

Artículo Original






Bacteriología

Kasmera 49(1):e49132301, Enero-Julio, 2021
ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628
[doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.4717718](https://doi.org/10.5281/zenodo.4717718)



Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en cocos Gram positivos de importancia clínica

Fluoroquinolone's resistance profiles in Gram-positive cocci of clinical importance

Castellano-González Maribel Josefina  ¹, Ocando-Chávez José Daniel ², Serrano-Azuaje Anyimar Carolina ², Sandoval-Castellano Isabelle Virginia ³

¹Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Bacteriología General. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ²Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ³Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Maracaibo-Zulia. Venezuela.

Resumen

Para evaluar la resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos grampositivos se revisaron los resultados de los cultivos procesados en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, durante el periodo enero 2011-diciembre 2015. Los datos fueron analizados mediante el software WHONET™, (versión 5,6) y el IBM® SPSS® Statistics para Windows, (versión 25). Se encontró una frecuencia de 29,70% para los cocos grampositivos (9.292 cepas), correspondiendo el 76,18% de los aislamientos al género *Staphylococcus* (7.072); 15,30% a *Enterococcus* (1.422) y 8,59% a *Streptococcus* (798). Para *Staphylococcus*, la resistencia fue mayor en cepas resistentes a metilicina. Las tasas de resistencia más elevadas se detectaron en los enterococos, especialmente en *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. No se detectó resistencia a fluoroquinolonas en las cepas de *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina. Los estreptococos, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, se mostraron, mayormente, sensibles a las fluoroquinolonas. La mayoría de las cepas de estafilococos y enterococos; presentó, resistencia cruzada a todas las fluoroquinolonas probadas. La distribución de la resistencia a las fluoroquinolonas por año de estudio en cada género bacteriano fue diferente. La resistencia a las fluoroquinolonas muestra una tendencia creciente en los tres géneros de cocos grampositivos evaluados.

Palabras claves: fluoroquinolonas, cocos Gram positivos, resistencia a antibióticos, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*

Abstract

To evaluate the resistance to fluoroquinolones in clinical isolates of Gram-positive cocci records of processed culture at the Bacteriological Reference Center of the Autonomous Service University Hospital of Maracaibo during the period January 2011-December 2015, were reviewed. The data was analyzed using WHONET™ software (version 5.6) and IBM® SPSS® Statistics for Windows (version 25). A frequency of 29.70% was found for Gram-positive cocci (9,292 strains), with 76.18% of isolates corresponding to the genus *Staphylococcus* (7,072); 15.30% to *Enterococcus* (1,422) and 8.59% to *Streptococcus* (798). For *Staphylococcus*, resistance was higher in methicillin-resistant strains. The highest resistance rates were detected in enterococci, especially vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. No resistance to fluoroquinolones was detected in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* strains. Streptococci, including *Streptococcus pneumoniae*, were mostly sensitive to fluoroquinolones. Most strains of staphylococci and enterococci; presented cross resistance to all tested fluoroquinolones. The distribution of resistance to fluoroquinolones per year of study in each bacterial genus was different. Resistance to fluoroquinolones shows an increasing trend in the three genera of Gram-positive cocci evaluated.

Keywords: fluoroquinolones, Gram-positive cocci, resistance to antibiotics, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*

Recibido: 30-05-2020

Aceptado: 11-07-2020

Publicado: 26-04-2021

Como Citar: Castellano-González MJ, Ocando-Chávez JD, Serrano-Azuaje AC. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en cocos Gram positivos de importancia clínica. *Kasmera*. 2021;49(1):e49132301. doi: 10.5281/zenodo.4717718

Autor de Correspondencia: Castellano-González Maribel Josefina. E-mail: mjcastellanog@gmail.com

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

Las quinolonas son un grupo de antibacterianos sintéticos con gran relevancia clínica, siendo una de las clases de agentes antimicrobianos prescritos con mayor frecuencia en el mundo (1). El mecanismo de acción específico de las quinolonas es interferir en la síntesis del ADN, conduciendo a muerte celular bacteriana mediante fragmentación cromosómica. Penetran la pared celular a través de porinas, inhibiendo directamente la replicación bacteriana al interactuar con dos enzimas: ADN girasa (proteína tetramérica compuesta por dos pares de subunidades A y B, codificadas por los genes *GyrA* y *GyrB*) y la topoisomerasa IV (proteína tetramérica compuesta por dos pares de subunidades A y B, codificados por los genes *ParC* y *ParE*), las cuales son necesarias para el superenrollamiento del ADN. Específicamente, la ADN girasa es el blanco primario en bacterias Gram negativas; mientras que, la topoisomerasa IV lo es en bacterias Gram positivas. Algunas quinolonas con espectro de actividad y potencia mejorada, parecen tener como blanco ambas enzimas (1-4).

Inicialmente, las quinolonas se usaban, principalmente, en el tratamiento de infecciones por bacterias Gram negativas; pero posteriormente, se modificaron para mejorar sus propiedades farmacocinéticas y ampliar su espectro antibacteriano, volviéndose eficaces contra una gran variedad de patógenos Gram negativos y Gram positivos (1-3).

El compuesto fundador y prototipo de las quinolonas, el ácido nalidixico, se introdujo en el uso clínico en 1962 para tratar infecciones urinarias no complicadas y puede considerarse como la primera generación de este grupo de antibióticos (5-7). Sin embargo, las quinolonas solo se convirtieron en una clase de fármaco ampliamente utilizada en la década de 1980 con el desarrollo de una segunda generación de compuestos, las fluoroquinolonas (FQ), que mostraron una actividad considerablemente optimizada, una mayor penetración en bacterias Gram positivas y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas (2-6). Las modificaciones más importantes a la estructura de las quinolonas fueron la introducción de un flúor en la sexta posición y un sustituyente principal en la posición siete del anillo. El primer representante de esta generación fue norfloxacin; sin embargo, ciprofloxacina fue la primera FQ que demostró actividad significativa fuera del tracto urinario (2-6).

Después de casi tres décadas de uso clínico, ciprofloxacina sigue siendo uno de los fármacos antimicrobianos prescritos con más frecuencia, que figura en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un medicamento esencial y un antibiótico críticamente importante (8,9). El éxito clínico de ciprofloxacina llevó al desarrollo de una colección de FQ de nueva generación (levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, etc.) con un espectro de actividad y características farmacocinéticas aún más amplio y diferente (2-5).

Debido a su potencia, amplio espectro de actividad, biodisponibilidad oral y, en general, un buen perfil de seguridad, las FQ se han utilizado ampliamente para múltiples indicaciones clínicas en todo el mundo (3,7,10), siendo empleadas en el tratamiento de infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio (p. Ej. neumonía nosocomial adquirida en la comunidad, bronquitis crónica y tuberculosis), infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, infecciones intraabdominales e infecciones de transmisión sexual, entre otros (2,3,7).

Debido al uso extensivo de estos antibióticos en medicina humana y veterinaria, y a pesar de las pautas de prescripción que ahora recomiendan reservar su uso, el número de cepas resistentes a FQ está aumentando constantemente, observándose en todas las especies tratadas con esta clase de antimicrobianos. Aunque todavía clínicamente valiosas, su uso se ha visto comprometido por la aparición de resistencia, que tiene serias implicaciones en algunos entornos clínicos (11-13).

Varias especies de cocos Gram positivos pertenecientes a los géneros *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus* representan algunos de los principales patógenos nosocomiales o comunitarios que causan infecciones graves, con una importante morbilidad y mortalidad asociada (14). La resistencia a FQ en cocos Gram positivos se debe, principalmente, a mutaciones en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR) tanto de la ADN topoisomerasa IV (*ParC* y *ParE*) que es la diana primaria, como de la ADN girasa (*GyrA* y *GyrB*) que es la diana secundaria (1-3). También puede obedecer a una disminución en la acumulación intracelular del antibiótico por alteración de la permeabilidad celular o un incremento de la expresión de las bombas de exclusión (como *NorA*). Más recientemente, se ha descrito en *Enterococcus faecalis*, la presencia del gen *qnr* (cuyo producto protege la ADN girasa de la inhibición por FQ), mecanismo que, anteriormente, solo se había en bacterias Gram negativas (1-4).

En los últimos años, la resistencia a las FQ en cocos Gram positivos se ha incrementado, habiéndose descrito alta prevalencia de resistencia en América y Asia, con un alto índice de fenotipos multi-drogo-resistentes (MDR) (15). Las infecciones causadas por bacterias grampositivas MDR, representan una gran carga de salud pública, no solo en términos de morbilidad y mortalidad, sino también, por el incremento del gasto en el manejo del paciente y la implementación de medidas de control de infección (16); por lo que el monitoreo de la resistencia debe ser reforzado a fin de orientar el uso racional de estos agentes en la clínica y prevenir la diseminación de la resistencia bacteriana (15). Los principales problemas de resistencia antimicrobiana en cocos grampositivos incluyen a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV) y *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina (14).

En este contexto, la presente investigación tuvo como objetivo principal evaluar la resistencia a seis FQ en cocos Gram positivos de importancia clínica aislados de muestras de pacientes atendidos en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (Venezuela), durante un periodo de cinco años (enero 2011 a diciembre 2015).

Métodos

Tipo y diseño de investigación: la presente investigación es cuantitativa, descriptiva, observacional, no experimental, de campo, transversal y retrospectiva (16).

Población y muestra: la población para la presente investigación estuvo representada por la totalidad de pacientes a partir de cuyos cultivos se logró el aislamiento de cocos grampositivos durante el periodo de estudio (N=9.200). La muestra estuvo conformada por todas las cepas de cocos grampositivos de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes atendidos en el mencionado Centro de Referencia Bacteriológica durante el periodo de estudio (n=9.292).

Criterios de inclusión y exclusión: durante el periodo de estudio, se incluyeron todas las cepas de cocos grampositivos de interés clínico aisladas, independientemente de su procedencia biológica y paciente de origen, excluyéndose todos los aislamientos bacterianos obtenidos no correspondientes a los microorganismos de interés.

Aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: las cepas fueron aisladas, por el personal del referido centro, siguiendo la metodología convencional para el cultivo de muestras clínicas. A este fin, se inocularon en los medios de cultivo habituales de acuerdo al origen de la muestra e incubadas apropiadamente. De las colonias compatibles con alguno de los microorganismos de interés, se realizó una coloración de Gram para visualizar los cocos grampositivos dispuestos, principalmente, en pares, cadenas o racimos, según el género.

Para la identificación de especie se utilizó el sistema automatizado VITEK® (BioMérieux), empleando tarjetas GPI (por sus siglas en inglés, Gram Positive Identification). Además, se efectuaron pruebas bioquímicas manuales como coagulasa y catalasa cuando fue necesario.

La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana, se realizó por el método de difusión en agar (Kirby & Baüer), siguiendo los lineamientos del Instituto para la Estandarización de Laboratorios Clínicos (CLSI) (17). Las FQ evaluadas fueron: ciprofloxacina (CIP, 5µg), levofloxacina (LVX, 5µg), lomefloxacina (LOM, 10µg), norfloxacina (NOR, 10µg), ofloxacina (OFX, 5µg) y moxifloxacina (MFX, 5µg).

Para la antibiotipia (determinación de los fenotipos o perfiles de resistencia a FQ, cepas resistentes e intermedias fueron tratadas de manera indistinta. Aislamientos con

resistencia, al menos, a un (1) agente antimicrobiano fueron considerados de un fenotipo distinto a aquellos completamente susceptibles.

Para el control de calidad de las pruebas de susceptibilidad, se utilizaron las cepas: *S. aureus* ATCC® 29213 sensible a meticilina y *S. aureus* ATCC® 4330 resistente a meticilina; *E. faecalis* ATCC® 29212, sensible a vancomicina; *E. faecalis* ATCC® 51299, resistente a vancomicina y *S. pneumoniae* ATCC® 49619, intermedia a penicilina.

Técnica de recolección de datos: se revisaron los registros de los resultados de todos los cultivos procesados en el centro de salud durante el periodo de estudio. La información necesaria (género y especie del microorganismo aislado y perfil de susceptibilidad a las FQ) fue registrada en un formulario previamente elaborado con este fin.

Análisis estadístico: en el laboratorio, los resultados de los cultivos fueron almacenados con el empleo del programa WHONET™, versión 5,6 (World Health Organization, WHO), el cual fue utilizado para acceder a la información y poder determinar la frecuencia relativa de aislamiento de los diferentes cocos grampositivos de importancia clínica y los porcentajes de resistencia y sensibilidad a las FQ evaluadas. El programa utilizado es un software gratuito desarrollado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos a partir de las bases de datos generadas por los Laboratorios de Microbiología.

