aureus* y 25 cepas de *Staphylococcus epidermidis* tuvieron la capacidad de formar biopelículas. Referente a la categorización de la formación de biopelículas mediante la cuantificación en placas de microtitulación, se evidenció que tanto *S. aureus* (Tabla 1a) como *S. epidermidis* (Tabla 1b) presentaron mayor número de cepas en la categoría de fuertes productores de biopelícula representados por un (n= 13) 52,00% y (n= 14) 56,00%, respectivamente. En ambos casos, la mayor producción de biopelícula fue encontrada en cultivos de punta de catéter representados por el (n= 15) 60,00% y (n= 18) 72,00%, para cada microorganismo.

Al analizar la susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de Kirby-Bauer se obtuvo que las 50 cepas analizadas presentaron sensibilidad total (n=50) 100,00% al antimicrobiano Linezolid. En el caso de las 25 cepas de *Staphylococcus aureus* (Tabla 2a), se observaron los mayores porcentajes de sensibilidad para Gentamicina y Levofloxacina con (n=14) 56,00% cada uno, y resistencia predominante a Oxacilina y Eritromicina (n=18) con 72,00% cada uno, Clindamicina con (n=14) 56,00% y Ofloxacina con (n= 13) 52,00%. Por su parte, las 25 cepas de *Staphylococcus epidermidis* (Tabla 2b) evidenciaron sensibilidad predominante a Sulfametoxazol/Trimetoprim con (n= 16) 64,00% y Gentamicina con (n= 15) 60,00% y, resistencia a Ofloxacina con (n= 19) 76,00%, Eritromicina con (n= 17) 68,00%, Ciprofloxacina con (n= 16) 64,00% y Clindamicina con (n= 15) 60,00%.

Al relacionar la formación de biopelículas con la susceptibilidad antimicrobiana solo se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la resistencia a la Levofloxacina ($p = 0,02889$) con la formación de biopelículas en *Staphylococcus aureus* (Tabla 3a), y la resistencia a la Ofloxacina ($p = 0,002609$) con la formación de biopelículas en *Staphylococcus epidermidis* (Tabla 3b).

Al relacionar la formación de biopelículas con la producción de mecanismos de resistencia en cepas de *Staphylococcus* spp. (Tabla 4), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Al considerar la coproducción de mecanismos asociados con la resistencia a meticilina (MRSA), macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B (MLS_{Bi/c}) se obtuvo que 66 especímenes fueron aptos para evaluar las variables presentadas, por lo tanto, al totalizar la sumatoria de ambos mecanismos de resistencia se obtuvo que el ($n = 47$) 71,21% de los casos fue capaz de manifestar los fenotipos MSL_{Bi/c} y MRSA, en dónde, el mecanismo de resistencia que predominó entre las cepas fue MRSA con ($n = 28$) 42,42%.

Tabla 1a

Formación de biopelículas a través del método de cuantificación en placas de microtitulación en *Staphylococcus aureus* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

Formación de biopelículas	<i>Staphylococcus aureus</i>					
	Hemocultivo		Cultivo de punta de catéter		Total	
	N	%	n	%	n	%
Fuerte productor	4	16,00	9	36,00	13	52,00
Moderado productor	5	20,00	6	24,00	11	44,00
No productor	1	4,00	-	-	1	4,00
Total	10	40,00	15	60,00	25	100,00

Tabla 1b

Formación de biopelículas a través del método de cuantificación en placas de microtitulación en *Staphylococcus epidermidis* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

Formación de biopelículas	<i>Staphylococcus epidermidis</i>					
	Hemocultivo		Cultivo de punta de catéter		Total	
	N	%	n	%	n	%
Fuerte productor	3	12,00	11	44,00	14	56,00
Moderado productor	3	12,00	7	28,00	10	40,00
No productor	1	4,00	-	-	1	4,00
Total	7	28,00	18	72,00	25	100,00

Tabla 2a

Susceptibilidad antimicrobiana a través del método cualitativo de Kirby-Bauer en *Staphylococcus aureus* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

Susceptibilidad Antimicrobiana	<i>Staphylococcus aureus</i>					
	Hemocultivo		Cultivo de punta de catéter		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>Gentamicina</i>						
Sensible	6	24,00	8	32,00	14	56,00
Resistente	4	16,00	7	28,00	11	44,00
<i>Sulfametoxazol/Trimetoprim</i>						
Sensible	7	28,00	6	24,00	13	52,00
Resistente	3	12,00	9	36,00	12	48,00
<i>Oxacilina</i>						
Sensible	3	12,00	4	16,00	7	28,00
Resistente	7	28,00	11	44,00	18	72,00
<i>Clindamicina</i>						
Sensible	5	20,00	6	24,00	11	44,00
Resistente	5	20,00	9	36,00	14	56,00
<i>Eritromicina</i>						
Sensible	3	12,00	4	16,00	7	28,00
Resistente	7	28,00	11	44,00	18	72,00
<i>Linezolid</i>						
Sensible	10	40,00	15	60,00	25	100,00
Resistente	-	-	-	-	-	-
<i>Ciprofloxacina</i>						
Sensible	7	28,00	6	24,00	13	52,00
Resistente	3	12,00	9	36,00	12	48,00
<i>Levofloxacina</i>						
Sensible	7	28,00	7	28,00	14	56,00
Resistente	2	8,00	8	32,00	10	40,00
Intermedio	1	4,00	-	-	1	4,00
<i>Ofloxacina</i>						
Sensible	3	12,00	9	36,00	12	48,00
Resistente	7	28,00	6	24,00	13	52,00
Subtotales	10	40,00	15	60,00	25	100,00

