

Baja Prevalencia de *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina en Cepas Aisladas en el Laboratorio Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Moises Navarro-Navarro*
 Grisela M. Moreno-Ibarra*
 Lucia G. Castillón-Campaña*
 Reyna I. Sánchez-Maríñez*
 Francisco E. Rodríguez-Pesqueira*
 Antonio Sánchez-Padilla**

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de resistencia a meticilina y los patrones de resistencia en cepas de *Staphylococcus aureus*.

Diseño: Se realizó un estudio prospectivo, observacional y descriptivo, de noviembre de 2002 a noviembre de 2003.

Material y Métodos: Se identificaron 85 cepas de *S. aureus*. Las pruebas de susceptibilidad frente a 12 antibióticos se realizaron utilizando el método de disco difusión de Kirby-Bauer, de acuerdo a las recomendaciones del Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorio. La resistencia a meticilina se determinó utilizando el método en placa con agar y oxacilina.

Resultados: La mayor prevalencia de resistencia se observó frente a ampicilina (91.2%), lincomicina (54.1%) y eritromicina (43.5%). La menor prevalencia de resistencia se presentó frente a vancomicina (0.0%) y meticilina (1.1%).

Conclusión: Se encontró una alta prevalencia de resistencia a ampicilina, lincomicina y eritromicina. La menor prevalencia se observó frente a vancomicina y meticilina.

Palabras Clave: Resistencia antibióticos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of methicillin-resistance and the resistance patterns of *Staphylococcus aureus*.

Design: A prospective, observational and descriptive study was carried out from November 2002 through November 2003.

Material and Methods: A total of 85 consecutive isolates from clinical samples were identified. The susceptibility of the isolates to twelve antimicrobial agents was evaluated by the Kirby-Bauer disk-diffusion method, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute. Methicillin resistance was evaluated by the Oxacillin Agar Screen Plate Method.

Results: The highest resistance prevalence was observed against ampicillin (91.2%), followed by lincomycin (54.1%), and erythromycin (43.5%). The lowest resistance was observed against vancomycin (0.0%) followed by methicillin (1.1%).

* Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora.

** Laboratorio Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Correspondencia al Autor: Universidad de Sonora. Departamento de Ciencias Químico Biológicas. Rosales y Luis Encinas. C.P. 83000. Hermosillo, Sonora, México. Correo Electrónico: moisesn@guayacan.uson.mx

Conclusions: We found high prevalence of resistant-*S. aureus* strains against ampicillin, lincomycin, and erythromycin and low resistance prevalence against vancomycin and methicillin.

Key Words: Antibiotic resistance, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

De todos los atributos de resistencia a los antibióticos adquiridos por *Staphylococcus aureus* desde los inicios de la quimioterapia antimicrobiana hace 77 años, la resistencia a meticilina es la más trascendente, ya que un solo elemento genético confiere resistencia a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenems¹. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es un aislamiento frecuente en hospitales de todo el mundo². La meticilina, una penicilina semisintética resistente a beta-lactamasas, fue introducida en 1961; menos de un año después, se reportó la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina². Además de su resistencia a los antibióticos β-lactámicos, SARM hospitalario es generalmente resistente a macrólidos, quinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos, lo que complica el tratamiento de sus infecciones^{3,4}. Cerca del 20% de las bacteremias hospitalarias en Estados Unidos son causadas por SARM⁵. También puede ser el agente etiológico de neumonía, celulitis, osteomielitis, endocarditis e infección en vías urinarias^{5,6}. Más del 50% de los aislamientos de *S. aureus* de las unidades de cuidados intensivos de los Estados Unidos son resistentes a meticilina². Las infecciones causadas por SARM aumentan la morbilidad, la estancia hospitalaria y los costos de atención a la salud^{5,7}. La prevalencia de SARM es variable, un informe europeo indica que los hospitales de Islandia presentan una prevalencia de 0.5%, mientras que en Grecia es de 44.4%⁸. En el presente estudio se determinó la prevalencia de resistencia a los antibióticos en cepas de *S. aureus* aisladas en el laboratorio Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES). Se encontró una baja prevalencia de SARM y de resistencia a vancomicina, pero una alta proporción de cepas resistentes a ampicilina, lincomicina y eritromicina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio, tamaño de muestra y lugar de realización.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo prospectivo con muestreo no probabilística de casos consecutivos no repetitivos. Se incluyeron todas las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en el HIES, registrándose la sala hospitalaria y la muestra clínica. Todas las cepas cultivadas e identificadas desde noviembre de 2002 a noviembre de 2003 en el laboratorio clínico del HIES, fueron conservadas en caldo BHI con glicerol a -20 °C y posteriormente analizadas en relación a su resistencia a los antibióticos en el Laboratorio de Microbiología del De-

tamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora, Unidad Regional Centro.

Susceptibilidad a los antibióticos.

Para conocer la resistencia de las cepas a los antimicrobianos, se utilizó el método de disco difusión recomendado por el Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorio (anteriormente llamado Comité Nacional de Estándares para el Laboratorio Clínico⁹. El agar Mueller Hinton fue inoculado con una suspensión bacteriana equivalente al estándar de turbidez 0.5 de McFarland (10⁸ UFC/mL) y los discos con antibióticos fueron aplicados sobre el agar. Después de 24 h de incubación, se midieron los diámetros de los halos de inhibición. Los antibióticos ensayados fueron ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, imipenem, amikacina, kanamicina, estreptomicina, eritromicina, lincomicina, rifampicina, vancomicina y ciprofloxacina (BBL Microbiology Systems, Cockesysville, MO, USA). Como cepa control se utilizó *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

Resistencia a meticilina.

Para determinar la resistencia a meticilina se utilizó el método en placa con agar y oxacilina, recomendado por el Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorio¹⁰. El Agar Mueller-Hinton adicionado con NaCl (4%) y oxacilina (6 mg/mL) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) fue inoculado con un hisopo previamente sumergido en una suspensión bacteriana equivalente al estándar de turbidez 0.5 de McFarland (10⁸ UFC/mL). Cualquier desarrollo en el sitio de la inoculación después de 24 h a 35°C, se consideró una cepa resistente a meticilina. Como cepa control se utilizó *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

RESULTADOS

Durante el período señalado, se aislaron e identificaron 85 cepas de *S. aureus*. Cincuenta y tres (62.4%) fueron recuperadas a partir de cultivos de exudados de faringe (Figura 1), mientras que 32 (37.6%) fueron aisladas esencialmente de secreción de heridas y sangre. La consulta externa fue la principal fuente de muestras clínicas (65.9%) de las que se aisló al microorganismo, seguida de la sala de neonatos (8.2%) y la unidad de cuidados intensivos (5.9%) (Figura 2).

La figura 3 muestra la prevalencia de resistencia a los antibióticos de las cepas analizadas. La mayor prevalencia de resistencia se presentó frente a ampicilina (91.2%), seguida de

lincomicina (54.1%) y eritromicina (43.5%). Para el resto de los antibióticos ensayados, la prevalencia fue igual o menor al 7.0%. Una cepa aislada de un hemocultivo de la sala de neonatos, mostró resistencia a meticilina (1.1%). Además presentó resistencia a ampicilina, amoxicilina/ácido clavánico, lincomicina y eritromicina. En ninguna de las cepas se detectó resistencia a vancomicina.

El antibiotipo (Cuadro 1) con mayor prevalencia fue el de ampicilina, seguido de ampicilina-lincomicina-eritromicina. Dos de las cepas mostraron resistencia a 10 antibióticos, una de ellas fue aislada de exudado faríngeo y la segunda de un hemocultivo obtenido en la sala de neonatos. Ambas cepas fueron sensibles a meticilina.

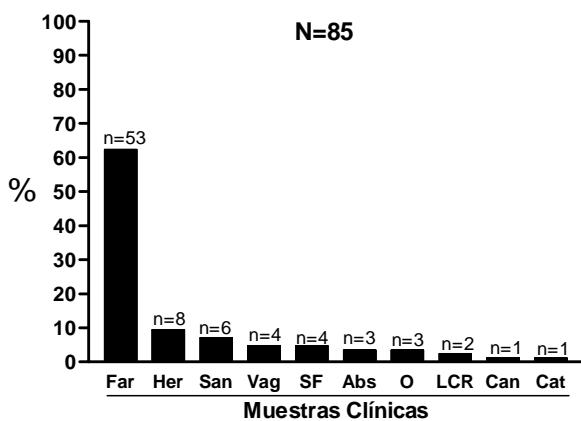


Figura 1.- Porcentaje de aislamientos de *S. aureus* según la muestra clínica.