La distribución de los microorganismos evaluados por género y especie, así como también los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se presentan por distribuciones de frecuencia. Usando el programa IBM® SPSS® Statistics para Windows, versión 25, se contrastaron los porcentajes encontrados, mediante las pruebas de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según fuese conveniente. Para la resistencia, se determinó el Intervalo de Confianza del 95% (%R 95% IC). Adicionalmente, la prueba de Kruskal-Wallis para k muestras independientes permitió comparar los porcentajes de resistencia a las diferentes FQ por año en los tres grupos de cocos grampositivos. Para todas las pruebas estadísticas se utilizó una significancia de 95% ($\alpha = 0,05$).

Aspectos bioéticos: por tratarse de un estudio retrospectivo, no fue necesario obtener el consentimiento escrito de los pacientes; pero si se solicitó la autorización del Comité de Ética del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo para llevar a cabo la investigación. Acorde a la normativa bioética internacional vigente, la información de los pacientes fue totalmente codificada para salvaguardar el principio de confidencialidad (18).

Resultados

Frecuencia de los cocos Gram positivos en los cultivos: durante el periodo de estudio se procesaron en la institución 36.156 muestras clínicas para cultivo bacteriológico, a partir de las cuales se aislaron 9.292 cepas de cocos Gram positivos de importancia clínica, equivalentes a una positividad de 25,70% para estos microorganismos en la institución. Del total de aislamientos, un 76,18% correspondieron al género *Staphylococcus* (n=7.072); 15,30% a *Enterococcus* (n=1.422) y 8,59% a *Streptococcus* (n=798), evidenciándose predominio de *S. aureus* con 4.438 cepas que corresponden al 46,78% del total, seguido de *Staphylococcus epidermidis* con 1.158 cepas (12,46%) y, en tercer lugar, *E. faecalis* con 747 cepas que equivalen a un 8,04% del total de aislamientos analizados. Entre los estreptococos, la especie más frecuente fue *Streptococcus agalactiae* con 276 aislamientos que representan un 2,97% de la totalidad de cepas estudiadas.

Distribución de los cocos Gram positivos por Género y Especie: la distribución por especie de los aislamientos correspondientes a los géneros *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*, en orden de frecuencia, se presenta en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

Tabla 1. *Staphylococcus*. Distribución por Especie. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=7.072)

Especie	Número de aislamientos	%
<i>S. aureus</i> ss. <i>aureus</i>	4.348	61,46
<i>S. epidermidis</i>	1.158	16,37
<i>S. haemolyticus</i>	490	6,93
<i>S. hominis</i> ss. <i>hominis</i>	447	6,32
SCN	406	5,74
<i>S. capitis</i> ss. <i>capitis</i>	71	1,00
<i>S. warneri</i>	49	0,69
<i>S. cohnii</i> ss. <i>urealyticum</i>	26	0,37
<i>S. saprophyticus</i> ss. <i>saprophyticus</i>	23	0,33
<i>S. sciuri</i> ss. <i>sciuri</i>	14	0,20
<i>S. intermedius</i>	9	0,13
<i>S. sciuri</i> ss. <i>lentus</i>	7	0,10
<i>S. xylosus</i>	6	0,08
<i>S. auricularis</i>	5	0,07
<i>S. cohnii</i> ss. <i>cohnii</i>	5	0,07
<i>S. lugdunensis</i>	4	0,06
<i>S. simulans</i>	3	0,04
<i>S. kloosii</i>	2	0,03
<i>S. schleiferi</i> ss. <i>schleiferi</i>	1	0,01
TOTAL	7.072	100,00

SCN: estafilococos coagulasa negativa

Para los estafilococos, la especie más prevalente fue *S. aureus* (61,46%); correspondiendo el 38,54% de los aislamientos a las especies coagulasa negativa (SCN). Entre estas, las más frecuentes fueron: *S. epidermidis* (16,37%) y *S. haemolyticus* (6,93%).

Tabla 2. *Enterococcus*. Distribución por especie. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=1.422)

Especie	Número de aislamientos	%
<i>E. faecalis</i>	749	52,68
<i>E. faecium</i>	586	41,21
<i>E. avium</i>	33	2,32
<i>E. gallinarum</i>	26	1,83
<i>E. raffinosus</i>	8	0,56
<i>E. casseliflavus</i>	6	0,42
<i>E. hirae</i>	6	0,42
<i>Enterococcus</i> sp.	5	0,35
<i>E. durans</i>	3	0,21
TOTAL	1.422	100,00

Tabla 3. *Streptococcus*. Distribución por especie. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=798)

Especie	Número de aislamientos	%
<i>S. agalactiae</i>	276	34,59
<i>S. pneumoniae</i>	222	27,81
<i>S. pyogenes</i>	94	11,76
<i>S. mitis</i>	43	5,39
<i>S. viridans</i> , α -hemolíticos	40	5,01
<i>S. anginosus</i>	24	3,01
<i>S. β-hemolítico Grupo G</i>	23	2,88
<i>S. dysgalactiae</i> ss. <i>equisimilis</i>	15	1,88
<i>S. sanguinis</i>	15	1,88
<i>S. constellatus</i>	10	1,25
<i>Streptococcus</i> sp.	6	0,76
<i>S. β-hemolítico no (A, B, C, E o G)</i>	6	0,75
<i>S. bovis</i>	4	0,5
<i>S. β-hemolítico Grupo D (no enterococo)</i>	3	0,38
<i>S. equinus</i>	2	0,25
<i>S. gordonii</i>	2	0,25
<i>S. intermedius</i>	2	0,25
<i>S. equi</i> ss. <i>equi</i>	2	0,25
<i>S. mutans</i>	2	0,25
<i>S. β-hemolítico Grupo E</i>	2	0,25
<i>S. alactolyticus</i>	1	0,13
<i>S. equi</i> ss. <i>zooepidemicus</i>	1	0,13
<i>S. parasanguinis</i>	1	0,13
<i>S. uberis</i>	1	0,13
<i>S. β-hemolítico Grupo C</i>	1	0,13
TOTAL	798	100,00

Por su parte, *E. faecalis* fue la especie más comúnmente detectada del género *Enterococcus* (52,68%), seguida de *E. faecium* (41,21%) y *E. avium* (2,32%).

En relación a los estreptococos, *S. agalactiae* (34,59%), *S. pneumoniae* (27,81%) y *S. pyogenes* (11,76%) fueron las especies predominantes.

Cabe destacar que en 406 aislamientos de SCN, 5 de enterococos y 6 de estreptococos, que representan un 4,49% del total de cepas analizadas, no se logró la identificación hasta el nivel de especie, por lo cual fueron reportados como SCN, *Enterococcus* sp. y *Streptococcus* sp., respectivamente.

Resistencia a FQ en *Staphylococcus*: la resistencia global a las FQ entre los miembros del género *Staphylococcus* en conjunto, osciló entre 19,70% para OFX hasta un máximo

de 37,70% para LOM. Entre las cepas resistentes a meticilina, la menor tasa de resistencia correspondió a OFX (26,80%), seguida de MFX (29,30%); mientras que, para las otras FQ, la resistencia fue > 30,00%. Entre las cepas de estafilococos sensibles a meticilina, la resistencia a las FQ fue notoriamente menor ($\leq 10,80\%$) (Datos no mostrados).

En *S. aureus*, la resistencia a FQ osciló entre 75,40% (MFX) y 20,40% (LVX). Para SARM, el orden de frecuencia de la

resistencia a FQ fue: MFX (79,60%); LOM (30,90%); NOR (30,40%); CIP (27,30%) y LVX (26,20%) Por su parte, las cepas de SASM mostraron porcentajes mucho más bajos de resistencia a este grupo de antibióticos (< 6,00%), a excepción de MFX (50,00%); siendo mayor la resistencia a LOM y CIP (5,50% y 5,00%, respectivamente); NOR (4,70%) y LVX (4,50%). Para los estafilococos no se evaluó OFX. Las diferencias encontradas en la susceptibilidad a las FQ entre cepas SARM y SASM fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Susceptibilidad a las fluoroquinolonas en *Staphylococcus*, distribución por grupo. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=9292)

Microorganismo	Antibiótico	Punto de corte (mm)	Número de cepas probadas	%R	%I	%S	%R 95% IC
<i>S. aureus</i> (n=4.348)	CIP	16 - 20	2.812	19,90	1,50	78,60	18,40-21,40
	LOM	19 - 21	1.130	22,80	1,50	75,70	20,40-25,40
	LVX	16 - 18	2.986	13,50	6,90	79,60	12,30-14,80
	NOR	13 - 16	1.114	23,00	0,90	76,10	20,60-25,60
	OFX	15 - 17	1	0	0	100,00	0,00-94,50
	MFX	21 - 23	57	75,40	0	24,60	61,90-85,40
SARM (n=3.075)	CIP	16 - 20	2.062	25,70	1,60	72,60	23,80-27,70
	LOM	19 - 21	773	29,20	1,70	69,10	26,00-32,60
	LVX	16 - 18	2.173	17,40	8,80	73,70	15,80-19,10
	NOR	13 - 16	860	29,70	0,70	69,60	26,50-33,10
	OFX	15 - 17	ND	ND	ND	ND	ND
	MFX	21 - 23	49	79,60	0	20,40	65,20-89,30
SASM (n=1.273)	CIP	16 - 20	750	3,90	1,10	95,00	2,70-5,60
	LOM	19 - 21	357	3,90	1,60	94,50	2,00-7,30
	LVX	16 - 18	813	2,70	1,80	95,60	1,70-4,20
	NOR	13 - 16	254	3,10	1,60	95,30	1,40-6,30
	OFX	15 - 17	1	0	0	100,00	0,00-94,50
	MFX	21 - 23	8	50,00	0	50,00	17,40-82,60
SCN (n=2.724)	CIP	16 - 20	578	48,10	4,00	47,90	44,00-52,30
	LOM	19 - 21	760	64,20	0,40	35,40	60,70-67,60
	LVX	16 - 18	608	37,00	13,00	50,00	33,20-41,00
	NOR	13 - 16	758	60,90	3,80	35,20	57,30-64,40
	OFX	15 - 17	29	100,00	0	0	5,50-100,00
	MFX	21 - 23	32	93,80	3,10	3,10	77,80-98,90
SCNRM (n=2.449)	CIP	16 - 20	496	52,40	4,40	43,10	47,90-56,90
	LOM	19 - 21	446	67,50	0,40	32,10	61,20-73,20
	LVX	16 - 18	519	39,70	15,00	45,30	35,50-44,10
	NOR	13 - 16	448	63,70	4,40	31,90	57,30-69,60
	OFX	15 - 17	29	100,00	0	0	5,50-100,00
	MFX	21 - 23	29	93,10	3,40	3,40	75,80-98,80
SCNSM (n=275)	CIP	16 - 20	82	18,40	0	81,60	10,80-29,30
	LOM	19 - 21	314	22,20	0	77,80	9,40-42,70
	LVX	16 - 18	89	17,10	1,20	81,70	10,00-27,40
	NOR	13 - 16	310	17,90	3,60	78,60	6,80-37,60
	OFX	15 - 17	ND	ND	ND	ND	ND
	MFX	21 - 23	3	100,00	0	0	19,80-100,00

%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; %S: porcentaje de sensibilidad; %R 95% IC: intervalo de confianza del 95% para el porcentaje de resistencia; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SCNRM: *Staphylococcus coagulasa* negativa resistentes a meticilina; SCNSM: *Staphylococcus coagulasa* negativa sensibles a meticilina; CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina.

Para los SCN, la resistencia observada a todas las FQ tuvo un rango de 37,00% a 100,00%. Entre las cepas de SCN resistentes a meticilina (SCNRM), la resistencia a OFX fue total (100,00%), seguida de MFX 96,50%; NOR 68,10%; LOM 67,90%; CIP 56,80% y LVX 54,10%. En las cepas de SCN sensibles a meticilina (SCNSM), la resistencia observada fue menor que en las cepas SCNRM. El primer lugar de resistencia correspondió a MFX (100,00%); mientras que, para el resto de las FQ evaluadas, la resistencia fue \leq 22,20%. Las diferencias encontradas en la susceptibilidad a las FQ entre cepas SCNRM y SCNSM resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 4).

Perfiles de Resistencia a FQ en Staphylococcus: la Tabla 5 expresa los perfiles de resistencia antimicrobiana a las FQ en especies de estafilococos, obteniéndose 31 antibiotipos diferentes. El 79,02% de los aislamientos (5.587 cepas) se mostró completamente sensible; 2,96% (210 cepas) resultó resistente a una sola FQ; 10,12% (703 cepas) expresó resistencia a dos; 0,79% (56 cepas) fue resistente a tres; 3,47% (247 cepas) manifestó resistencia a cuatro; 0,65% (46 cepas) evidenció resistencia a cinco y 2,99% (211 cepas) presentó resistencia a todas las FQ probadas. El 17,11% de los aislamientos (744 cepas) de *S. aureus* expresó resistencia a las FQ.