Tabla 2b

Susceptibilidad antimicrobiana a través del método cualitativo de Kirby-Bauer en *Staphylococcus epidermidis* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

Susceptibilidad Antimicrobiana	<i>Staphylococcus epidermidis</i>					
	Hemocultivo		Cultivo de punta de catéter		Total	
	n	%	N	%	n	%
<i>Gentamicina</i>						
Sensible	5	20,00	10	40,00	15	60,00
Resistente	2	8,00	8	32,00	10	40,00
<i>Sulfametoxazol/Trimetoprim</i>						
Sensible	7	28,00	9	36,00	16	64,00
Resistente	-	-	9	36,00	9	36,00
<i>Oxacilina</i>						
Sensible	5	20,00	8	32,00	13	52,00
Resistente	2	8,00	10	40,00	12	48,00
<i>Clindamicina</i>						
Sensible	4	16,00	6	24,00	10	40,00
Resistente	3	12,00	12	48,00	15	60,00
<i>Eritromicina</i>						
Sensible	5	20,00	3	12,00	8	32,00
Resistente	2	8,00	15	60,00	17	68,00
<i>Linezolid</i>						
Sensible	7	28,00	18	72,00	25	100,00
Resistente	-	-	-	-	-	-
<i>Ciprofloxacina</i>						
Sensible	3	12,00	5	20,00	8	32,00
Resistente	4	16,00	12	48,00	16	64,00
Intermedio	-	-	1	4,00	1	4,00
<i>Levofloxacina</i>						
Sensible	3	12,00	8	32,00	11	44,00
Resistente	4	16,00	9	36,00	13	52,00
Intermedio	-	-	1	4,00	1	4,00
<i>Ofloxacina</i>						
Sensible	3	12,00	3	12,00	6	24,00
Resistente	4	16,00	15	60,00	19	76,00
Subtotales	7	28,00	18	72,00	25	100,00

Tabla 3a

Formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus aureus* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

<i>Staphylococcus aureus</i>	Formación de biopelículas							
	Fuerte productor		Moderado productor		No productor		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Gentamicina</i>								
Sensible	7	28,00	7	28,00	-	-	14	56,00
Resistente	6	24,00	4	16,00	1	4,00	11	44,00
<i>Sulfametoxazol/Trimetoprim</i>								
Sensible	6	24,00	7	28,00	-	-	13	52,00
Resistente	7	28,00	4	16,00	1	4,00	12	48,00
<i>Oxacilina</i>								
Sensible	3	12,00	4	16,00	-	-	7	28,00
Resistente	10	40,00	7	28,00	1	4,00	18	72,00
<i>Clindamicina</i>								
Sensible	5	20,00	6	24,00	-	-	11	44,00
Resistente	8	32,00	5	20,00	1	4,00	14	56,00
<i>Eritromicina</i>								
Sensible	4	16,00	3	12,00	-	-	7	28,00
Resistente	9	36,00	8	32,00	1	4,00	18	72,00
<i>Linezolid</i>								
Sensible	13	52,00	11	44,00	1	4,00	25	100,00
Resistente	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ciprofloxacina</i>								
Sensible	6	24,00	7	28,00	-	-	13	52,00
Resistente	7	28,00	4	16,00	1	4,00	12	48,00
<i>Levofloxacina</i>								
Sensible	6	24,00	8	32,00	-	-	14	56,00
Resistente	7	28,00	3	12,00	-	-	10	40,00
Intermedio	-	-	-	-	1	4,00	1	4,00
<i>Ofloxacina</i>								
Sensible	6	24,00	7	28,00	-	-	13	52,00
Resistente	7	28,00	4	16,00	1	4,00	12	48,00
Subtotales	13	52,00	11	44,00	1	4,00	25	100,00

Fuente: Datos del Investigador, noviembre 2023.