Far=Exudado faríngeo; Her=Secreción de herida; San=Sangre; Vag=Secreción vaginal; SF=Sonda Foley; Abs=Absceso; O=Orina; LCR=Líquido cefalorraquídeo; Can=Cácula endotraqueal; Cat=Catéter.

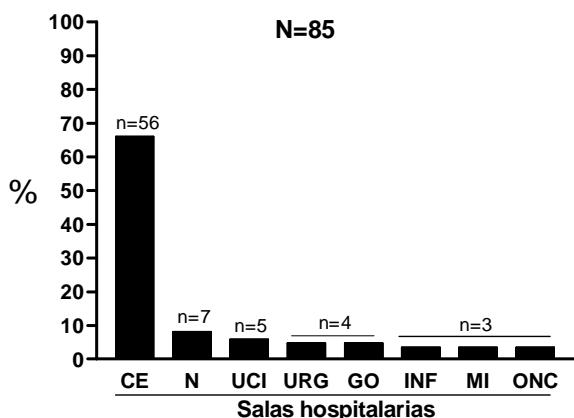


Figura 2.- Porcentaje de aislamientos de *S. aureus* en relación a la sala hospitalaria.

CE=Consulta externa; N=Neonatos; UCI=Unidad de Cuidados Intensivos; URG=Urgencias; GO=Ginecología y obstetricia; INF=Infectología; MI=Medicina interna; ONC=Oncología.

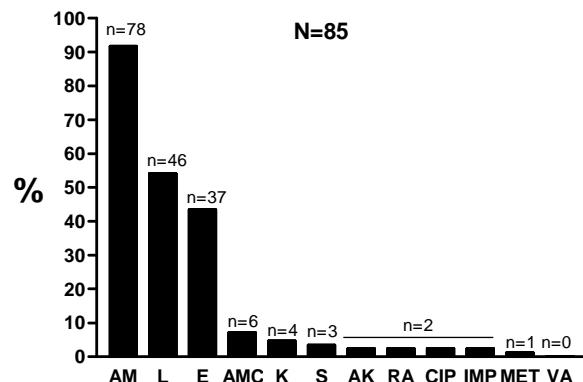


Figura 3.- Prevalencia de resistencia a los antibióticos en las cepas de *S. aureus*.

AM=Ampicilina; L=Lincomicina; E=Eritromicina; AMC=Amoxicilina/ácido clavulánico; K=Kanamicina; S=Estreptomicina; AK=Amikacina; RA=Rifampicina; CIP=Ciprofloxacina; IMP=Imipenem; MET=Meticilina; VA=Vancomicina.

Cuadro 1
Antibiotipos de las cepas de *Staphylococcus aureus*.

ANTIBIOTIPO	No. DE CEPAS	RESISTENCIA A:
1	28	AM
2	20	AM, L, E
3	14	AM, L
4	8	AM, E
5	3	L, E
6	2	AM, AMC, L, E
7	2	AM, L, E, K
8	2	L
9	2	-
10	2	AM, AMC, AK, L, E, S, CIP, RA, K, IMP
11	1	AM, AMC, L, E, AK, S
12	1	AM, AMC, L, E, MET

AM=ampicilina; L=lincomicina; E=eritromicina; AMC=amoxicilina/ácido clavulánico; K=Kanamicina; AK=amikacina; S=estreptomicina; CIP=ciprofloxacina; RA=rifampicina; IMP=Imipenem; MET=Meticilina.

DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances científicos en preventión y tratamiento de enfermedades infecciosas, *Staphylococcus aureus* sigue siendo un patógeno exitoso y versátil¹¹. El principal reservorio de *S. aureus* es el ser humano; su microhabitat es la porción anterior de la nariz. El estado de portador nasal del tipo persistente es más común en niños que en adultos¹². El microorganismo también coloniza la orofaringe, vagina, piel y uretra en pacientes con sonda urinaria¹³. Paniagua y col.¹⁴ re-

portan que el 76% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en su estudio, fueron cultivadas de la nasofaringe, la mayoría de los pacientes fueron niños y adultos jóvenes. Estos resultados son semejantes a los que se encontraron en el presente trabajo. Londoño y col.¹⁵ encontraron un 15% de personas colonizadas en la faringe al buscar portadores en personal de la unidad de terapia intensiva de una clínica universitaria. La prevalencia de la colonización del humano cambia con la edad y las razones de estas diferencias son desconocidas¹².

En el presente estudio, *S. aureus* fue aislado de heridas y sangre en una proporción importante. *S. aureus* es un agente etiológico frecuente de infecciones asociadas a nosocomios; es la causa más común de neumonía hospitalaria e infección en herida quirúrgica y el segundo causante de infecciones en sangre¹⁶.

Cincuenta y tres de las 85 cepas estudiadas presentaron resistencia a más de un antibiótico. La multirresistencia a los antibióticos es común en *S. aureus*, principalmente en cepas aisladas en hospitales¹⁷. 91.2% de las cepas fueron resistentes a ampicilina, muy semejante al 94% reportado por Paniagua y col.¹⁴. La resistencia a ampicilina en *S. aureus* es debida a la producción de β-lactamasas, generalmente codificadas en plásmidos que acarrean genes de resistencia a otros antibióticos como eritromicina¹⁸. Estas β-lactamasas son inhibidas por el ácido clavulánico. La prevalencia de resistencia en el presente trabajo a la combinación amoxicilina/ácido clavulánico fue de 7.1%. La resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico en cepas de *S. aureus* es debida a la hiperproducción de β-lactamasas¹⁹.

La resistencia a lincomicina presentó una prevalencia del 54.1% y de 43.5% a eritromicina. Londoño y col.¹⁵ encontraron una prevalencia de resistencia del 45% para eritromicina y clindamicina, y Paniagua y col.¹⁴ una prevalencia de resistencia a eritromicina del 41.0 %; ambos resultados son muy semejantes a los obtenidos en el presente trabajo. Los macrólidos y las lincosamidas representan una importante alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas, principalmente estreptococos y pneumococos²⁰.

En las cepas estudiadas se encontró una baja prevalencia de resistencia a meticilina (1.1%). En Estados Unidos, durante el año 2005, aproximadamente 94,000 personas desarrollaron una infección sistémica por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), con un estimado de 19,000 muertes. De estas infecciones, 86% fueron adquiridas en hospitales y 14% en la comunidad²¹. En las últimas décadas, la proporción de

cepas de SARM se ha incrementado rápidamente en todo el mundo¹. La prevalencia de cepas de SARM en los distintos informes es variable. Londoño y col.¹⁵ reportan un 15.0%, Mulla y col.²² informan un 39.5% y de México se ha reportado una prevalencia de 32%²³. Un estudio de vigilancia de la resistencia realizado en 15 países europeos entre 1997 y 1999 reportó una prevalencia desde un 2.0% en Holanda y Suiza, hasta un 40.0% en Italia, Portugal y Turquía²⁴.