Al analizar separadamente, los aislados en base a la susceptibilidad a la meticilina, 676 cepas (21,98%) resultaron resistentes, presentándose 27 antibiotipos diferentes de resistencia en las cepas SARM, siendo el más común, el fenotipo CIP^R-LVX^R (7,48%); mientras que entre las cepas SASM, 68 (5,34%) aparecieron como resistentes y desplegaron 14 perfiles diferentes, destacando en primer lugar los fenotipos LOM^R y LVX^R que representaron un 1,26% de los aislamientos, cada uno. Por su parte, en el grupo SCN, 249 cepas (9,14%) fueron resistentes a las FQ. Los SCNRM exhibieron 20 perfiles diferentes de susceptibilidad a las FQ, resultando el fenotipo NOR^R-CIP^R-LOM^R-LVX^R el más prevalente (5,02%); mientras que, los SCNSM, mostraron mayor sensibilidad, encontrándose solamente 6 perfiles de resistencia, apreciándose mayor frecuencia para el perfil CIP^R-LVX^R (2,55%) (Datos no mostrados).

Resistencia a FQ en Enterococcus: en conjunto, la resistencia a las FQ entre los enterococos varía desde 32,80% para LVX hasta un máximo de 41,40% a LOM. Al analizar por separado esta resistencia de acuerdo a la susceptibilidad a vancomicina, la misma se eleva drásticamente alcanzando hasta un 74,30% (LOM y OFX, cada una) en las cepas resistentes a este glicopéptido, a diferencia de las cepas sensibles a vancomicina, donde la resistencia se presenta con una tasa máxima de 36,80% (LOM) (Datos no mostrados).

En las cepas de *E. faecalis* sensibles a vancomicina, la resistencia a FQ osciló entre un mínimo de 17,30% (LVX) y un máximo de 18,90% (LOM). No se observó resistencia a las FQ entre las cepas de esta especie con resistencia adquirida a vancomicina. En el caso de *E. faecium*, los valores de resistencia a FQ fueron mayores para todas las drogas probadas, tanto para las cepas sensibles a vancomicina (rango de 43,00% a NOR – 55,10% a LOM),

como en las cepas con resistencia adquirida a este antibiótico ($\geq 80,50\%$ en todas las FQ) (Tabla 6).

Tabla 5. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en *Staphylococcus* spp. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=7.072)

Perfil	Perfil de resistencia	Número de aislamientos	%
1	NINGUNO	5587	79,02
2	MFX	13	0,18
3	LVX	53	0,75
4	OFX	2	0,03
5	LOM	92	1,30
6	CIP	44	0,62
7	NOR	6	0,08
8	LOM-MFX	3	0,04
9	LOM-LVX	8	0,11
10	LOM-OFX	2	0,03
11	CIP-MFX	2	0,03
12	CIP-LOM	12	0,17
13	NOR-LOM	328	4,64
14	CIP-LVX	360	5,10
15	CIP-LVX-MFX	12	0,17
16	CIP-LOM-LVX	9	0,13
17	NOR-LOM-LVX	8	0,11
18	NOR-CIP-LOM	24	0,34
19	NOR-CIP-LVX	3	0,04
20	NOR-CIP-OFX-LVX	1	0,01
21	CIP-LOM-LVX-MFX	1	0,01
22	NOR-CIP-LOM-LVX	240	3,39
23	NOR-CIP-LOM-OFX	2	0,03
24	NOR-CIP-LOM-MFX	1	0,01
25	CIP-LOM-OFX-LVX	1	0,01
26	NOR-CIP-LVX-MFX	1	0,01
27	CIP-LOM-OFX-LVX-MFX	2	0,03
28	NOR-CIP-LOM-OFX-MFX	1	0,01
29	NOR-CIP-LOM-OFX-LVX	10	0,14
30	NOR-CIP-LOM-LVX-MFX	33	0,47
31	NOR-CIP-LOM-OFX-LVX-MFX	211	2,99
TOTAL		7.072	100,00

CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

Con relación a las otras especies de enterococos, en general, la resistencia máxima observada fue de 10,00% para LOM y OFX, cada una y la mínima, correspondió a LVX (4,60%) (Tabla 6). En el grupo vancomicina-resistente, la resistencia a FQ alcanzó 13,30% a LVX; 16,70% a LOM, OFX y MFX, cada una; y, 17,20% a CIP e igual porcentaje a NOR; mientras que, en las cepas vancomicina sensibles, no se detectó resistencia completa a estos antibióticos, descubriéndose solo resistencia intermedia a CIP (1,80%), LVX (1,80%), NOR (1,80%) y MFX (7,30%). Al aplicar el estadístico X², las diferencias observadas entre los grupos resistentes y sensibles a vancomicina resultaron significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 6).

Perfiles de Resistencia a FQ en Enterococcus: los enterococos desplegaron 15 perfiles distintos de resistencia a las FQ, observándose en 921 cepas (64,78%) un fenotipo completamente susceptible; en 16 (1,12%) se detectó resistencia a una sola FQ; 11 (0,77%) exhibieron resistencia a dos e igual porcentaje a tres de las FQ

estudiadas; 335 (23,56%) manifestaron resistencia a cuatro de estos antibióticos; 5 (0,35) resultaron resistentes a cinco y, finalmente, 123 cepas (8,65%) se mostraron

completamente refractarias a las seis FQ probadas (Tabla Z).

Tabla 6. Susceptibilidad a las fluoroquinolonas en *Enterococcus* spp. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=1.422)

Microorganismo	Antibiótico	Puntos de corte (mm)	Número Cepas probadas	%R	%I	%S	%R 95% IC
EFARV (n=2)	CIP	16 - 20	2	0	0	100,00	0,00-80,20
	LVX	14 - 16	0	ND	ND	ND	ND
	LOM	14 - 16	2	0	0	100,00	0,00-80,20
	NOR	13 - 16	2	0	0	100,00	0,00-80,20
	OFX	13 - 15	ND	ND	ND	ND	ND
	MFX	21 - 23	2	0	0	100,00	0,00-80,20
EFASV (n=747)	CIP	16 - 20	606	18,30	1,80	79,90	15,30-21,70
	LOM	14 - 16	122	18,90	0	81,10	12,60-27,20
	LVX	14 - 16	612	17,30	3,10	79,60	14,40-20,60
	NOR	13 - 16	581	17,60	1,90	80,60	14,60-21,00
	OFX	13 - 15	123	18,70	0,80	80,50	12,50-26,90
	MFX	21 - 23	566	18,20	2,10	79,70	15,20-21,70
EFCRV (n=159)	CIP	16 - 20	158	84,80	4,40	10,80	78,00-89,80
	LOM	19 - 21	29	86,20	3,40	10,30	67,40-95,50
	LVX	14 - 16	159	80,50	8,20	11,30	73,30-86,20
	NOR	13 - 16	158	82,90	6,30	10,80	75,90-88,20
	OFX	13 - 15	29	86,20	3,40	10,30	67,40-95,50
	MFX	21 - 23	159	84,30	5,00	10,70	77,50-89,40
EFCSV (n=427)	CIP	16 - 20	424	45,00	4,70	50,20	40,20-49,90
	LOM	19 - 21	127	55,10	3,90	40,90	46,00-63,80
	LVX	14 - 16	425	43,50	6,40	50,10	38,80-48,40
	NOR	13 - 16	421	43,00	5,70	51,30	38,20-47,90
	OFX	13 - 15	127	52,80	7,10	40,20	43,80-61,70
	MFX	21 - 23	424	46,20	3,10	50,70	41,40-51,10
OERV (n=30)	CIP	16 - 20	29	17,20	6,90	75,90	6,50-36,40
	LOM	19 - 21	6	16,70	33,30	50,00	0,90-63,50
	LVX	14 - 16	30	13,30	10,00	76,70	4,30-31,60
	NOR	13 - 16	29	17,20	3,40	79,30	6,50-36,40
	OFX	13 - 15	6	16,70	33,30	50,00	0,90-63,50
	MFX	21 - 23	30	16,70	6,70	76,70	6,30-35,50
OESV (n=57)	CIP	16 - 20	55	0	1,80	98,20	0,00-8,10
	LOM	19 - 21	4	0	0	100,00	0,00-60,40
	LVX	14 - 16	55	0	1,80	98,20	0,00-8,10
	NOR	13 - 16	55	0	1,80	98,20	0,00-8,10
	OFX	13 - 15	4	0	0	100,00	0,00-60,40
	MFX	21 - 23	55	0	7,30	92,70	0,00-8,10

%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; %S: porcentaje de sensibilidad; %R95% IC: intervalo de confianza del 95% para el porcentaje de resistencia; EFARV: *E. faecalis* resistente a vancomicina; EFASV: *E. faecalis* sensible a vancomicina; EFCRV: *E. faecium* resistente a vancomicina; EFCSV: *E. faecium* resistente a vancomicina; OERV: otros enterococos resistentes a vancomicina; OESV: otros enterococos sensibles a vancomicina; CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina; ND: no determinado.

Del total de enterococos estudiados, 191 (13,43%) mostraron resistencia a vancomicina y 1231 (86,57%), resultaron sensibles a este glicopéptido; pero en ambos grupos, el perfil de resistencia a FQ más frecuente fue NOR^R-CIP^R-LVX^R-MFX^R, el cual fue expresado por 116 cepas (60,73%) y 217 cepas (17,63%) resistentes y sensibles a vancomicina, respectivamente. Cabe destacar que este también fue el perfil de resistencia a FQ más frecuentemente encontrado en las cepas de *E. faecalis* sensibles a vancomicina (11,51%), *E. faecium* resistentes a vancomicina (70,44%), *E. faecium* sensibles a vancomicina (30,44%), otros enterococos resistentes a

vancomicina (57,14%) y sensibles a vancomicina (7,02%) (Datos no mostrados).

Es importante destacar que, entre las cepas de enterococos con resistencia intrínseca a vancomicina (*E. casseliflavus* y *E. gallinarum*), todos los aislados de *E. gallinarum* (26) y *E. casseliflavus* (6), correspondientes al fenotipo vanC (VA^R-TEC^S), solo una cepa de *E. gallinarum* (3,85%) y 16 de *E. casseliflavus* (61,54%) se mostraron totalmente sensibles a las FQ probadas (Datos no mostrados).

Tabla 7. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en *Enterococcus* spp. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=1.422)

Perfil	Perfil de resistencia	Número de aislamientos	%
1	NINGUNO	921	64,78
2	MFX	5	0,35
3	OFX	2	0,14
4	CIP	2	0,14
5	LVX	7	0,49
6	CIP-LVX	8	0,56
7	NOR-LVX	1	0,07
8	NOR-MFX	2	0,14
9	CIP-LVX-MFX	5	0,35
10	NOR-CIP-LVX	4	0,28
11	NOR-LVX-MFX	2	0,14
12	NOR-CIP-LVX-MFX	334	23,49
13	CIP-LOM-OFX-MFX	1	0,07
14	CIP-LOM-OFX-LVX-MFX	5	0,35
15	NOR-CIP-LOM-OFX-LVX-MFX	123	8,65
TOTAL		1.422	100,00

CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

Resistencia a FQ en *Streptococcus*: entre los cocos Gram positivos de importancia clínica analizados en esta investigación, los estreptococos mostraron la menor resistencia a FQ, obteniéndose para todas, una baja resistencia (inferior al 10,00%). *S. agalactiae* mostró 1,80% de resistencia a LOM y fue completamente susceptible a OFX. *S. pneumoniae* mostró escasa resistencia a las FQ (< 1% a LVX y OFX), a excepción de MFX, para la cual se observó 33,30% de resistencia; sin embargo, estos resultados no tienen significancia estadística, pues el número de cepas a las que se les probó esta FQ fue muy bajo (solamente 3 cepas). Es importante destacar que la susceptibilidad a la penicilina fue constante entre todas las especies de estreptococos investigadas, incluyendo *S. pneumoniae*. En consecuencia, para los estreptococos no se pudo calcular el estadístico chi-cuadrado para determinar asociación entre la susceptibilidad a penicilina y la resistencia a FQ debido a que la sensibilidad de las cepas a penicilina fue una constante. En *S. pyogenes*, se observó solamente resistencia a LVX (2,20%); encontrándose igual proporción de cepas con resistencia intermedia a LVX y OFX. Por su parte, en las restantes especies de estreptococos, la resistencia a FQ se encontró por debajo del 5%; aunque el 29,20% de las cepas expresó resistencia intermedia a LVX. Entre las FQ probadas, LOM y OFX fueron las más potentes con porcentajes de resistencia de 2,00% y 3,10%, respectivamente (Tabla 8).