Tabla 3b

Formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus epidermidis* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Formación de biopelículas							
	Fuerte productor		Moderado productor		No productor		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Gentamicina</i>								
Sensible	6	24,00	8	32,00	1	4,00	15	60,00
Resistente	8	32,00	2	8,00	-	-	10	40,00
<i>Sulfametoxazol/Trimetoprim</i>								
Sensible	7	28,00	8	32,00	1	4,00	16	64,00
Resistente	7	28,00	2	8,00	-	-	9	36,00
<i>Oxacilina</i>								
Sensible	7	28,00	5	20,00	1	4,00	13	52,00
Resistente	7	28,00	5	20,00	-	-	12	48,00
<i>Clindamicina</i>								
Sensible	5	20,00	4	16,00	1	4,00	10	40,00
Resistente	9	36,00	6	24,00	-	-	15	60,00
<i>Eritromicina</i>								
Sensible	4	16,00	3	12,00	1	4,00	8	32,00
Resistente	10	40,00	7	28,00	-	-	17	68,00
<i>Linezolid</i>								
Sensible	14	56,00	10	40,00	1	4,00	25	100,00
Resistente	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ciprofloxacina</i>								
Sensible	2	8,00	5	20,00	1	4,00	8	32,00
Resistente	11	44,00	5	20,00	-	-	16	64,00
Intermitente	1	4,00	-	-	-	-	1	4,00
<i>Levofloxacina</i>								
Sensible	4	16,00	6	24,00	1	4,00	11	44,00
Resistente	9	36,00	4	16,00	-	-	13	52,00
Intermedio	1	4,00	-	-	-	-	1	4,00
<i>Ofloxacina</i>								
Sensible	-	-	5	20,00	1	4,00	6	24,00
Resistente	14	56,00	5	20,00	-	-	19	76,00
Subtotales	14	56,00	10	40,00	1	4,00	25	100,00

Fuente: Datos del Investigador, noviembre 2023.

Tabla 4

Formación de biopelículas y mecanismos de resistencia en *Staphylococcus spp.* aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter. Unidad de Hemodiálisis “Julio Criollo Rivas”. Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, estado Bolívar, 2023.

Mecanismo de resistencia	Formación de biopelículas				Total	
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
	n	%	n	%	n	%
Resistencia a la Meticilina	16	47,06	12	37,50	28	42,42
MLSBi/c	11	32,35	8	25,00	19	28,79
No productores	7	20,59	12	37,50	19	28,79
Total	34*	100,00	32*	100	66*	100,00

MLSBi/c: Resistencia a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B.

Test exacto de Fisher (p) = ($p > 0,05$) No significativo

Fuente: Datos del Investigador, octubre 2023.

*Se tomaron en cuenta microorganismos con coproducción de mecanismo de resistencia

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron 50 cepas de *Staphylococcus* spp. procedentes de hemocultivos y cultivos de punta de catéter de pacientes en hemodiálisis, mediante el método de cuantificación en placas para microtitulación descrito por Stepanović et al., 2007; obteniendo que el 96,00% de las cepas pudo formar biopelículas, lo cual es semejante a los datos expuestos por los autores Ávila et al., (2014), en su investigación para evaluar la producción de enterotoxina y biopelículas en aislamientos clínicos de MRSA a través del uso del mismo método y del Agar Rojo Congo; logrando observar un 98,00% y 30,00% de cepas formadoras de biopelículas respectivamente, por su parte, los investigadores Gil et al., (2015) estudiaron la capacidad de formación de biopelículas en 141 aislados de *S. aureus*; y observaron que el 92,00% de la población fue capaz de formar biopelículas.

Al categorizar la capacidad de formación de biopelícula de *S. aureus* y *S. epidermidis* se determinó un 52,00% y 56,00% de cepas fuertes formadoras de biopelícula, lo cual difiere a lo expuesto por Salinas et al., (2017), en su estudio para evaluar la capacidad de formación de biopelículas en 10 cepas de MRSA que se clasificaron en un 100,00% dentro de la categoría de moderados formadores de biopelícula, por su parte, los investigadores Alcocer et al., (2021), analizaron a través del uso del Agar Rojo Congo la formación de biopelículas en 99 aislados clínicos de *S. aureus* y *S. epidermidis*, e identificaron un (n=29) 29,29% de cepas productoras de biopelícula, donde: 3 fueron considerados débiles, 16 moderados y 10 fuertes formadores de biopelículas.

En relación a lo planteado, se observó que todas las cepas de *Staphylococcus* spp. aisladas en cultivos de punta de catéter tuvieron la capacidad de formar biopelícula, siendo predominantemente fuertes formadores en un 36,00% y 44,00%

para cada especie, resultados semejantes a lo expuesto por Salazar et al., (2018), en dónde se evaluaron Estafilococos Coagulasa Negativo formadores de biopelículas aislados de catéteres venosos centrales (CVC) a través del uso del ARC, mediante este método cualitativo se obtuvo que de 27 aislados del exterior de los CVC, fueron positivos el 81,00 %.

Al determinar la susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de Kirby-Bauer se obtuvo que las 50 cepas analizadas presentaron sensibilidad total al Linezolid (LZD), datos semejantes a lo planteado por Martínez et al., (2016) quienes investigaron el porcentaje de erradicación de biopelículas por Linezolid en cepas de *S. aureus*, en esta investigación se observó que todas las cepas probadas produjeron una matriz de biopelícula y se reveló que LZD eliminó al menos el 98% de los grupos celulares, por su parte, los investigadores Gander et al., (2002), en su investigación para determinar los efectos antimicrobianos del linezolid en biopelículas bacterianas demuestran que este fármaco produce reducción en el número de células eluidas en las biopelículas.