Epidemiológicamente, las cepas de SARM se han dividido en dos perfiles, las adquiridas en la comunidad y las adquiridas en centros de atención a la salud. En las cepas adquiridas en la comunidad, la resistencia se limita a los antibióticos β-lactámicos y eritromicina, en cambio en las adquiridas en los centros de atención a la salud, la resistencia es múltiple²⁵. La cepa resistente a meticilina en este estudio, aislada de un hemocultivo, presenta resistencia adicional a lincomicina y eritromicina (Cuadro 1). La historia de la resistencia a los antibióticos nos ha enseñado que las cepas resistentes regularmente emergen en centros de atención a la salud y posteriormente se diseminan a la comunidad¹⁸, sin embargo, las cepas de SARM adquiridas en la comunidad, están siendo introducidas a los centros de atención a la salud, siendo causantes de infecciones nosocomiales y en algunos casos desplazan a las cepas originadas en esos centros. Las infecciones que pueden causar son bacteremia, fascitis necrotizante y neumonía. También pueden diseminarse dentro del hospital y adquirir resistencia adicional²⁵.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo observamos una alta proporción de cepas de *S. aureus* con multirresistencia a los antibióticos. El microorganismo fue aislado principalmente de exudados faríngeos, secreción de heridas y sangre. Se encontró una alta prevalencia de resistencia a ampicilina, lincomicina y eritromicina, sin embargo, la prevalencia de resistencia a meticilina fue baja en relación a otros reportes. La única cepa de SARM detectada fue aislada de un hemocultivo y presentó resistencia adicional a lincomicina y eritromicina. No se detectaron cepas resistentes a vancomicina. El presente estudio incluyó cepas aisladas en el laboratorio clínico que no refleja en su totalidad, la epidemiología de la resistencia a los antibióticos de *S. aureus* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Es importante vigilar la resistencia a los antibióticos, sobre todo en los centros de atención a la salud.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet 2006; 368: 874-85.
- 2.- Kowalski TJ, Berbari EF, Osmon DR. Epidemiology, treatment, and prevention of community-acquired methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* infections. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1201-8.
- 3.- Bradley WF, Jeremy L, Charlebois E, Lamber L, Lowery D. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. Ann Emerg Med 2005; 45: 311-20.
- 4.- Copper BS, Medley GF, Stone SP, Kibbler CC et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. Proc Nat Acad Science 2004; 101: 10223-8.
- 5.- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petiti S, Gershman K, et. al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. JAMA 2007; 298: 1763-71.
- 6.- Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, et. al. Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MRSA infections in Sacramento, California. J Clin Microbiol 2006; 44: 2423-7.
- 7.- Furuno JP, Perencevich EN, Johnson JA, Wright MO et. al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant Enterococci co-colonization. Emerg Inf Dis 2005; 11: 1539-44.
- 8.- Tiemersma EW, Bornzwaer LAM, Lyytikainen O, Degener JE, et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. Emerg Inf Dis 2004; 10: 1627-34.
- 9.- NCCLS. (1998). National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility test. 6th ed. approved standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- 10.- NCCLS. (2004). National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. 9th informational supplement, M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- 11.- Kanafani ZA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. Enferm Infect Microbiol Clin 2006; 24: 182-93.
- 12.- Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 505-20.
- 13.- Camarena JJ, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/sarm.htm Accesado el 5 de Enero de 2008.
- 14.- Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Vaca-Pacheco S, González-Almazán SE. Resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. Rev Med Hosp Gen 2003; 66: 13-21.
- 15.- Londoño JF, Ortiz GM, Gaviria-N AM. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004. Infectio 2006; 10: 160-6.
- 16.- Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC et. al. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States. An analysis of the 2000 and 2001 nationwide inpatient sample database. Arch Intern Med 2005; 165: 1756-61.
- 17.- Pliego-Castañeda A, Yáñez-Viguri JA, López-Valle T. Bacterias multirresistentes más comunes en un hospital oncológico. Rev Med IMSS 2004; 42: 217-26.
- 18.- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2003; 111: 1265-73.
- 19.- Kernodle DS, Kaiser AB. Efficacy of prophylaxis with β -lactams and β -lactams- β -lactamase inhibitor combinations against wound infection by methicillin-resistant and borderline-susceptible *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model. Antimicrobial Agents Chemother 1993; 37: 702-7.
- 20.- Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolide and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Inf Dis 2002; 34: 482-492.
- 21.- Sampathkumar P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the latest health scare. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1463-7.
- 22.- Mulla S, Patel M, Sha L, Vaghela G. Study of antibiotic sensitivity pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Indian J Crit Care Med 2007; 11: 99-101.
- 23.- Aires de Sosa M, Miragaia M, Santos-Sanches I, Avila S, Adamson I, et. al. Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996-1998. J Clin Microbiol 2001; 39: 2197-2205.
- 24.- Tomic V, Svetina-Sorli P, Trinkaus D, Sorli J, et. al. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. Arch Intern Med 2004; 164: 2038-43.
- 25.- File TM. Impact of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. Cleveland Clinic J Med 2007; 74(Suppl 4): S6-S11.