Perfiles de Resistencia a FQ en *Streptococcus*: en concordancia con los bajos niveles de resistencia encontrados entre los estreptococos, en ellos se detectó también el número más bajo de perfiles de resistencia a FQ (6), correspondiendo la casi totalidad de las cepas al fenotipo sensible (783 cepas; 98,12%); 9 cepas (1,13%) expresaron resistencia a una sola FQ; 4 (0,50%) fueron resistentes a dos de estas drogas; 1(0,13% expresó resistencia a 3 de las FQ y 1 (0,13%) apareció resistente a todas las FQ probadas, a excepción de MFX (Tabla 9).

Una sola cepa de neumococo (0,45%) mostró un perfil OFX^R-LVX^R-MFX^R. En *S. pyogenes*, solo dos cepas expresaron resistencia a las FQ evaluadas: 1 (1,09%) LVX^R y 1 (1,09%) LOM^R. Para *S. agalactiae*, una sola cepa (0,36%) apareció con fenotipo LVX^R. Para el resto de las especies de estreptococos incluidas en esta investigación, se descubrieron solo tres perfiles de resistencia a las FQ: 7 cepas (2,76%) fueron LOM^R; 3 cepas (1,18%) aparecieron LVX^R-OFX^R y una sola cepa (0,39%) mostró el fenotipo de resistencia completa (NOR^R-CIP^R-LOM^R-OFX^R-LVX^R-MFX^R (Datos no mostrados).

Evolución de la Resistencia a FQ en cocos Gram positivos: la resistencia a las FQ y su evolución en los cocos Gram positivos por año de estudio y género bacteriano se presentan en la Tabla 10 y las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente. Al evaluar, de manera global, todas las cepas estudiadas, se encontraron porcentajes de 26,00% (95% IC: 24,80-27,20); 33,30% (95% IC: 31,60-35,00); 19,60% (95% IC: 18,60-20,70); 31,60% (95% IC: 30,10-33,10); 18,00% (95% IC: 16,30-19,90) y 27,20% (95% IC: 25,50-29,00), para CIP, LOM, LVX, NOR, OFX y MFX, respectivamente (Datos no mostrados).

La distribución de la resistencia a las FQ por año en cada género bacteriano es diferente ($p \leq 0,05$). En todo el periodo, se evidencia un amplio predominio de la resistencia entre los enterococos, seguido de los estafilococos y, por último, los estreptococos. La resistencia en *Staphylococcus* osciló entre 6,00 y 38,00%, observándose en el año 2013, los máximos porcentajes de resistencia para todas las FQ probadas. Entre los miembros del género *Enterococcus*, la resistencia fue mayor, con un rango de 28,00 a 58,00% y un pico máximo para LMX y MFX en el 2015; mientras que, para las restantes FQ, el tope de la resistencia se presentó en el 2011. La mayoría de las cepas de *Streptococcus* mostraron baja resistencia a estos antibióticos (0-9,00%, con excepción de MFX en el año 2015 que exhibió un 25,00% de resistencia), siendo la resistencia a las otras FQ más elevada en el 2014. Al analizar por separado cada género bacteriano, se aprecia que en los cinco años del estudio (2011-2015), la resistencia a las FQ muestra una tendencia creciente en los tres géneros de cocos Gram positivos evaluados.

Discusión

A pesar de las directrices actuales con el objetivo de preservar la eficacia de estos fármacos, la resistencia a las FQ sigue produciéndose a un ritmo creciente en numerosas especies bacterianas y su uso varía a nivel mundial (4). Debido a la ausencia de vigilancia activa, los datos sobre el consumo de estos antibióticos son escasos en muchos países, lo que dificulta realizar comparaciones de consumo y tasas de resistencia entre diferentes áreas geográficas (4). Este trabajo intenta evaluar, sistemáticamente, la resistencia a las FQ en cocos Gram positivos de importancia clínica en el SAHUM, Maracaibo. Los patógenos grampositivos son una causa importante de infecciones adquiridas tanto en hospitales como en la comunidad y, exhiben una notable capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos. Los estafilococos,

enterococos, estreptococos y *Clostridium difficile* son los patógenos grampositivos de interés clínico más prevalentes y relevantes, siendo actualmente, SARM, los enterococos resistentes a glicopéptidos y los neumococos

resistentes a múltiples fármacos, los principales retos de resistencia entre los patógenos grampositivos (19).

Tabla 8. Susceptibilidad a las fluoroquinolonas en *Streptococcus* spp. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=798)

Microorganismo	Antibiótico	Puntos de corte (mm)	Número de Cepas probadas	%R	%I	%S	%R 95% IC
<i>Streptococcus</i> (n=798)	CIP	16 - 20	25	4,00	0	96,00	0,20-22,30
	LOM	19 - 21	24	4,20	29,20	66,70	0,20-23,20
	LVX	14 - 16	350	1,40	0,90	97,70	0,50-3,50
	NOR	13 - 16	24	4,20	0	95,80	0,20-23,20
	OFX	13 - 15	355	1,10	0,60	98,30	0,30-3,00
	MFX	15 - 17	27	7,40	0	92,60	1,30-25,70
<i>S. pneumoniae</i> (n=222)	CIP	16 - 20	ND	ND	ND	ND	ND
	LOM	19 - 21	ND	ND	ND	ND	ND
	LVX	14 - 16	116	0,90	0	99,10	0,10-5,50
	NOR	13 - 16	ND	ND	ND	ND	ND
	OFX	13 - 15	120	0,80	0	99,20	0,00-5,20
	MFX	15 - 17	3	33,30	0	66,70	1,80-87,50
<i>S. pyogenes</i> (n=92)	CIP	16 - 20	ND	ND	ND	ND	ND
	LOM	19 - 21	ND	ND	ND	ND	ND
	LVX	14 - 16	46	2,20	2,20	95,70	0,10-13,00
	NOR	13 - 16	ND	ND	ND	ND	ND
	OFX	13 - 15	45	0	2,20	97,80	0,00-9,80
	MFX	15 - 17	ND	ND	ND	ND	ND
<i>S. agalactiae</i> (n=276)	CIP	16 - 20	1	0	0	100	0,0-94,5
	LOM	19 - 21	57	1,80	0	98,20	0,10-10,70
	LVX	14 - 16	ND	ND	ND	ND	ND
	NOR	13 - 16	ND	ND	ND	ND	ND
	OFX	13 - 15	59	0	0	100,00	0,00-7,60
	MFX	15 - 17	ND	ND	ND	ND	ND
Otros (n=254)	CIP	16 - 20	24	4,20	0	95,80	0,20-23,20
	LVX	14 - 16	24	4,20	29,20	66,70	0,20-23,20
	LOM	14 - 16	99	2,00	2,00	96,00	0,30-7,80
	NOR	13 - 16	24	4,20	0	95,80	0,20-23,20
	OFX	13 - 15	97	3,10	1,00	95,90	0,80-9,40
	MFX	15 - 17	24	4,20	0	95,80	0,20-23,20

%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; %S: porcentaje de sensibilidad; %R95% IC: intervalo de confianza del 95% para el porcentaje de resistencia; CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina; ND: no determinado.

Tabla 9. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en *Streptococcus* spp. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=798)

Perfil	Perfil de resistencia	Número de aislamientos	%
1	NINGUNO	783	98,12
2	LOM	7	0,88
3	LVX	2	0,25
4	OFX-LVX	4	0,50
5	OFX-LVX-MFX	1	0,13
6	NOR-CIP-LOM-OFX-LVX	1	0,13
TOTAL		798	100,00

CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

Tabla 10. Resistencia a las fluoroquinolonas en Cocos Gram positivos de importancia clínica por año. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=9.092)

Género	Fluoroquinolona	Año				
		2011 (n=572)	2012 (n=1.736)	2013 (n=2.240)	2014 (n=1.777)	2015 (n=747)
<i>Staphylococcus</i> (n=7.072)	CIP	20,40	24,10	26,10	19,40	24,10
	LOM	11,70	34,50	37,10	11,80	18,80
	LVX	16,80	17,70	19,80	11,50	15,70
	NOR	11,80	33,00	34,80	11,70	12,50
	OFX	10,40	13,80	24,00	10,80	12,50
	MFX	6,10	20,80	24,40	14,70	22,10
<i>Enterococcus</i> (n=1422)	CIP	49,10	30,10	34,90	36,50	29,40
	LOM	47,10	33,70	40,20	43,80	57,10
	LVX	45,30	29,00	31,80	36,20	27,30
	NOR	47,10	28,70	34,90	35,50	28,20
	OFX	44,40	33,70	39,00	42,50	53,60
	MFX	47,10	29,70	38,20	36,80	30,30
<i>Streptococcus</i> (n=798)	CIP	0,00	0,00	0,00	7,70	0,00
	LOM	0,00	0,00	0,00	8,30	0,00
	LVX	0,00	1,90	0,80	2,30	2,20
	NOR	0,00	0,00	0,00	8,30	0,00
	OFX	0,00	0,00	0,80	2,30	2,10
	MFX	0,00	0,00	0,00	7,70	25,00

CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; LOM: lomefloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

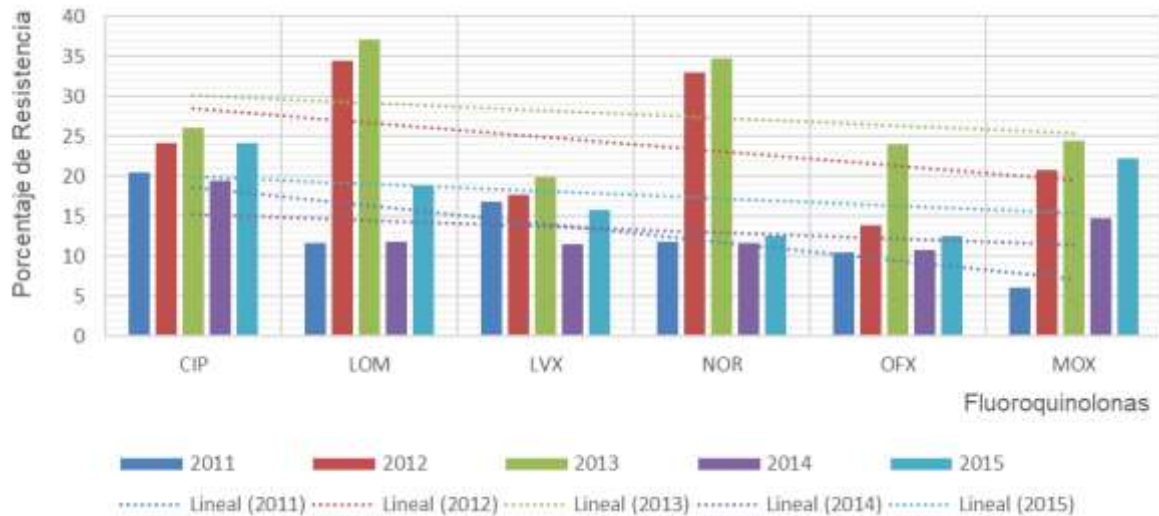


Figura 1. Evolución de la resistencia a fluoroquinolonas en cocos Gram positivos de importancia clínica. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=9202).