En esta perspectiva, el antibiótico Gentamicina resultó el segundo antimicrobiano con mayor porcentaje de sensibilidad entre las cepas, con 56,00% para *S. aureus* y 60,00% para *S. epidermidis*, resultados comparables con Falco (2023), cuya investigación sobre los perfiles de susceptibilidad antibiótica y bacteriemias por *S. aureus* demostró que, de los 115 aislamientos estudiados se observa un 73% de sensibilidad a Gentamicina.

El análisis de la resistencia antimicrobiana evidenció que las cepas de *S. aureus* presentan los mayores porcentajes de resistencia para Oxacilina y Eritromicina con 72,00% cada uno, Clindamicina 56,00% y Ofloxacina 52,00%. Por su parte, las cepas de *S. epidermidis* presentaron resistencia predominantemente a Ofloxacina 76,00%, Eritromicina 68,00%, Ciprofloxacina 64,00% y Clindamicina 60,00%. Ambas

especies manifestaron mayor resistencia a los antimicrobianos pertenecientes al grupo de las lincosamidas, macrólidos y quinolonas, tal como se observa en el estudio descrito por Champi (2021), en donde se obtuvo cepas de *S. aureus* formadoras de biopelículas predominantemente resistentes a macrólidos 73,8%, aminoglucósidos 67,1%, lincosamidas 65,2% y quinolonas 60,00%.

Al relacionar la formación de biopelículas con la susceptibilidad antimicrobiana se encontraron resultados significativos entre la producción de biopelículas en *S. aureus* y *S. epidermidis* con la resistencia a las quinolonas; Levofloxacina y Ofloxacina, respectivamente, resultados contrarios a lo observado por SenobarTahaei et al., (2021), en donde se logró asociar la resistencia a la eritromicina, clindamicina y rifampicina con la positividad de la biopelícula.

Al relacionar la formación de biopelículas con la manifestación de mecanismos de resistencia en *Staphylococcus* spp. no se detectó asociación entre ambas variables y se determinó que el fenotipo observado fueron las cepas MRSA en el 42,42% de los casos, lo cual es semejante al estudio propuesto por SenobarTahaei et al., (2021), en donde se determinó que el 44,00% de los MRSA fueron capaces de formar biopelículas sin encontrar asociación entre ambas variables. En todo caso, al tratarse de un campo poco explorado se considera la investigación presentada por Cruz et al., (2016), quienes determinaron la distribución de genes de adhesión y regulación de biopelículas en 106 cepas de *S. aureus* y observaron que la formación de biopelículas está asociada de manera significativa con las cepas MRSA, a su vez, el investigador Ibrahim (2021) analizó la formación de biopelículas *in vitro* y su correlación con el patrón de resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *S. aureus*, y detectó un 92,1% de productores de biopelícula en las muestras de MRSA y un 72,4 % en las cepas MSSA, lo cual infiere una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a la metilicina y la formación de biopelículas en aislados de *S. aureus*.

De este modo, quedó expuesto como la formación de biopelícula fortalece la permanencia e incrementa la resistencia de las cepas, y se evidencia el riesgo que implica esta estructura en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de origen bacteriano. Adentrarse en el estudio de las biopelículas y su relación con la susceptibilidad antimicrobiana implicará una ventaja en el manejo del tratamiento antibiótico, permitiendo descifrar el comportamiento de las nuevas comunidades bacterianas y mejorar la aplicación de terapias antibióticas asertivas que permitan resoluciones eficientes en las infecciones.

CONCLUSIONES

Las cepas de *Staphylococcus* spp. aisladas en pacientes en hemodiálisis demuestran gran capacidad para formar biopelículas, principalmente aquellos procedentes de cultivos de punta de catéter. Se plantea que las biopelículas formadas en los catéteres están influenciadas por el flujo de líquido al cual está sometido el catéter lo cual favorece la adherencia permanente de la biopelícula.

El antimicrobiano más eficaz para el tratamiento de infecciones relacionadas con *Staphylococcus* spp. formadores de biopelícula aislados en pacientes en hemodiálisis es el Linezolid, ya que, es una oxazolidinona con actividad de amplio espectro contra bacterias Gram positivas.

De igual manera, el antibiótico Gentamicina por su efecto bactericida es ideal para ser aplicado en la terapia de las afecciones relacionadas con *Staphylococcus* spp. y pacientes en hemodiálisis. Este aminoglucósido con alto potencial de nefrotoxicidad debe ser administrado de forma cautelosa en este grupo de pacientes, procurando disminuir el riesgo de toxicidad a través de la comprensión de los mecanismos de acción y el monitoreo de los niveles séricos de urea y creatinina.

La formación de biopelículas por *Staphylococcus* spp. se relacionó significativamente con la resistencia a las quinolonas Levofloxacin y Ofloxacin, por lo cual este grupo antibiótico no se considera eficaz para tratar infecciones en pacientes en hemodiálisis. Dentro de este orden de ideas, la predominante presencia de cepas con mecanismos MLSBi/c y MRSA demuestran que los antibióticos: Eritromicina, Clindamicina, Oxacilina, Cefalosporinas, combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa e Imipenem, no son eficientes.

RECOMENDACIONES

Incluir los hallazgos expuestos en el presente estudio como un complemento de la terapia antimicrobiana empírica.

Fomentar la actualización de los esquemas terapéuticos antimicrobianos ajustados a los nuevos datos expuestos en la presente investigación.

Promover la investigación y actualización relacionada con los nuevos hallazgos en el estudio de los microorganismos formadores de biopelículas.

Amplificar la investigación de antibióticos no ensayados en la presente investigación, en búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para microorganismos formadores de biopelículas, en base a ello, los registros bibliográficos demuestran que el ensayo in vitro de la Rifampicina evidencia la eficacia del antibiótico en la erradicación de las biopelículas estafilocócicas, por lo cual, se debe considerar para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nazar C. Biopelículas bacterianas. ROCCC. [Serie en línea]. 2007; 67(1): 161–172. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0718-48162007000100011> [Noviembre, 2022].
- Araujo Cuevas C. Formación de biopelículas por bacterias. [Trabajo de grado]. Dpto. de microbiología. Universidad de Sevilla. 2019. pp 30 (Multígrafo).
- Nucleo E, Fugazza G, Migliavacca R, Spalla M, Comelli M, Pagani L, et al. Diferencias en la formación de biopelículas y aferencia agregativa entre aislados clínicos de *P. mirabilis* sensibles a betalactámicos y productores de betalactamasas. *The New Microb*, [Serie en línea]. 2010; 33(1): 37–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20402412/> [Noviembre, 2022].
- Ortega-Peña S, Hernández E. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *BMHIM*. [Serie en línea]. 2018; 75(2): 79–88. Disponible: <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000012> [Noviembre, 2022].
- Wang J, Stanford K, McAllister TA, Johnson RP, Chen J, Hou H, et al. Formación de biopelículas, perfiles genéticos de virulencia y resistencia antimicrobiana de nueve serogrupos de *Escherichia coli* no productora de toxina Shiga 0157. *Foodborne Pathogens and Disease*. [Serie en línea]. 2016; 13(6): 316–324. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/fpd.2015.2099> [Noviembre, 2022].

Navarrete J, Pinila G, Muñoz L. Etapas de la formación de biopelícula. Formación de biopelícula como mecanismo de persistencia y resistencia bacteriana. Sello Editorial Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. 1a ed. Bogotá: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. 2021. Cap. 1: 15-45.

Abisado RG, Benomar S, Klaus JR, Dandekar AA, Chandler JR. Quorum Sensing bacteriano e interacciones de la comunidad microbiana. *mBio*. [Serie en línea]. 2018; 9(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17> [Noviembre, 2022].

Cornforth D, Foster K. Detección de competencia: El lado social de las respuestas bacterianas al estrés. *Nature reviews microbiology*. [Serie en línea]. 2013; 11(4): 285–293. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2977> [Noviembre, 2022].

Doekes H, de Boer R, Hermsen R. Producción de toxinas regulada espontáneamente por la densidad celular local en poblaciones bacterianas en evolución. *PLoS Comput Biol*. [Serie en línea]. 2019; 15(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007333> [Noviembre, 2022].

Stepanović S, Vuković D, Hola V, Di Bonaventura G, Djukić S, Cirković I, Ruzicka F. Cuantificación de biopelículas en placas para microtitulación: descripción general de las condiciones de la prueba y recomendaciones prácticas para la evaluación de la producción de biopelículas por *S. aureus*. *APMIS*. [Serie en línea]. 2007;

115(8): 891–899. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x [Noviembre, 2022].

Becerra C, García M, Reyes Y, Huertas M. Biopelículas bacterianas en heridas crónicas. *Rev. salud bosque*. [Serie en línea]. 2019; 9(1): 47–61. Disponible en: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i1.2643> [Noviembre, 2022].

Singh S, Kumar S, Chowdhury I, Singh R. Comprendiendo el mecanismo de resistencia de las biopelículas bacterianas. *The Open Microbiology Journal*. [Serie en línea]. 2017; 11(1): 53–62. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1874285801711010053> [Noviembre, 2022].

Ćirić A, Petrović J, Glamoclija M, Smiljković E, Nikolić M, Stojković D, Soković M. Productos naturales como antagonistas de la formación de biopelículas y reguladores de las funciones del Quorum Sensing: Una actualización de revisión general y tendencias futuras. *Elsevier*. [Serie en línea]. 2019; 120: 65–80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629918309256> [Noviembre, 2022].

Yépez A. Biopelículas bacteriana de tubo-orotraqueal y su sensibilidad antimicrobiana en dos ucis en Bogotá, Colombia. *Universidad del Rosario*. [En línea] 2020. Disponible en: https://doi.org/10.448713/10336_20873 [Noviembre, 2022].