CIP: ciprofloxacina; LOM: Lomefloxacina; LVX: levofloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

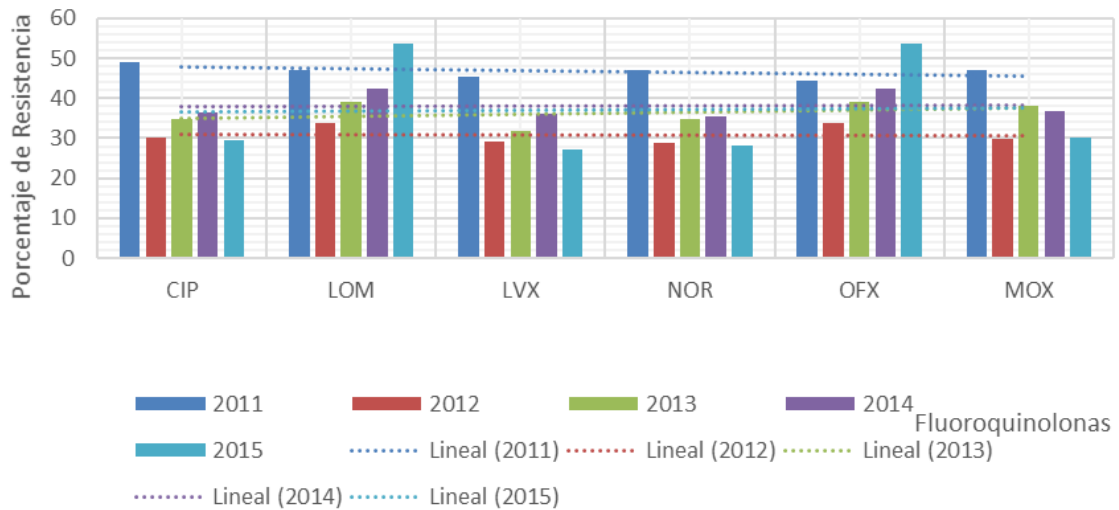


Figura 2. Evolución de la resistencia a fluoroquinolonas en *Enterococcus*. CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=1.422)

CIP: ciprofloxacina; LOM: Lomefloxacina; LVX: levofloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

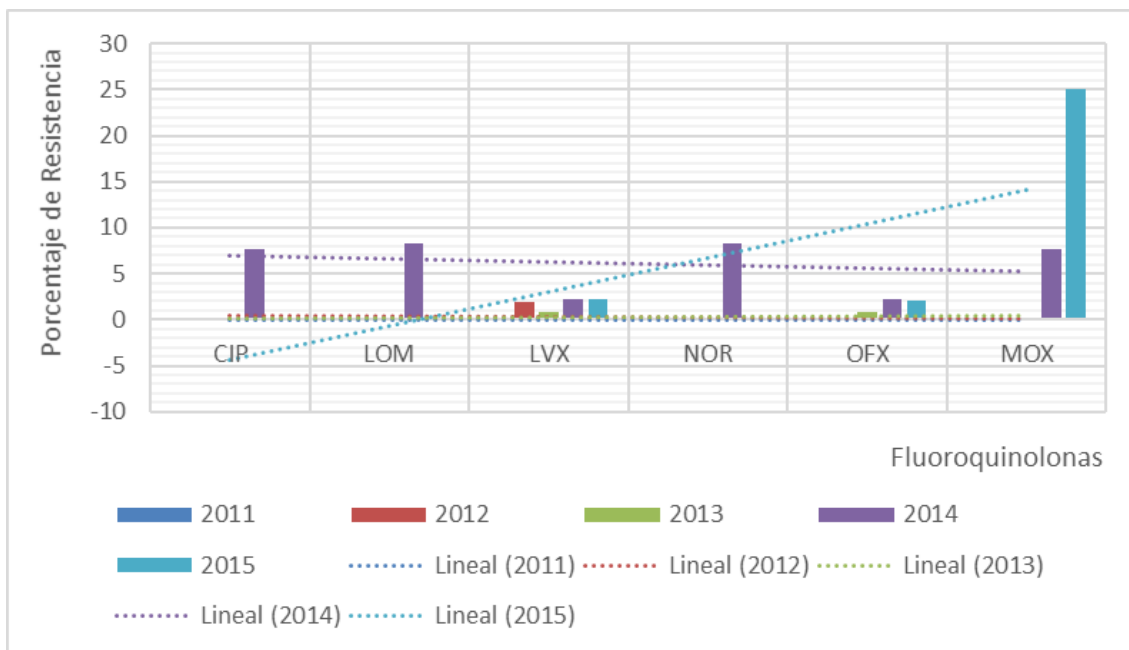


Figura 3. Evolución de la resistencia a fluoroquinolonas en *Streptococcus* CRB-SAHUM. Maracaibo, Estado Zulia. Enero 2011-Diciembre 2015 (n=798)

CIP: ciprofloxacina; LOM: Lomefloxacina; LVX: levofloxacina; NOR: norfloxacina; OFX: ofloxacina; MFX: moxifloxacina

En esta investigación, se encontró una prevalencia de 25,70% para los cocos grampositivos, porcentajes similares a los reportados por Matta y cols. (20), quienes manifiestan que, entre los microorganismos aislados a partir de muestras clínicas, los estafilococos (*S. aureus* seguido de los SCN) son los patógenos grampositivos más prevalentes (22,60%); no obstante, el porcentaje de aislamiento observado (76,18%), fue muy superior al reportado por

estos autores (13,60%). Para los enterococos, el porcentaje de aislamiento (15,30%) es muy superior al expresado por los investigadores mencionados previamente (20), quienes informan un 6,20% de cultivos positivos para este género bacteriano. Coincidiendo con los reportes de estos autores, los resultados obtenidos demuestran que las infecciones por *Streptococcus* no son tan frecuentes en el

entorno local (8,59%); aunque el valor indicado por estos, es inferior (2,4%) (20).

A principios del siglo XXI, los clínicos se enfrentan con un número creciente de pacientes inmunodeficientes con cirugía avanzada, enfermedades malignas, prolongadas estancias en unidades de cuidados intensivos e instalaciones de cuidados a largo plazo. La edad promedio de los pacientes hospitalizados está creciendo, al menos, en la parte occidental del mundo. Muchos de esos pacientes desarrollan infecciones por patógenos con rasgos de resistencia de presentación variable; pero a menudo con un nivel bastante alto de resistencia natural. Concomitantemente, los pacientes son tratados con antibióticos de amplio espectro que incrementan la selección de aislamientos MDR. En consecuencia, la resistencia múltiple aparece cada vez con más frecuencia en patógenos humanos, tales como *S. aureus* y *E. faecium*, habiéndose observado pandrogresistencia para la mayoría de esas especies bacterianas. Estas bacterias pueden convertirse en una necesidad médica no satisfecha en la terapia antibacteriana en un futuro próximo, que se produce en su mayoría; pero no sólo en entornos hospitalarios, pudiendo diseminarse a la comunidad (21).

Es interesante analizar cómo han cambiado los principales patógenos hospitalarios durante los últimos 30 años. Los estafilococos y estreptococos prevalecieron en los años sesenta y setenta; los gramnegativos aumentaron de importancia en los años setenta y ochenta; y ahora, los grampositivos han resurgido como los principales patógenos en el entorno hospitalario. En gran parte, esta tendencia puede atribuirse a la presión selectiva creada por los antibióticos utilizados en los centros de salud. Las primeras penicilinas fueron reemplazadas por las cefalosporinas de amplio espectro y las fluoroquinolonas (22).

La resistencia a las FQ en cocos grampositivos ha emergido a la par que estos agentes antimicrobianos han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica. La rapidez de su aparición puede ser determinada por un complejo conjunto de factores, y los modelos matemáticos sugieren que la dinámica puede diferir en el hospital y en la comunidad (23).

La prevalencia y epidemiología de esta resistencia se han estudiado mejor en *S. aureus* y *S. pneumoniae*; se sabe menos sobre los SCN, otros estreptococos y enterococos. Debido a que las mutaciones cromosómicas dominan como causa de resistencia a las FQ, cada paciente con un número suficiente de microorganismos es, potencialmente, un reservorio de bacterias con susceptibilidad reducida o resistencia total; pero la prevalencia de organismos resistentes puede ser amplificada por la transmisión de cepas resistentes entre pacientes en el hospital y la comunidad. Dado que se requieren dos o más mutaciones para la aparición del fenotipo de resistencia total, es necesario un reservorio intermedio en el que un organismo con una sola mutación pueda persistir y convertirse, entonces, en la fuente de

cepas que luego adquieren una segunda mutación, llevando a la resistencia completa (23).

Entre los patógenos grampositivos, la aparición de resistencia a FQ en estafilococos ha precedido a *S. pneumoniae*. En los enterococos, esta resistencia ha sido estudiada menos extensamente; pero es sustancial, especialmente entre cepas de *E. faecium*, que ahora son comúnmente resistentes a vancomicina (23).

Recientemente, CIP fue señalada como el agente antibacteriano más consumido en todo el mundo, convirtiéndose en la FQ más utilizada y uno de los tres principales antibióticos en la práctica clínica (24). Los resultados obtenidos en esta investigación para esta FQ en *S. aureus* (19,90%; 95% IC: 18,40%-21,40%) son similares a los expresados por Sisay y cols. (24), quienes indican un 19% de resistencia a CIP (95%IC: 15%-23%) y Yilmaz y cols. (25), que publican un 15,50% de resistencia; sin embargo, cuando se analizan separadamente las cepas SARM, esta resistencia se elevó a 25,70% (95% IC: 23,80%-27,70%), incremento que también se ha reportado en la literatura científica (13,23,25). La difusión de cepas resistentes probablemente contribuyó al rápido desarrollo de resistencia, pero la recuperación de muchas cepas resistentes a diferentes FQ sugiere que dicha resistencia, a menudo, se desarrolla espontáneamente (24).

Este estudio reveló que, la resistencia general de *S. aureus* a LVX fue de 13,50%; por lo que las cepas aisladas fueron más susceptibles a LVX que a CIP, corroborando que LVX y MFX (FQ de tercera y cuarta generación, respectivamente) tienen una actividad aumentada frente a Gram positivos; mientras que, para los Gram negativos, la FQ más potente es CIP (segunda generación) (27). Estudios han demostrado que LVX tiene una mejor actividad contra las bacterias grampositivas y es menos probable que seleccione cepas resistentes en comparación con las quinolonas más antiguas (28,29). No obstante, existen reportes contrarios que demuestran mayor sensibilidad a CIP (75%) que a LVX (25%).

La resistencia detectada para NOR en *S. aureus* fue de 23,00%, valores muy por debajo de los reportes de Yucel y cols. (30), quienes publican 50,00% de resistencia a esta quinolona en aislamientos clínicos de este microorganismo y Tiwari y cols. (31) que denuncian 30,60% de resistencia a NOR. Para LOM, la tasa de resistencia observada fue de 23,80%, porcentaje inferior al reportado previamente en otros estudios (50,00%) (31).

Para *S. aureus*, en el caso de OFX y MFX, debido al escaso número de cepas probadas, los resultados obtenidos no pueden ser analizados estadísticamente; sin embargo, para OFX distintas investigaciones describen total sensibilidad a esta quinolona en aislamientos clínicos de diferentes orígenes (32); una resistencia muy baja (3,90%) para cepas productoras de infecciones oculares (33) o muy alta (98%) en cepas productoras de infecciones de catéter central (34). Para MFX, un estudio realizado en hospitales colombianos detectó una resistencia general de 52,60%, elevándose a 87,50% en las cepas SARM (35). Por su parte, Yucel y cols. (30), en Turquía, expresan 50,30%

de resistencia a esta quinolona; mientras que, Chang y cols. (36) publican una resistencia de 5,20% para SASM y 35,20% para SARM en Estados Unidos.

En SCN, la resistencia osciló entre 35,00% y 100,00% para las diferentes FQ evaluadas con un incremento notable en los aislamientos resistentes a meticilina en comparación con los SCNSM. Estos datos concuerdan con lo reportado previamente en la literatura (14,24,33,35,37-40).

Investigaciones realizadas por otros autores (25) afirman que los aislamientos de *S. aureus* CIP^R poseen mutaciones en el codón 84 (Ser84Leu) y 106 (Gly106Asp) en el gen *gyrA* (*ParC*). Las mutaciones en *griA* están relacionadas, en su mayoría, con sustituciones en Ser80PHe y, menos frecuentemente, con Glu84As; sin embargo, la detección de los determinantes genéticos de la resistencia a FQ no fue objetivo de esta investigación.

En estafilococos, las mutaciones en *ParC* (a menudo también referidas como *GriA* por convención en *S. aureus*) se ven comúnmente en aislamientos resistentes y cambios únicos en *ParC*, parecen ser suficientes para causar resistencia clínica a CIP - concentraciones inhibitorias que superan los puntos de corte para la susceptibilidad en el laboratorio clínico -; pero no necesariamente a otras FQ más potentes. Para estas quinolonas, en estafilococos y estreptococos, las mutaciones únicas en *ParC*, a menudo, generan una susceptibilidad reducida sin resistencia total, tal como se define en el laboratorio. Mutaciones adicionales en tales mutantes *parC*; sin embargo, por lo general, generarán resistencia clínica completa (23).

El hallazgo de altos niveles de resistencia a las quinolonas de última generación –que poseen una actividad incrementada contra Gram positivos– en cepas de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, como MFX, en un país donde su uso no es común por el alto costo, sustenta la hipótesis que la presión selectiva ha sido ejercida por compuestos con menor actividad frente a estos patógenos bacterianos, como CIP, presentándose de esta forma resistencia cruzada como se ha descrito previamente (35,41). Estos datos también permiten afirmar que es evidente que las FQ no son una alternativa útil en el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus* resistentes a la meticilina en la localidad (35).

El descubrimiento de los mecanismos de resistencia a FQ mediada por plásmidos hace más preocupante la resistencia en SCN porque estos son abundantes colonizadores de la piel y mucosas humanas. Por lo tanto, existen oportunidades para el desarrollo de resistencia que afectan no solo a los SCN patógenos, sino también a otras bacterias, como SARM y ERV (37). Sin embargo, a pesar de la importancia de los SCN como un marcador de resistencia a los medicamentos y un reservorio potencial para genes de resistencia no se encontraron estimaciones recientes de la magnitud de la resistencia a FQ, por lo que este documento describe las tendencias longitudinales a nivel local.