Fiterre I, Suárez C, Sarduy R, Castillo B, Gutiérrez F, Sabournin N, et al. Factores de riesgo asociados con sepsis del acceso vascular de pacientes en

hemodiálisis. *Rev haban cienc méd.* [Serie en línea]. 2018; 17(2): 335-346. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000200018&Ing=es. [Noviembre, 2022].

Arribas Cobo, P. Prevalencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis en una unidad hospitalaria. *Invest Clin.* [Serie en línea]. 2013; 16(4): 229–234. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s2254-28842013000400003> [Noviembre, 2022].

Crespo M, Ruiz M, Gómez M, Crespo R. Las bacteriemias relacionadas con el catéter tunelizado de hemodiálisis y cuidados de enfermería. *Enfermería Nefrológica.* [Serie en línea]. 2017; 20(4): 353–365. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s2254-28842017000400009> [Noviembre, 2022].

González-Ávila G, Bello H, G. Hemocultivos simultáneos y diagnóstico de sepsis relacionados con un catéter. *Invest Clin.* [Serie en línea]. 2004; 19(5): 259–262. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000500002 [Noviembre, 2022].

Vento I, Toraño G, Del Sol A, Piquero E. Bacteriemia relacionada con catéter por *S. aureus* resistente a meticilina en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. *Rev. Cubana de Medicina Tropical.* [Serie en línea]. 2019; 71(2). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/427/258> [Noviembre, 2022].

- Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Staphylococcus* y cocos Gram positivos relacionados. *Microbiología Médica*. Editorial Elsevier. 7a ed. España. 2014. Cap. 18: 174-187.
- Fokas S, Fokas S, Tsironi M, Kalkani M, Dionysopouloy M. Prevalencia Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus* spp. Resistentes a macrólidos. *Clin Microbiol Infect*. [Serie en línea]. 2005; 11(4): 337-40. Disponible en: <https://10.1111/j.1469-0691.2005.01101.x>. PMID:15760435. [Noviembre, 2022].
- Rosman C, van Dijn J, Sjollema J. Influencia de la concentración subinhibitoria de antimicrobianos en la nucleasa microcócica y la formación de biopelículas en *Staphylococcus aureus*. *Scientific Reports*. [Serie en línea]. 2021; 11(1): 13241. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92619-9> [Noviembre, 2022].
- Sampson T, Alexander J, Ugboma C. Incidencia de infección de heridas por *Staphylococcus aureus* en pacientes que asisten al Hospital Docente de la Universidad Port Harcourt. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology*. [Serie en línea]. 2022; 7(7): 307–312. Disponible en: <https://doi.org/10.36348/sjpm.2022.v07i07.010> [Noviembre, 2022].
- Ibrahim A. Investigación de la formación in vitro y correlación con patrón de resistencia a antibióticos entre aislados de *S. aureus*. [Trabajo de Ascenso]. Dpto. Microbiología. Instituto de ciencias de la salud. Universidad del cercano oriente. 2021. pp 63. Disponible en: <http://docs.neu.edu.tr/library/9283187478.pdf>

SenobarTahaei S, Stájer A, Barrak I, Ostorházi E, Szabó D, Gajdács M. Correlación entre la formación de biopelículas y el fenotipo resistente a los antibióticos en aislamientos de áreas de estafilococos: Un estudio de laboratorio en Hungría y una revisión de la literatura. *Infection and Drug Resistance*. [Serie en línea]. 2021; 14: 1155–1168. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S303992> [Noviembre, 2022].

Cruz S, Tapia G, Castañón C. Distribución de genes de adhesión y regulación de biofilm en *S. aureus*. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Serie en línea]. 2016; 50(4): 713–720. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-29572016000400020&lng=es&nrm=iso&tlng=es [Noviembre, 2022].

Salinas C, Escobar F, Rodríguez F, Campuzano de Rolón A, Almada P, Ortellado J, et al. Evaluación de la capacidad formadora de biofilm de cepas de *S. aureus* resistente a meticilina que infectaron a niños paraguayos. *Scielo*. [Serie en línea]. 2017; 44(3): 233–238. Disponible en: <https://doi.org/10.18004/ped.2017.diciembre.233-238> [Noviembre, 2022].

García A, Martínez C, Juárez R, Téllez R, Paredes M, Herrera M, Giono S. Resistencia a la meticilina y producción de biopelículas en aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* en México. *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*. [Serie en línea]. 2019; 39(3): 513–523. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4131> [Noviembre, 2022].

Champi M. Relación entre la resistencia antimicrobiana y la formación de biofilm en *Staphylococcus aureus* de pacientes hospitalizados, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2016 - 2018. Repositorio Institucional UNFV. [En línea]. 2021. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/5634> [Noviembre, 2022].

Alcocer I. Formación de biofilm en aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* de Quito y el Puyo. REMCB. [Serie en línea]. 2021; 42(1). Disponible: <https://doi.org/10.26807/remcb.v42i1.885> [Noviembre, 2022].

Ávila YC, Ginestre MM, Castellanos M, Escobar F, Briceño A, Valero K, Rincón G, Rivero J. Biopelículas es *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina. Kasma. [Serie en línea]. 2019; 47(1): 38-43. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3730/373061540007/html/> [Noviembre, 2022].

Gil M, Merchán K, Quevedo G, Sánchez A, Nicita G, Rojas T, et al. Formación de biopelículas en aislamientos de *Staphylococcus aureus* según la susceptibilidad antimicrobiana y la procedencia clínica. Vitae. [Serie en línea]. 2015; 62. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vit/article/view/9123 [Noviembre, 2022].

Cabrera L, Díaz L, Fernández T, Díaz S, Carrasco A, García Y, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de aislados bacterianos en pacientes hospitalizados y comunitarios. Rev. Cubana de Medicina

Tropical. [Serie en línea]. 2018; 70 (2):1-10. Disponible en: <http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/210> [Abril, 2023].

Fariñas M, García JD, Gutiérrez M. Infecciones asociadas a los catéteres utilizados para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. [Serie en línea]. 2008; 26(8): 518–526. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(08\)72782-4](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(08)72782-4) [Abril, 2023].

Arias F. *El proyecto de investigación*. Caracas, Venezuela: Episteme, C.A. 2012. p24

Parella, S.; Martins, F. *Metodología de la investigación cuantitativa*. FEDUPEL. Caracas, Venezuela. 2012. 253p.

Bernal C. *Metodología de la Investigación*. Santa Fé de Bogotá, Colombia: Prentice Hall. 2000. 262 pp.

Herrera M. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana: metodología de laboratorio. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños*. [Serie en línea]. 1999; 34: 33–41. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100010 [Octubre, 2023].

Salazar M, Crispín V. Biopelículas y genes *icaA* e *icaD* en estafilococos coagulasa negativos aislados en CVC en Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital Nivel III en Lima, Perú. *Horiz. Med*. [Serie en línea]. 2018; 18(3): 19-24. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000300004&Ing=es. [Noviembre, 2023].

Martínez S, Rocca D, Aissa V, Becerra M. Linezolid como agente de erradicación contra la biopelícula de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. RSC Advances. [Serie en línea]. 2016; 6: 101023-101028. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c6ra19670e#!divAbstract> [Noviembre, 2023].

Gander S, Hayward K, Finch R. Una investigación de los efectos antimicrobianos del linezolid en biopelículas bacterianas utilizando un modelo farmacocinético in vitro. Journal of Antim Chem. [Serie en línea]. 2002; 49(2): 301-308. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/49.2.301> [Noviembre, 2023].

Falco MG. Bacteremias por *Staphylococcus aureus* Meticilino resistentes: Perfiles de susceptibilidad antibiótica y búsqueda de cepas hVISA y VISA. [Tesis de maestría]. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad del Rosario. 2023. Disponible en: <https://rehip.unr.edu.ar/items/5e9d0531-ad1e-4c8e-57d-af36394149ae> [Noviembre, 2023]

APÉNDICES

Apéndice A

Formato para la recolección de datos

Nombres y Apellidos:		Sexo:	Edad:
Cédula:	N° de contacto:	Fecha:	
<p>Tipo de cultivo: Hemocultivo <input type="checkbox"/> // Cultivo de punta de catéter <input type="checkbox"/></p> <p>Microorganismo aislado:</p>			
ANTIBIOGRAMA		CUANTIFICACIÓN DE BIOPELÍCULA	
	Resistente	Sensible	
Ge			▪ ABS #1:
SXT			▪ ABS #2:
E			▪ ABS #3:
Ox			
CC			DO promedio:
Cip			Categoría:
Lev			<input type="checkbox"/> Fuerte productor
			<input type="checkbox"/> Moderado productor
Ofx			<input type="checkbox"/> Débil productor
			<input type="checkbox"/> No productor
<p>MECANISMO DE RESISTENCIA: MSLBi/c <input type="checkbox"/> // MRSA <input type="checkbox"/> // No productor <input type="checkbox"/></p>			

Apéndice B



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”

Ciudad Bolívar, mayo del 2023.

Dr. Carlos Rondón.

Director de la Unidad de Diálisis Julio Criollo Rivas, Complejo Hospitalario Ruiz y Páez.

Reciba un cordial saludo, nos dirigimos a usted la Br. Maestre Salazar, Mariannys Alessandra C.I. 26.330.900 y Ramírez Santacruz, Daymar Briggit C.I. 27.656.296, en calidad de estudiantes de pregrado de la Licenciatura en Bioanálisis de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar; con la finalidad de solicitar su colaboración y permiso para la recolección de datos con el fin de la realización del anteproyecto de investigación titulado: FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN *Staphylococcus* spp. DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. CHURYP. CIUDAD BOLÍVAR, MAYO-OCTUBRE 2023. Que será presentado posteriormente como trabajo de grado, contando con la asesoría de la Dra. Aracelis Padrón y el Lcdo. Daniel Caraballo.