Los datos sobre la eficacia de las FQ son limitados y contradictorios, de tal modo que no están actualmente recomendadas en el tratamiento empírico de las infecciones enterocócicas (42). Es importante destacar que no se encontraron estudios sobre la resistencia a FQ en aislamientos clínicos en especies de enterococos diferentes a *E. faecalis* y *E. faecium*, por lo que para la discusión se analizó únicamente la resistencia en estas dos especies.

La actividad de CIP frente a enterococos es moderada y la resistencia de alto nivel a FQ es frecuente entre los aislados clínicos (42). La frecuencia de los enterococos resistentes a CIP alcanza hasta 87,50% en diferentes publicaciones consultadas (24,35,42,43,46,47); mientras que, en este trabajo es de 34,60%. Para MFX, la resistencia fue similar (35,40%), lo cual supera el 26,00% de resistencia a esta quinolona expresada por Hidalgo y cols. (35). En el caso de LVX, la resistencia encontrada (32,80%) fue inferior a la reportada por otros investigadores, la cual alcanza hasta un 79,40% (14,43-48). La resistencia detectada para OFX (40,20%) es comparable a la señalada por Adesida y cols. (49), quienes describen 40,60% de resistencia a este antimicrobiano. Estos hallazgos demuestran la diversidad existente en la distribución geográfica de los enterococos resistentes a las FQ (42,43).

Los aislamientos de *E. faecium* muestran unas tasas de resistencia más altas comparadas con *E. faecalis*, las cuales se incrementan aún más en las cepas resistentes a los glicopéptidos (14,35); sin embargo, vale la pena destacar que, en esta investigación, no se detectó resistencia a FQ, entre los aislamientos de *E. faecalis* resistentes a VA.

El fenómeno de resistencia a las FQ en neumococo durante el curso de la terapia antibiótica es bien conocido y ha llevado a falla terapéutica con desenlaces fatales en pacientes hospitalizados (35,48,49). La prevalencia mundial de resistencia a las FQ en *S. pneumoniae* es inferior al 2,00% (13,23,35,49); sin embargo, algunos estudios reportan mayores prevalencias (49,51-57). Estos datos son consistentes con los resultados de esta investigación, en donde se encontró una resistencia < 1,00% para OFX y LVX; aunque un aislamiento de neumococo, equivalente al 33,33% presentó una elevada resistencia para la FQ de última generación (MFX). El resto de los aislamientos se mostró completamente sensible a estos antibióticos.

Varios estreptococos han desarrollado resistencia a las FQ, incluyendo *S. pyogenes* (57). A pesar de la mayor prevalencia de *S. pyogenes* con una susceptibilidad reducida a las FQ en Estados Unidos y Europa (58-65), estas cepas son aún poco frecuentes en otros países, hallazgos compatibles con los encontrados en esta investigación.

Además de su relevancia clínica cada vez mayor, la resistencia antimicrobiana de *S. agalactiae* también está convirtiéndose en un motivo de preocupación (67). En cuanto a las FQ, después de la primera detección en Japón, cepas resistentes han sido reportadas en todo el mundo, primero en el este de Asia, luego en América del Norte y, más tarde, en Europa (65-69). En esta investigación, se detectó un 1,80% cepas de este microorganismo

resistentes a FQ; reafirmando lo descrito en la literatura que señala la escasa frecuencia de esta resistencia, cuyas tasas son, generalmente, menores al 5,00%; si bien en países asiáticos alcanza un 40,00% y continúan en ascenso (66-71).

La búsqueda de literatura sobre informes específicos que documenten cepas resistentes a FQ en otras especies de *Streptococcus* demostró que los mismos son escasos y hay muy poca evidencia de estudios que hayan evaluado los determinantes de dicha resistencia en estas especies (72).

En esta investigación, la resistencia observada para las restantes especies de estreptococos fue muy baja, acorde con los reportes publicados (50,73,74). La resistencia a FQ en los estreptococos del grupo *viridans* parece ser un problema más inmediato en comparación a los estreptococos β -hemolíticos (50,70). Con la capacidad de sobrevivir una intensa y prolongada presión selectiva, tales organismos pueden volverse peligrosamente preparados para convertirse en patógenos potenciales, en los siguientes casos: (a) si hay deterioro en el estado inmune del paciente; (b) ambientes donde tales organismos son genéticamente promiscuos en la adquisición de determinantes de virulencia producto de la cohabitación con verdaderos patógenos; y (c) cuando ocurren eventos de transferencia horizontal de genes, lo que lleva a la adquisición de determinantes de resistencia antimicrobiana por parte de nuevos patógenos que colonizan el área anatómica. La adquisición de determinantes de virulencia es también una causa importante de preocupación en estreptococos *viridans* resistentes a los antibióticos y donde predomina tal flora comensal. Una razón para su éxito es la relativa plasticidad de sus genomas para adaptarse a las diferentes respuestas inmunes del hospedero, así como a la presión antibiótica selectiva. Con esta plasticidad genómica y su capacidad natural de transformación, los estreptococos de este grupo tienen la capacidad de captar los determinantes de virulencia que, potencialmente, pueden transformar su estado de comensal a patógeno oportunista y a verdadero patógeno (50). De manera pues que, los estreptococos del grupo *viridans* podrían actuar como donantes en la transferencia horizontal de genes de resistencia a *S. pneumoniae*, constituyendo un reservorio para la resistencia a FQ. Por lo tanto, es importante emprender estudios de vigilancia continua para monitorear su estado de resistencia y su posible diseminación (73).

La presencia de gran número de cepas con resistencia simultánea a varias de las quinolonas probadas confirma que, en los cocos grampositivos, la resistencia a las FQ se caracteriza por la acumulación gradual de mutaciones que disminuyen la concentración intracelular de la droga o la sensibilidad de las enzimas blanco (9,74). En general, las mutaciones que confieren resistencia a una quinolona también reducen la susceptibilidad a otros miembros del grupo (75,76), produciéndose como consecuencia ligeros aumentos de las CIM. La magnitud de la resistencia causada por una mutación de un solo blanco en una de

las subunidades de girasa o topoisomerasa IV varía según la quinolona y especie bacteriana (9,49). Una segunda mutación, preferentemente, resultará en un mayor aumento de las CIM, que haría que la bacteria fuese resistente a todas las quinolonas (resistencia cruzada) (26).

El concepto que las mutaciones responsables de la resistencia ocurren de manera gradual, de modo que algunas bacterias alteran su ADN girasa y o topoisomerasa, condujo a la teoría que la resistencia bacteriana a las FQ se desarrollaría lentamente debido a que estas mutaciones puntuales son raras y se producen en sólo una pequeña población de bacterias. A pesar de esta hipótesis, la resistencia bacteriana a las FQ ha progresado considerablemente y ha evolucionado para incluir la resistencia mediada por plásmidos, que se creía no estaba presente. Además, las bacterias pueden desarrollar resistencia a través de cambios en la permeabilidad de la membrana y la alteración de la regulación de los canales de flujo de metabolitos. Las bacterias que se vuelven resistentes a través de estos mecanismos a menudo también son resistentes a otras clases de antibióticos (75).

La acumulación gradual de resistencia hace que los estudios de vigilancia subestimen su desarrollo, ya que las cepas pueden contener mutaciones y todavía ser consideradas clínicamente susceptibles. El problema de la subestimación puede obedecer a la observación que algunas de las mutaciones de resistencia de bajo nivel se asocian con una mayor propensión para la adquisición de determinantes de resistencia adicional. Así puede parecer que la resistencia se presenta repentinamente a pesar de que es, intrínsecamente, un proceso gradual. En consecuencia, los estudios de vigilancia pueden dar una falsa sensación de seguridad (26).

La resistencia cruzada reducida no ha sido explotada efectivamente en el desarrollo de fármacos, en gran parte porque las cepas con la primera mutación a veces muestran incremento de la frecuencia de adquisición de determinantes de resistencia posteriores contra otros miembros de la clase de FQ (26).

Datos rutinarios de vigilancia antimicrobiana indican la presencia de una fuerte relación entre el uso de las FQ y la resistencia. Incluso si las quinolonas tienen menos probabilidades de seleccionar resistencia en comparación con otros antibióticos naturales, el alto nivel de uso inapropiado facilita la selección de resistencia y la propagación de genes de resistencia (QNR) a las áreas donde la prevalencia de resistencia es baja (24).

Como se ha visto, la resistencia a las quinolonas es multifactorial y compleja y a pesar que la comprensión de la interacción y el impacto biológico de los múltiples mecanismos de resistencia ha mejorado significativamente en los últimos años, todavía está lejos la completa elucidación de este fenotipo. Debido a la naturaleza sintética de las quinolonas, se predijo que las mutaciones en los genes que codifican las topoisomerasas diana sería el único mecanismo a través del cual podrían adquirirse la resistencia, y la aparición de

resistencia a las quinolonas mediada por plásmidos fue completamente inesperada. Sin embargo, además de una mutación o una combinación de mutaciones en el sitio blanco, se ha demostrado que tal resistencia puede ocurrir a través de enzimas modificadoras codificadas por plásmidos y/o por protección del sitio diana por proteínas, y también debido a la expresión de bombas de eflujo codificadas cromosómica o plasmídicamente. Aunque estos mecanismos han sido estudiados a fondo, quedan muchos detalles por aclarar, y la contribución exacta de mecanismos menos estudiados como: la regulación metabólica de la resistencia a los medicamentos, las respuestas al estrés bacteriano como determinantes de resistencia, o incluso la detección del *quórum sensing* y la formación de biopelícula, al fenotipo de resistencia global a las quinolonas todavía necesita esclarecerse (3).

El futuro de las FQ es incierto; sin embargo, mientras continúen empleándose para el manejo de infecciones en el ser humano, el incremento de resistencia debe permanecer como un área de importancia primaria para la investigación. Es necesario concientizar al personal de salud sobre la importancia de realizar investigación en tales áreas y de mejorar el apego hacia las guías de práctica clínica que permitan prolongar la utilidad de las FQ y de otros antimicrobianos (74).

Limitaciones, alcances, posibilidades e importancia de esta investigación: se considera un estudio relevante para Venezuela y Latinoamérica en general, siendo de interés clínico porque proporciona información sobre la resistencia a FQ en cocos Gram positivos, cuando la mayoría de los trabajos sobre FQ solo se enfoca en Gram negativos. Es imposible; sin embargo, no destacar las limitantes que tuvo esta investigación durante su ejecución ya que, por tratarse de un estudio retrospectivo, no fue posible verificar por métodos moleculares la presencia de los determinantes de resistencia a las FQ evaluadas, por lo que se considera interesante la posibilidad de realizar un segundo estudio, esta vez, prospectivo, para poder recolectar los aislamientos, conservarlos a -80°C en leche descremada y poder caracterizar el mecanismo de resistencia presente en cada género estudiado, a fin de confirmar lo que se ha dicho por inferencia.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no presentar conflictos de relaciones y actividades durante el desarrollo de la presente investigación.

Financiamiento

Este proyecto fue completamente financiado por los autores. No se recibió financiamiento de ningún ente público o privado.

Agradecimiento

Al profesor Ramón Pérez por su asesoría en el análisis estadístico de la información utilizada para la ejecución de esta investigación.