Sin otro particular, queda de parte de usted.

Atentamente

Br. Mariannys Maestre

Br. Daymar Ramírez

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN Staphylococcus spp. DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. CHURYP. CIUDAD BOLÍVAR, MAYO-OCTUBRE 2023
---------------	---

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CVLAC / E MAIL
Maestre Salazar, Mariannys Alessandra	CVLAC: 26.330.900 E MAIL: mariannysmaestre@gmail.com
Ramírez Santacruz, Daymar Briggit	CVLAC: 27.656.296 E MAIL: daymarbriggitt@gmail.com

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Biopelícula
Staphylococcus spp
Hemodiálisis
Susceptibilidad antimicrobiana

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÀREA y/o DEPARTAMENTO	SUBÀREA y/o SERVICIO
Dpto de Bioanálisis	Microbiología
	Bacteriología

RESUMEN (ABSTRACT):

La biopelícula producida por *Staphylococcus* spp. es una microcomunidad protegida por una matriz extracelular autoproducida que se encuentra fuertemente adherida a tejidos e implantes médicos, lo cual permite el desarrollo de afecciones como bacteremias y endocarditis que suelen afectar a pacientes de alto riesgo como aquellos en hemodiálisis, por ello, se evaluó la formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus* spp. aislados en hemocultivos y cultivos de punta de catéter procedentes de pacientes en hemodiálisis. A través de un estudio descriptivo, de corte transversal y de campo se estudiaron 50 cepas de *Staphylococcus* spp. aislados de pacientes en hemodiálisis que cumplieron con los criterios de inclusión. Se demostró que (n= 48) 96,00% de las cepas formaron biopelículas con predominio en la categoría de “fuertes productores”. Referente a la susceptibilidad antimicrobiana se obtuvo que el (n= 50) 100,00% de las cepas presentaron sensibilidad a Linezolid. Al relacionar la formación de biopelículas con este parámetro se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la resistencia a la Levofloxacin (p= 0,02889) y Ofloxacin (p= 0,002609) con la formación de biopelículas en *S. aureus* y *S. epidermidis*, respectivamente. Se observó que (n= 47) 71,21% de las cepas presentaron mecanismos de resistencia, siendo las cepas MRSA con (n= 28) 42,42% las más frecuentes. Las cepas de *Staphylococcus* spp. aisladas de pacientes en hemodiálisis demostraron gran capacidad para formar biopelículas, además, se evidenció que Linezolid y Gentamicina fueron los antibióticos más eficientes. Referente a la relación entre formación de biopelículas y resistencia a antimicrobianos, las quinolonas demostraron poca efectividad en las cepas formadoras de biopelículas.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Dra. Elba Aracelis Padrón	ROL	CA	AS	TU(x)	JU
	CVLAC:	4.184.384			
	E_MAIL	medinap11@hotmail.com			
	E_MAIL				
Dra. Marisol Sandoval	ROL	CA	AS	TU	JU(x)
	CVLAC:	3.020.413			
	E_MAIL	sandomarisol@gmail.com			
	E_MAIL				
Dr. Carlos Rendon	ROL	CA	AS	TU	JU(x)
	CVLAC:	3.851.277			
	E_MAIL	redoncarlos@gmail.com			
	E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU	JU(x)
	CVLAC:				
	E_MAIL				
	E_MAIL				
	CVLAC:				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2024 AÑO	02 MES	28 DÍA
--------------------	------------------	------------------

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana en staphylococcus spp De pacientes en hemodiálisis CHURYP Ciudad bolívar mayo octubre 2023	. MS.word

ALCANCE

ESPACIAL:

Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar

TEMPORAL: 10 AÑOS

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Licenciatura en Bioanálisis

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pregrado

ÁREA DE ESTUDIO:

Dpto. de Bioanálisis

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CU N° 0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda "SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009".

Leído el oficio SIBI - 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR *[Firma]*
FECHA 5/8/09 HORA 5:20

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

[Firma]
JUAN A. BOLANOS CUNEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Telesinformática, Coordinación General de Postgrado.
JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telf: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

De acuerdo al artículo 41 del reglamento de trabajos de grado (Vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009)

"Los Trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participará al Consejo Universitario "

AUTOR(ES)

Br. MAESTRE SALAZAR MARIANNYS ALESSANDRA
C.I. 26330900
AUTOR

Br. RAMÍREZ SANTACRUZ DAYMAR BRIGGIT
C.I. 27656296
AUTOR

JURADOS

TUTOR: Prof. ELBA ARACELIS PADRÓN
C.I.N. 4.184.384

EMAIL: medisrap11@hotmail.com

JURADO Prof. MARISOL SANDOVAL
C.I.N. 3020413

EMAIL: sandomarisol@gmail.com

JURADO Prof. CARLOS RENDON
C.I.N. 3851277

EMAIL: rendoncarl@gmail.com

P. COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS

Avenida José Méndez c/c Colombo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar- Venezuela.
Teléfono (0283) 6324976