Referencias Bibliográficas

1. Ezelarab HAA, Abbas SH, Hassan HA, Abu-Rahma GE-DA. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. Arch Pharm (Weinheim) [Internet]. 1 de septiembre de 2018;351(9):1800141. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ardp.201800141> DOI: [10.1002/ardp.201800141](https://doi.org/10.1002/ardp.201800141) PMID [30048015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048015/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
2. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. Biochemistry [Internet]. 18 de marzo de 2014;53(10):1565-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/bi5000564> DOI: [10.1021/bi5000564](https://doi.org/10.1021/bi5000564) PMID [24576155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24576155/) PMCID [PMC3985860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3985860/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
3. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Rev Chil Infectología [Internet]. 2015;32(5):499-504. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600002&lng=en&nm=iso&tlng=en DOI: [10.4067/S0716-10182015000600002](https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002) PMID [26633105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633105/) [SciELO](#) [Lilacs](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
4. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ V. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. Trends Microbiol [Internet]. 1 de agosto de 2014;22(8):438-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007> DOI: [10.1016/j.tim.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007) PMID [24842194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842194/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
5. Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story". J Med Chem [Internet]. 25 de junio de 2015;58(12):4874-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jm501881c> DOI: [10.1021/jm501881c](https://doi.org/10.1021/jm501881c) PMID [25738967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738967/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
6. Kim ES, Hooper DC. Clinical Importance and Epidemiology of Quinolone Resistance. Infect Chemother [Internet]. diciembre de 2014;46(4):226-38. Disponible en: <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.4.226> DOI: [10.3947/ic.2014.46.4.226](https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.4.226) PMID [25566402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566402/) PMCID [PMC4285002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4285002/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)

7. Collignon PJ, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A; World Health Organization Advisory Group, Bogotá Meeting on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO-AGISAR), et al. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de octubre de 2016;63(8):1087-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475> DOI: [10.1093/cid/ciw475](https://doi.org/10.1093/cid/ciw475) PMID [27439526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27439526/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
8. World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. [citado 5 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
9. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. septiembre de 2016;6(9):a025320. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=27449972> DOI: [10.1101/cshperspect.a025320](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320) PMID [27449972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449972/) PMCID [PMC5008060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5008060/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
10. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect Medicin Chem* [Internet]. 1 de enero de 2014;6:25-64. Disponible en: <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459> DOI: [10.4137/PMC.S14459](https://doi.org/10.4137/PMC.S14459) PMID [25232278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232278/) PMCID [PMC4159373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4159373/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
11. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States [Internet]. Washington DC: Centers for Diseases Control and Prevention; 2013 [citado 5 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
12. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance [Internet]. Geneva-Switzerland: World Health Organization; 2014 [citado 5 de enero de 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=F52C3917F9ADF9A8868A9B1184F66523?sequence=1
13. Yezli S, Shibl AM, Livermore DM, Memish ZA. Antimicrobial resistance among Gram-positive pathogens in Saudi Arabia. *J Chemother* [Internet]. 1 de junio de 2012;24(3):125-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000010> DOI: [10.1179/1973947812Y.0000000010](https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000010) PMID [22759756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759756/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
14. Xu J, Chen Q, Yao H, Zhou Q. Changes of the Quinolones Resistance to Gram-positive Cocci Isolated during the Past 8 Years in the First Bethune Hospital. *Phys Procedia* [Internet]. 2012;33:1205-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187538921201512X> DOI: [10.1016/j.phpro.2012.05.199](https://doi.org/10.1016/j.phpro.2012.05.199) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
15. Dalhoff A. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2012;2012:976273. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/976273> DOI: [10.1155/2012/976273](https://doi.org/10.1155/2012/976273) PMID [23097666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23097666/) PMCID [PMC3477668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3477668/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
16. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6a ed. México DF. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V; 2014. p. 634.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI. Supplement M100-S29. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019. 296 p.
18. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2019 [citado 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
19. Rossolini GM, Mantengoli E, Montagnani F, Pollini S. Epidemiology and clinical relevance of microbial resistance determinants versus anti-Gram-positive agents. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2010;13(5):582-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527410001207> DOI: [10.1016/j.mib.2010.08.006](https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.006) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
20. Matta R, Hallit S, Hallit R, Bawab W, Rogues A-M, Salameh P. Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: A multicenter retrospective study in Lebanon. *J Infect Public Health* [Internet]. 2018;11(3):405-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034117302393> DOI: [10.1016/j.jiph.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.09.005) PMID [28970096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970096/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
21. Lozano-Huntelman NA, Singh N, Valencia A, Mira P, Sakayan M, Boucher I, et al. Evolution of antibiotic cross-resistance and collateral sensitivity in *Staphylococcus epidermidis* using the mutant prevention concentration and the mutant selection window. *Evol Appl* [Internet]. 1 de abril de 2020;13(4):808-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/eva.12903> DOI: [10.1111/eva.12903](https://doi.org/10.1111/eva.12903) PMID [32211069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211069/) PMCID [PMC7086048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7086048/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
22. Luo R, Cannon L, Hernandez J, Piovoso MJ, Zurakowski R. Controlling the evolution of resistance. *J Process Control* [Internet]. 2011;21(3):367-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959152410002283> DOI: [10.1016/j.jprocont.2010.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2010.11.010) PMID [21516198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21516198/) PMCID [PMC3079266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3079266/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
23. Dorobăţ OM, Bădicuţ I, Tălăpan D, Tenea C, Rafila A. [Antibiotic resistance of Gram-positive cocci isolated in 2008]. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol (Bucur)*. 2010;55(2):83-92. PMID [21553473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21553473/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
24. Sisay M, Weldegebreal F, Tesfa T, Ataro Z, Marami D, Mitiku H, et al. Resistance profile of clinically relevant bacterial isolates against fluoroquinolone in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2018;19(1):86. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0274-6> DOI: [10.1186/s40360-018-0274-6](https://doi.org/10.1186/s40360-018-0274-6) PMID [30541613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541613/) PMCID [PMC6292079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6292079/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
25. Yılmaz EŞ, Aslantaş Ö. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in *Staphylococcus aureus* isolates. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2017;10(11):1059-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764517311318> DOI: [10.1016/j.apjtm.2017.10.003](https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.003) PMID [29203102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203102/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)

26. Bax BD, Murshudov G, Maxwell A, Germe T. DNA Topoisomerase Inhibitors: Trapping a DNA-Cleaving Machine in Motion. *J Mol Biol* [Internet]. 2019;431(18):3427-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619304322> DOI: [10.1016/j.jmb.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.008) PMID [31301408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301408/) PMCID [PMC6723622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6723622/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
27. Contreras A, Durán AR, Sibrán B, Méndez M V. Resistencia a Fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* aislados de tejidos blandos en pacientes con Diabetes Mellitus, estado Aragua. *Comunidad y Salud* [Internet]. 2011;9(2):44-53. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932011000200006 [SciELO](#) [Lilacs](#) [Redalyc](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
28. Afriyie DK, Gyansa-Lutterodt M, Amponsah SK, Asare G, Wiredu V, Wormenor E, et al. Susceptibility pattern of uropathogens to ciprofloxacin at the Ghana police hospital. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2015;22:87. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/132853> DOI: [10.11604/pamj.2015.22.87.6037](https://doi.org/10.11604/pamj.2015.22.87.6037) PMID [26848334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848334/) PMCID [PMC4732620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4732620/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
29. Afriyie DK, Adu LB, Dzradosi M, Amponsah SK, Ohene-Manu P, Manu-Ofei F. Comparative in vitro activity of ciprofloxacin and levofloxacin against isolated uropathogens in Ghana: a pilot study. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018;30:194. Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/194/full> DOI: [10.11604/pamj.2018.30.194.15457](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.194.15457) PMID [30455823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455823/) PMCID [PMC6235466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6235466/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
30. Yucel N, Çitak S, Bayhün S. Antimicrobial Resistance Profile of *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples and Foods of Animal Origin. *Foodborne Pathog Dis* [Internet]. 2 de diciembre de 2010;8(3):427-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0707> DOI: [10.1089/fpd.2010.0707](https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0707) PMID [21126193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126193/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
31. Tiwari HK, Das AK, Sapkota D, Sivraján K, Pahwa VK. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence and antibiogram in a tertiary care hospital in western Nepal. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 22 de octubre de 2009;3(09):681-4. Disponible en: <https://jicdc.org/index.php/journal/article/view/19858569> DOI: [10.3855/jicdc.86](https://doi.org/10.3855/jicdc.86) PMID [19858569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858569/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
32. Nesar S, Shoaib MH, Rahim N, Rehman R. Emergence of resistance to fluoroquinolones among Gram positive and Gram negative clinical isolates. *Pak J Pharm Sci.* octubre de 2012;25(4):877-81. PMID [23010009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010009/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
33. Mantadakis E, Maraki S, Michailidis L, Gitti Z, Pallikaris IG, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from patients with conjunctivitis and keratitis in Crete, Greece. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2013;46(1):41-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118211002623> DOI: [10.1016/j.jmii.2011.12.025](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.12.025) PMID [22209987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22209987/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
34. Sohail M, Latif Z. Molecular analysis, biofilm formation, and susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing community- and health care-associated infections in central venous catheters. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2018;51(5):603-9. Disponible en: <https://rsbmt.org.br/2018/11/29/molecular-analysis-biofilm-formation-and-susceptibility-of-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-strains-causing-community-and-health-care-associated-infections-in-central-venous-catheters/> DOI: [10.1590/0037-8682-0373-2017](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0373-2017) PMID [30304265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304265/) [SciELO](#) [Lilacs](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
35. Hidalgo M, Reyes J, Cárdenas AM, Díaz L, Rincón S, Vanegas N, et al. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos, 1994-2004. *Biomedica* [Internet]. junio de 2008;28(2):284-94. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/1557> PMID [18719726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18719726/) [Lilacs](#) [Redalyc](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
36. Chang VS, Dhaliwal DK, Raju L, Kowalski RP. Antibiotic Resistance in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Keratitis: a 20-Year Review. *Cornea* [Internet]. 2015;34(6):698-703. Disponible en: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/2015/06000/Antibiotic_Resistance_in_the_Treatment_of.17.aspx DOI: [10.1097/ICO.0000000000000431](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000431) PMID [25811722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811722/) PMCID [PMC4426026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4426026/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
37. May L, Klein EY, Rothman RE, Laxminarayan R. Trends in Antibiotic Resistance in Coagulase-Negative Staphylococci in the United States, 1999 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de marzo de 2014;58(3):1404-1409. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/58/3/1404.abstract> DOI: [10.1128/AAC.01908-13](https://doi.org/10.1128/AAC.01908-13) PMID [24342646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342646/) PMCID [PMC3957827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3957827/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
38. Bhatt P, Tandel K, Singh A, Mugunthan M, Grover N, Sahni AK. Species distribution and antimicrobial resistance pattern of Coagulase-negative Staphylococci at a tertiary care centre. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2016;72(1):71-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377123714002275> DOI: [10.1016/j.miafi.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.miafi.2014.12.007) PMID [26900227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900227/) PMCID [PMC4723702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4723702/) [Google Académico](#)
39. Sharma V, Jindal N, Devi P. Prevalence of methicillin resistant coagulase negative staphylococci in a tertiary care hospital. *Iran J Microbiol* [Internet]. 1 de enero de 1970;2(4):185-8. Disponible en: <https://ijm.tums.ac.ir/index.php/ijm/article/view/69> PMID [22347570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347570/) PMCID: [PMC3279789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3279789/) [Google Académico](#)
40. Nahaei MR, Shahmohammadi MR, Ebrahimi S, Milani M. Detection of Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci and Surveillance of Antibacterial Resistance in a Multi-Center Study from Iran. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 2015;8(8):e19945. Disponible en: <https://sites.kowsarpub.com/ijm/articles/56460.html> DOI: [10.5812/ijm.19945v2](https://doi.org/10.5812/ijm.19945v2) PMID [26468362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468362/) PMCID [PMC4600999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4600999/) [Google Académico](#)
41. McCluskey S, Knapp C. Predicting Antibiotic Resistance, Not Just for Quinolones. *Front Microbiol* [Internet]. 2011;2:178. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2011.00178> DOI: [10.3389/fmicb.2011.00178](https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00178) PMID [21909335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909335/) PMCID: [PMC3164100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3164100/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
42. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2014;12(10):1221-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.956092> DOI: [10.1586/14787210.2014.956092](https://doi.org/10.1586/14787210.2014.956092) PMID [25199988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199988/) PMCID [PMC4433168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4433168/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)

43. Lee G. Ciprofloxacin Resistance in *Enterococcus faecalis* Strains Isolated From Male Patients With Complicated Urinary Tract Infection. Korean J Urol [Internet]. junio de 2013;54(6):388-93. Disponible en: <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.6.388> DOI: [10.4111/kju.2013.54.6.388](https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.6.388) PMID [23789048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23789048/) PMCID [PMC3685639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3685639/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#) [Internet]. 2017;17(1):616. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2713-1> DOI: [10.1186/s12879-017-2713-1](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2713-1) PMID [28893183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893183/) PMCID [PMC5594539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5594539/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
44. Quiñones Pérez D, Marrero D, Falero B, Tamargo I, Llop A, Kobayashi N, et al. Susceptibilidad antimicrobiana y factores de virulencia en especies de *Enterococcus* causantes de infecciones pediátricas en Cuba. Rev Cubana Med Trop. 2008;60(2):123-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602008000200004&script=sci_arttext&lng=en SciELO [Lilacs](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
45. Urushibara N, Suzuki K, Kawaguchiya M, Aung MS, Shinagawa M, Takahashi S, et al. Contribution of Type II Topoisomerase Mutations to Fluoroquinolone Resistance in *Enterococcus faecium* from Japanese Clinical Setting. Microb Drug Resist [Internet]. 15 de mayo de 2017;24(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0328> DOI: [10.1089/mdr.2016.0328](https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0328) PMID [28504916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28504916/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
46. Talaga K, Odrowąż-Konduracka D, Paradowska B, Jagiencarz-Starzec B, Wolak Z, Bulanda M, et al. Typing of *Enterococcus* spp. strains in 4 hospitals in the Małopolska region in Poland. Adv Clin Exp Med [Internet]. enero de 2018;27(1):111-7. Disponible en: <https://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2018/27/1/11/> DOI: [10.17219/acem/68265](https://doi.org/10.17219/acem/68265) PMID [29521051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521051/) [Google Académico](#)
47. Adesida SA, Ezenta CC, Adagbada AO, Aladesokan AA, Coker AO. Carriage of multidrug resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* among apparently healthy humans. African J Infect Dis. 2017;11(2):83-9. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajid/article/view/158491> DOI: [10.21010/ajid.v11i2.11](https://doi.org/10.21010/ajid.v11i2.11) PMID [28670644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670644/) PMCID [PMC5476817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5476817/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
48. Haas MK, Dalton K, Knepper BC, Stella SA, Cervantes L, Price CS, et al. Effects of a Syndrome-Specific Antibiotic Stewardship Intervention for Inpatient Community-Acquired Pneumonia. Open Forum Infect Dis [Internet]. 1 de octubre de 2016;3(4):ofw186. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw186> DOI: [10.1093/ofid/ofw186](https://doi.org/10.1093/ofid/ofw186) PMID [27747254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747254/) PMCID [PMC5063573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5063573/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
49. Zhang G, Wang C, Sui Z, Feng J. Insights into the evolutionary trajectories of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother [Internet]. 1 de septiembre de 2015;70(9):2499-506. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv134> DOI: [10.1093/jac/dkv134](https://doi.org/10.1093/jac/dkv134) PMID [26031465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031465/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
50. Schmitz J, van der Linden M, Al-Lahham A, Levina N, Pletz MW, Imöhl M. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Germany from 2004–2005 to 2014–2015. Int J Med Microbiol [Internet]. 2017;307(4):216-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422116304271> DOI: [10.1016/j.ijmm.2017.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.04.003) PMID [28506425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506425/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
51. Tadesse BT, Ashley EA, Ongarello S, Havumaki J, Wijegoonewardena M, González IJ, et al. Antimicrobial resistance in Africa: a systematic review. BMC Infect Dis [Internet]. 2017;17(1):616. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2713-1> DOI: [10.1186/s12879-017-2713-1](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2713-1) PMID [28893183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893183/) PMCID [PMC5594539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5594539/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
52. Patel SN, Melano R, McGeer A, Green K, Low DE. Characterization of the quinolone resistant determining regions in clinical isolates of pneumococci collected in Canada. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2010;9(1):3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-3> DOI: [10.1186/1476-0711-9-3](https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-3) PMID [20082699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082699/) PMCID [PMC2823643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2823643/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
53. Tham DWJ, Abubakar U, Tangiisuran B. Prevalence and predictors of antibiotic use among children visiting the Emergency Department in a Tertiary Hospital in Malaysia. Eur J Pediatr [Internet]. 2020;199(5):743-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03560-z> DOI: [10.1007/s00431-019-03560-z](https://doi.org/10.1007/s00431-019-03560-z) PMID [31900590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900590/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
54. Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B. Penicillin-Resistant trend of *Streptococcus pneumoniae* in Asia: A systematic review. Iran J Microbiol [Internet]. 1 de enero de 2014;6(4):198-210. Disponible en: <https://ijm.tums.ac.ir/index.php/ijm/article/view/411> PMID [25802701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802701/) PMCID [PMC4367934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4367934/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
55. Song J-H, Huh K, Chung DR. Community-Acquired Pneumonia in the Asia-Pacific Region. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37(06):839-54. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1592075> DOI: [10.1055/s-0036-1592075](https://doi.org/10.1055/s-0036-1592075) PMID [27960208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27960208/) PMCID [PMC7171710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7171710/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
56. Park M, Kim HS, Kim H-S, Park JY, Song W, Cho HC, et al. Novel Levofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Serotype 11A Isolates, South Korea. Emerg Infect Dis J [Internet]. 2016;22(11):1978. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/11/15-1450_article DOI: [10.3201/eid2211.151450](https://doi.org/10.3201/eid2211.151450) PMID [27767906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27767906/) PMCID [PMC5088008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5088008/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
57. Michel K, Marliese Beatrice BL, Julius Mbekem N, Bienvenue Etogo O. Antibiotics susceptibility pattern of *Streptococcus pneumoniae* isolated from sputum cultures of human immunodeficiency virus infected patients in Yaounde, Cameroon. Pan Afr Med J [Internet]. 2018;31(16). Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/31/16/full> DOI: [10.11604/pamj.2018.31.16.11195](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.16.11195) PMID [30918544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918544/) PMCID [PMC6430946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6430946/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
58. Lin J-N, Chang L-L, Lai C-H, Huang Y-H, Chen W-F, Yang C-H, et al. High prevalence of fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pyogenes* emm12 in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. 2015;83(2):187-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889315002217> DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.018](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.018) PMID [26234479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234479/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
59. Shen Y, Cai J, Davies MR, Zhang C, Gao K, Qiao D, et al. Identification and Characterization of Fluoroquinolone Non-susceptible *Streptococcus pyogenes* Clones Harboring Tetracycline and Macrolide Resistance in Shanghai, China. Front Microbiol [Internet]. 2018;9:542. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.00542> DOI: [10.3389/fmicb.2018.00542](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00542) PMID [29628918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628918/) PMCID [PMC5876283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5876283/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)

60. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Lammens C, Chapelle S, Goossens H. Emergence of high-level fluoroquinolone resistance in emm6 *Streptococcus pyogenes* and in vitro resistance selection with ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de mayo de 2009;63(5):886-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp057> DOI: [10.1093/jac/dkp057](https://doi.org/10.1093/jac/dkp057) PMID [19279051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279051/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
61. Montes M, Tamayo E, Orden B, Larruskain J, Perez-Trallero E. Prevalence and Clonal Characterization of *Streptococcus pyogenes* Clinical Isolates with Reduced Fluoroquinolone Susceptibility in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de enero de 2010;54(1):93-7. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/54/1/93.abstract> DOI: [10.1128/AAC.00780-09](https://doi.org/10.1128/AAC.00780-09) PMID [19805559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805559/) PMCID [PMC2798512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2798512/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
62. Petrelli D, Di Luca MC, Prenna M, Bernaschi P, Repetto A, Vitali LA. Characterization of levofloxacin non-susceptible clinical *Streptococcus pyogenes* isolated in the central part of Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;33(2):241-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1950-5> DOI: [10.1007/s10096-013-1950-5](https://doi.org/10.1007/s10096-013-1950-5) PMID [24002218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002218/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
63. Pires R, Ardanuy C, Rolo D, Morais A, Brito-Avô A, Gonçalo-Marques J, et al. Emergence of Ciprofloxacin-Nonsusceptible *Streptococcus pyogenes* Isolates from Healthy Children and Pediatric Patients in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de junio de 2010;54(6):2677-80. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/54/6/2677.abstract> DOI: [10.1128/AAC.01536-09](https://doi.org/10.1128/AAC.01536-09) PMID [20350943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350943/) PMCID [PMC2876401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2876401/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
64. Pinho MD, Melo-Cristino J, Ramirez M. Fluoroquinolone Resistance in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and Evidence for a Shared Global Gene Pool with *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de mayo de 2010;54(5):1769-77. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/54/5/1769.abstract> DOI: [10.1128/AAC.01377-09](https://doi.org/10.1128/AAC.01377-09) PMID [20145082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145082/) PMCID [PMC2863612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2863612/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
65. Van Heirstraeten L, Leten G, Lammens C, Goossens H, Malhotra-Kumar S. Increase in fluoroquinolone non-susceptibility among clinical *Streptococcus pyogenes* in Belgium during 2007–10. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de noviembre de 2012;67(11):2602-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dks281> DOI: [10.1093/jac/dks281](https://doi.org/10.1093/jac/dks281) PMID [22815354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815354/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
66. Simoni S, Vincenzi C, Brenciani A, Morroni G, Bagnarelli P, Giovanetti E, et al. Molecular Characterization of Italian Isolates of Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus agalactiae* and Relationships with Chloramphenicol Resistance. *Microb Drug Resist* [Internet]. 7 de agosto de 2017;24(3):225-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0139> DOI: [10.1089/mdr.2017.0139](https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0139) PMID [28783417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783417/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
67. Hays C, Louis M, Plainvert C, Dmytruk N, Touak G, Trieu-Cuot P, et al. Changing Epidemiology of Group B *Streptococcus* Susceptibility to Fluoroquinolones and Aminoglycosides in France. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de diciembre de 2016;60(12):7424-30. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/60/12/7424.abstract> DOI: [10.1128/AAC.01374-16](https://doi.org/10.1128/AAC.01374-16) PMID [27736761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27736761/) PMCID [PMC5119025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5119025/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
68. Piccinelli G, Gargiulo F, Corbellini S, Ravizzola G, Bonfanti C, Caruso A, et al. Emergence of the First Levofloxacin-Resistant Strains of *Streptococcus agalactiae* Isolated in Italy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de abril de 2015;59(4):2466-9. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/59/4/2466.abstract> DOI: [10.1128/AAC.05127-14](https://doi.org/10.1128/AAC.05127-14) PMID [25666148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666148/) PMCID [PMC4356756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4356756/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
69. Ki M, Srinivasan U, Oh KY, Kim MY, Shin J-H, Hong HL, et al. Emerging fluoroquinolone resistance in *Streptococcus agalactiae* in South Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012;31(11):3199-205. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1685-8> DOI: [10.1007/s10096-012-1685-8](https://doi.org/10.1007/s10096-012-1685-8) PMID [22752224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752224/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
70. Sader HS, Rhomberg PR, Fuhrmeister AS, Mendes RE, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Resistance Surveillance and New Drug Development. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 15 de marzo de 2019;6(Suppl 1):S5-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy345> DOI: [10.1093/ofid/ofy345](https://doi.org/10.1093/ofid/ofy345) PMID [30895210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895210/) PMCID [PMC6419994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6419994/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
71. Haenni M, Lupo A, Madec J-Y. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus* spp. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2018;6(2). Disponible en: <https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.ARBA-0008-2017> DOI: [10.1128/microbiolspec.ARBA-0008-2017](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0008-2017) PMID [29600772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600772/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
72. Nakajima T, Nakanishi S, Mason C, Montgomery J, Leggett P, Matsuda M, et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) isolated from the upper respiratory tract of patients in the community. *Ulster Med J* [Internet]. septiembre de 2013;82(3):164-8. Disponible en: https://www.ums.ac.uk/082_3.html PMID [24505152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505152/) PMCID [PMC3913407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3913407/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
73. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016;4(2). Disponible en: <https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015> DOI: [10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015) PMID [27227291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227291/) PMCID [PMC4888801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4888801/) [Google Académico](#)
74. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015;13(1):42-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380> DOI: [10.1038/nrmicro3380](https://doi.org/10.1038/nrmicro3380) PMID [25435309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435309/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
75. Pallo-Zimmerman LM, Byron JK, Graves TK. Fluoroquinolones: then and now. *Compend Contin Educ Vet*. julio de 2010;32(7):E1-9. PMID [20957609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20957609/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
76. Alvarez-Hernandez DA, Garza-Mayen GS, Vazquez-Lopez R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chil Infectologia* [Internet]. 2015;32(5):499-504. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600002&nrm=iso DOI: [10.4067/S0716-10182015000600002](https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002) PMID [26633105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633105/) [SciELO](#) [Lilacs](#) [Google Académico](#)

Autores:

Correspondencia: Castellano-González, Maribel Josefina. <https://orcid.org/0000-0002-1992-8349>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Bacteriología General. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Dirección Postal: Calle 65 con final de Avenida 19. Edificio Ciencia y Salud. Planta Baja. Laboratorio de Bacteriología. Universidad del Zulia. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Teléfonos: +58-261-7933013, +58-414-6545914. E-mail: mjcastellanog@gmail.com. ^{R⁹} https://www.researchgate.net/profile/Maribel_Castellano3

Ocando Chávez, José Daniel. <https://orcid.org/0000-0001-6693-8243>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: jose.ocando20@hotmail.com

Serrano Azuaje, Anyimar Carolina. <https://orcid.org/0000-0003-2662-8122>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: anyi_serrano@hotmail.com

Sandoval-Castellano Isabelle Virginia. <https://orcid.org/0000-0002-4296-0523>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: savirsandocast@gmail.com

Contribución de los Autores:

CGMJ: conceptualización, metodología, validación, investigación, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición, visualización. **OCJD** y **SAAC:** análisis formal, metodología, validación, investigación, curación de datos, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición.