

## Revista Médica del Hospital General de México

Volumen **66**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2003**  
January-March

*Artículo:*

### Resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com



## Resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*

Gloria Luz Paniagua Contreras,\* Eric Monroy Pérez,\*  
Sergio Vaca Pacheco,\* Susana Esther González Almazán\*

### RESUMEN

En los últimos años el uso indiscriminado de los antibióticos y la contaminación ambiental por metales pesados ha conducido a la selección de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a estos agentes químicos. El propósito de este trabajo fue determinar la resistencia a antibióticos y metales pesados de 150 cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes infectados del área de Tlalnepantla, Estado de México. La susceptibilidad a 12 antibióticos se determinó por el método de Kirby-Bauer. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de plomo, cromato, mercurio, cadmio y arsenato se determinaron por el método de dilución en placa. Los porcentajes de resistencia a antibióticos fueron: ampicilina y penicilina (94%), ceftazidima (92%), eritromicina (73%), pefloxacina (57%), cefotaxima y tetraciclina (40%), dicloxacilina (36%), trimetoprim con sulfametoxazol (32%), gentamicina (24%), cefuroxima (10%) y cefalotina (7%). La CMI de plomo mostró una distribución bimodal con 2.6% de cepas medianamente sensibles (CMI = 200 µg/mL) y 97.4% de cepas resistentes (CMI = 800-3200 µg/mL). Todas las cepas fueron sensibles a cromato (CMI = 375 µg/mL) y resistentes a mercurio (CMI > 20 µg/mL) y a cadmio (CMI > 50 µg/mL). El 26% de las cepas fue sensible a arsenato (CMI = 200-400 µg/mL) y el 74% resistente (CMI = 800-1600 µg/mL). La mayoría de los patrones de resistencia a antibióticos y metales pesados incluyeron a la penicilina, ampicilina y ceftriaxona, así como a plomo, mercurio, arsenato y cadmio. Los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto la elevada resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* a los principales antibióticos de elección y muestran que la contaminación ambiental por metales pesados, o el mal uso de los antibióticos, actúa como factor de selección para ambos fenotipos de resistencia.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus*, antibióticos, metales pesados.

### ABSTRACT

In recent years indiscriminate use of antibiotics and environmental pollution by heavy metals had lead to the selection of *Staphylococcus aureus* resistant strains to these chemical compounds. We report here the antibiotic and heavy metal susceptibility of 150 *Staphylococcus aureus* clinical strains isolated from patients of Tlalnepantla, Mexico State. Susceptibility to 12 antibiotics was determined by Kirby-Bauer method. Minimal inhibitory concentration (MIC) of lead, chromate, mercury, cadmium and arsenate were determined by plate dilution. Percents of antibiotic-resistant strains were: ampicillin and penicillin 94%, ceftazidime 92%, erythromycin 73%, pefloxacin 57%, cefotaxime and tetracycline 40%, dicloxacillin 36%, trimethoprim plus sulfamethoxazole 32%, gentamicin 24%, cefuroxime 10%, and cephalothin 7%. MIC of lead showed a bimodal distribution, with 2.6% of the strains being moderately susceptible (MIC = 200 µg/mL) and 97.4% resistant (MIC = 800-3200 µg/mL). All strains were susceptible to chromate (MIC = 375 µg/mL) and resistant to mercury (MIC > 20 µg/mL) and cadmium (MIC > 50 µg/mL). Twenty six percent of the strains was sensitive to arsenate (MIC = 200-400 µg/mL), and 74% was resistant (MIC=800-1600 µg/mL). These results show the high frequency of antibiotic and heavy metal-resistant *S. aureus* clinical strains and reflects that environmental heavy metal pollution or bad use of antibiotics act as a selection factor for both resistant phenotypes.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, antibiotics, heavy metals.

\* Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* se caracteriza por ser un patógeno que puede causar en los humanos diferentes tipos de infecciones como: faringoamigdalitis, otitis, celulitis, bacteriemia, endocarditis, neumonía, osteomielitis, pielonefritis, síndrome de la piel escaldada y síndrome del choque tóxico.<sup>1</sup> Recientemente se ha reportado que *S. aureus* posee la capacidad de producir más de 30 diferentes factores de patogenicidad, entre los cuales podemos mencionar la cápsula, proteína A, las diferentes adhesinas y hemolisinas, la toxina exfoliativa, la toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1), la coagulasa, etcétera.<sup>2-4</sup>

El tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* constituye actualmente un grave problema para los médicos y especialistas, debido a que las bacterias se han seleccionado como resistentes a los principales grupos de antibióticos, situación a la que ha contribuido el hombre de manera importante debido al uso indiscriminado de estos agentes.<sup>5</sup>

Se ha descrito que la resistencia bacteriana a los antibióticos se debe principalmente a moléculas extracromosómicas circulares de ADN llamadas plásmidos.<sup>5</sup> Las bacterias resistentes a los antimicrobianos que poseen plásmidos dificultan el tratamiento de los pacientes infectados, sobre todo en hospitales, debido a que los plásmidos son capaces de transferirse de una bacteria a otra de la misma especie, de distinta especie, e incluso de género diferente.<sup>6</sup>

El amplio uso de los antibióticos constituye el principal factor de selección de la resistencia bacteriana a estos compuestos; sin embargo, puede actuar también como un importante factor secundario en la selección de bacterias resistentes a metales pesados, debido a que se ha reportado que un mismo plásmido puede contener genes capaces de conferir resistencia a antibióticos y genes que confieren resistencia a metales pesados.<sup>6</sup> Por ejemplo, el plásmido penicilinasa (Pcase), que frecuentemente se encuentra en cepas de *S. aureus*, posee genes que determinan la resistencia a los antibióticos penicilina y macrólidos, así como a los metales pesados arsénico, bismuto, plomo, cadmio, zinc y mercurio.<sup>6</sup> De este modo, la presencia de un antibiótico en particular puede seleccionar bacterias resistentes a ese antibiótico y de manera indirecta la resistencia a otros antibióticos y metales pesados que se encuentre conferida por el mismo plásmido.

La contaminación ambiental por metales pesados constituye el factor principal de la selección de bacte-

rias clínicas o ambientales a estos agentes.<sup>7</sup> Se ha descrito que las bacterias resistentes a metales pesados poseen la capacidad de alterar las propiedades de estos agentes, promoviendo su detoxificación.<sup>8</sup> En las últimas décadas, la resistencia bacteriana a metales pesados ha recibido especial atención, debido a que las cepas resistentes pueden utilizarse como una alternativa en la detoxificación de ecosistemas contaminados por estos agentes.<sup>9</sup> Por ejemplo, en el área de Lechería (Estado de México) una empresa procesadora de cromo provocó una grave contaminación ambiental que se reflejó en niveles elevados de cromo en la población.<sup>10</sup> Debido a que el cromo es carcinogénico para los humanos, la utilización de bacterias que poseen la capacidad de reducir el cromo de la forma hexavalente dañina para el hombre a la forma trivalente, representan una excelente opción para la detoxificación de ambientes contaminados.

Existen otros metales pesados considerados como contaminantes ambientales, por ejemplo el plomo, del que anualmente se depositan 2 millones de toneladas en el aire, como consecuencia de los 3 millones de vehículos que circulan diariamente en el área metropolitana de la ciudad de México y que consumen 16 millones de litros de gasolina por día,<sup>11</sup> que afecta en los humanos los sistemas hematopoyético, hepático, renal, reproductivo y nervioso central, principalmente en mujeres embarazadas y en niños.<sup>12</sup> El arsénico provoca bronquitis, cáncer de esófago, laringe, pulmón y de vejiga, hepatotoxicidad y enfermedades vasculares. El cadmio ocasiona bronquitis, enfisema, nefrotoxicidad, infertilidad, cáncer de próstata, alteraciones neurológicas, hipertensión y enfermedades vasculares. El cromo provoca nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y cáncer de pulmón. Finalmente, el mercurio causa alteraciones neurológicas y afecciones del sistema respiratorio.<sup>12</sup>

Debido a lo anterior, el propósito de este trabajo fue determinar la resistencia a antibióticos y a metales pesados en cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes del área metropolitana de la ciudad de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Origen de las cepas

Se aislaron 150 cepas de *Staphylococcus aureus* de pacientes provenientes de la comunidad de los Reyes Iztacala, Tlalneptlá, Estado de México, que

acudieron al laboratorio clínico de la FES-Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las cepas de *S. aureus* fueron identificadas morfológicamente por su crecimiento en el medio de cultivo S110 como: colonias grandes, circulares, lisas, de bordes enteros, brillantes, doradas; y microscópicamente mediante la tinción de Gram por la observación de cocos Gram positivos. Adicionalmente, a las colonias se les aplicaron las pruebas de la fermentación del manitol y la prueba de la coagulasa; para lo cual se suspendió una colonia en 1 mL de plasma humano diluido 1:6 con solución salina y se incubó a 37° C. Se apreció la formación del coágulo en un tiempo de una a 14 horas.

### Resistencia a antibióticos

Para probar la sensibilidad y/o resistencia de cada una de las cepas identificadas, se utilizó la técnica de Kirby-Bauer con las modificaciones recomendadas por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS),<sup>13</sup> para lo cual se tomaron cinco colonias (de cada cepa) con un asa estéril y se inocularon en 5 mL de caldo Mueller-Hinton, se incubaron a 37° C hasta que apareció una turbidez ligera (tres horas); la turbidez se ajustó con solución salina estéril hasta que se obtuvo una densidad comparable con un estándar de sulfato de bario. El

estándar se preparó mezclando 5 mL de BaCl<sub>2</sub> 0.048 M (1.175% peso/volumen de BaCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O) con 99.5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 1% v/v (0.36N), que fue la mitad de la densidad del estándar No. 1 de MacFarland (estándar 0.5 de MacFarland), el estándar correspondió a 108 microorganismos/mL. Posteriormente, se procedió a inocular el agar de Mueller-Hinton por medio de hisopos estériles, los cuales se humedecieron con la suspensión (crecimiento bacteriano) y se estriaron sobre la totalidad de la superficie del agar.

Por último, se tomó un sensibilizador con 12 antimicrobianos a determinar (Sanofi, diagnostics, Pasteur), con una pinza estéril y se colocó sobre el agar de Mueller-Hinton. Así, el antimicrobiano se difundió formando un gradiente de concentración, que inhibió o permitió el crecimiento de la bacteria en un tiempo de 24 horas a 37° C. Finalmente, las cepas se clasificaron como susceptibles o resistentes conforme a las modificaciones y recomendaciones realizadas por el NCCLS 13 (*Cuadro I*). La cepa de referencia utilizada fue *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

### Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de metales pesados

La determinación de la CMI de los metales pesados se realizó por el método de dilución en placa en agar

**Cuadro I.** Criterios de susceptibilidad y resistencia utilizados para las cepas de *Staphylococcus aureus* conforme a las modificaciones y recomendaciones realizadas por el NCCLS.<sup>13</sup>

Antibióticos	Abreviaturas	Familia	Acción*	Diám. halo de inh. (mm)		
				R	I	S
Ampicilina	AMP	Aminopenicilina	1	= 28		= 29
Cefalotina	CF	Cefalosporina de primera generación	1	= 14	15-17	= 18
Cefotaxima	CTX	Cefalosporina de tercera generación	1	= 14	15-22	= 23
Ceftazidima	CAZ	Cefalosporina de tercera generación	1	= 14	15-17	= 18
Cefuroxima	CXM	Cefalosporina de segunda generación	1	= 14	15-17	= 18
Dicloxacilina	CLOX	Penicilina semisintética	1	= 10	11-12	= 13
Eritromicina	ERI	Macrólido	3	= 13	14-17	= 18
Gentamicina	GEN	Aminoglucósido	3	= 12	13-14	= 15
Pefloxacina	PEF	Quinolona	4	= 14	15-22	= 23
Penicilina	PEN	Penicilina	1	= 28		= 29
Tetraciclina	TET	Tetraciclina	3	= 14	15-18	= 19
Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT	Combinación de diaminopirimidina y sulfonamida	4	= 10	11-15	= 16

\* Acción: 1 = Inhibición de la formación de la pared celular. 3 = Interferencia en la síntesis de proteínas.  
4 = Inhibición del metabolismo de los ácidos nucleicos.

Diám. halo de inh. = Diámetro que inhibe el crecimiento bacteriano después de incubar a 37° C por 24 horas, el cual se mide utilizando un vernier.  
R = Resistente. I = Intermedia. S = Sensible.

nutritivo,<sup>14</sup> para lo cual cada una de las cepas se hizo crecer en caldo nutritivo en agitación constante por 16 horas a 37° C. Posteriormente, cada cultivo se diluyó 1:3 en los pozos del replicador, para después hacer las réplicas en las cajas de agar nutritivo más diluciones dobles seriadas de la sal de cada metal. La CMI es la mínima concentración que inhibe el crecimiento visible bacteriano después de incubar a 37° C por 24 horas.

Los metales en forma de sales (J.T. Baker) utilizados fueron: acetato de plomo [Pb(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>], arsenato de sodio (Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>), cloruro de cadmio (CdCl<sub>2</sub>), cloruro de mercurio (HgCl<sub>2</sub>) y cromato de potasio (K<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>).

Las bacterias se clasificaron como susceptibles o resistentes a metales pesados de acuerdo a los criterios reportados por Vaca y colaboradores<sup>14</sup> (Cuadro II).

### Patrones de multirresistencia a antibióticos y metales pesados

Para obtener los diferentes patrones de resistencia a antibióticos y metales pesados se utilizó una base de datos en dbase III plus.

## RESULTADOS

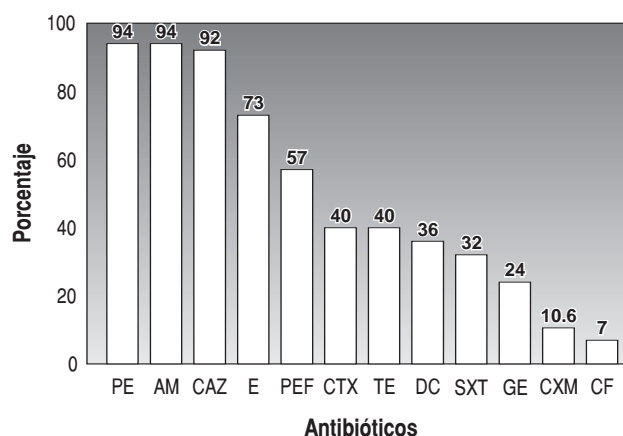
### Origen de las cepas

El 76% de las cepas fue aislado de la nasofaringe, 16% de vías urinarias y 8% de infecciones oculares, óticas, vulvares, de uretra, de expectoración y de piel. La mayoría de los pacientes fueron niños y adultos jóvenes. El grupo de edad más abundante

fue el de 21-30 años (28%), seguido por los grupos de 1-10 (23%) y de 11-20 años (20.6%). Los grupos minoritarios fueron: 61-70 años y 71-80 (0.6% en cada caso).

### Resistencia a antibióticos

El 94% de las cepas fue resistente a los antibióticos β-lactámicos penicilina y ampicilina (Figura 1), 92% a la cefalosporina de tercera generación ceftazidima y 73% al macrólido eritromicina. El 57% de las cepas mostró resistencia a la quinolona pefloxacina y aproximadamente el 40% a la cefalosporina cefotaxima o a la tetraciclina. Alrededor del 36% fue resis-

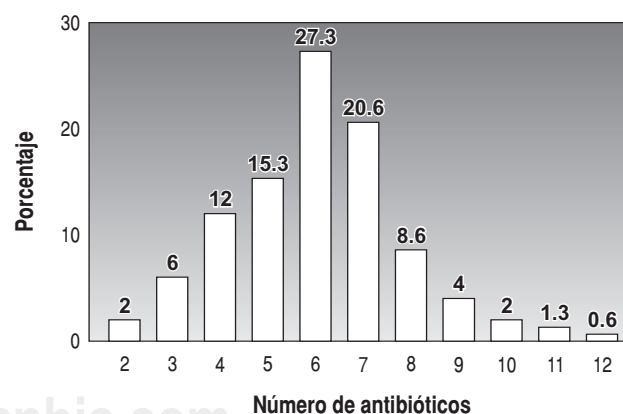


**Figura 1.** Resistencia a antibióticos en las cepas de *Staphylococcus aureus*. Abreviaturas: PE = Penicilina. AM = Ampicilina. CAZ = Ceftazidima. E = Eritromicina. PEF = Pefloxacina. CTX = Cefotaxima. TE = Tetraciclina. DC = Dicloxacilina. SXT = Trimetoprim-sulfametoxazol. GE = Gentamicina. CXM = Cefuroxima. CF = Cefalotina.

**Cuadro II.** Criterios de susceptibilidad y resistencia a metales pesados utilizados para las cepas de *Staphylococcus aureus*.<sup>14</sup>

Metal	CMI (µg/mL)	
	Susceptible	Resistente
Plomo	3.1 - 6.2	800 - 3,200
Cromato	1 - 750	751 - 3,000
Mercurio	1.6 - 6.2	12.5 - 50
Zinc	5.31 - 170	171 - 680
Plata	0 - 10	20 - 50
Arsenito	25 - 50	1,600 - 3,200

CMI = Concentración mínima inhibitoria.



**Figura 2.** Multirresistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* a antibióticos.

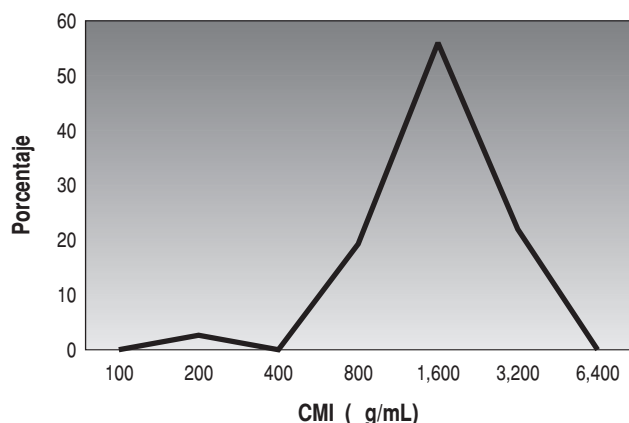


Figura 3. Concentración mínima inhibitoria a plomo en las cepas de *Staphylococcus aureus*.

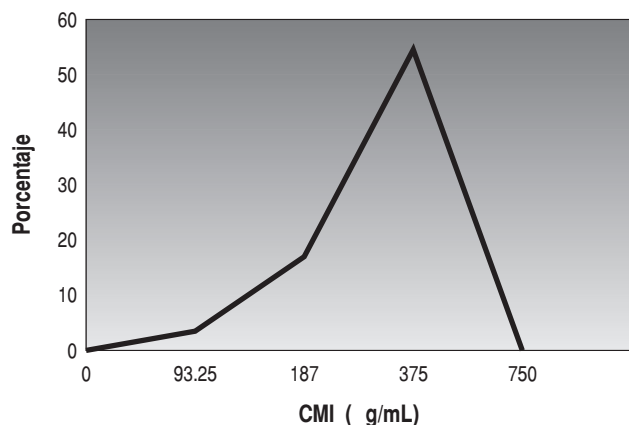


Figura 4. Concentración mínima inhibitoria a cromato en cepas de *Staphylococcus aureus*.

te a la penicilina semisintética dicloxacilina y el 32% al trimetoprim con sulfametoxazol.

Únicamente el 24% de las cepas presentó resistencia al aminoglucósido gentamicina. Los porcentajes más bajos de resistencia fueron para la cefalosporina cefuroxima (segunda generación) con un 10.6% y para la cefalotina (primera generación) con un 7%.

#### Multirresistencia a antibióticos

Todas las cepas probadas fueron resistentes a dos o más antibióticos (Figura 2), una de ellas (0.6%) mostró resistencia frente a los 12 antimicrobianos. Los mayores porcentajes de resistencia correspondieron a seis (27.3%), siete (20.6%), cinco (15.3%) y cuatro (12%) antibióticos; en tanto que los meno-

res fueron para ocho (8.6%), tres (6%) y nueve (4%) antibióticos.

#### Concentración mínima inhibitoria (CMI) de metales pesados

La CMI de plomo presentó una distribución bimodal, con 2.6% de las cepas medianamente sensibles (CMI = 200 µg/mL) y 97.4% resistentes (CMI = 800-3200 µg/mL, figura 3). Todas las cepas fueron sensibles a cromato (CMI = 187-375 µg/mL, figura 4).

El 100% de las cepas de *S. aureus* fue resistente a mercurio (CMI = 20-40 µg/mL) y el 100% resistente a cadmio (CMI = 50-200 µg/mL, figuras 5 y 6, respectivamente).

La distribución de la CMI de arsenato para las cepas de *S. aureus* fue bimodal, siendo el 26% de ellas

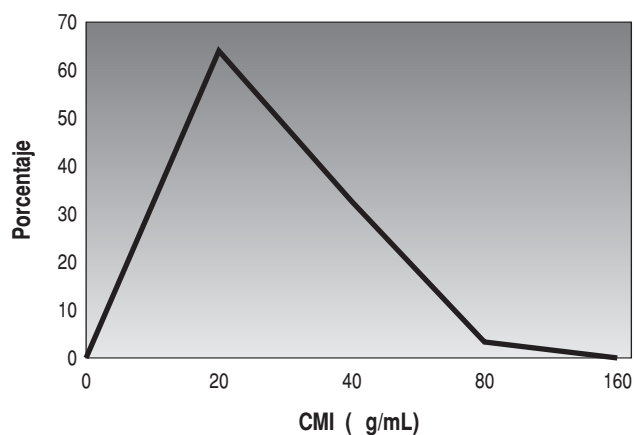


Figura 5. Concentración mínima inhibitoria a mercurio en cepas de *Staphylococcus aureus*.

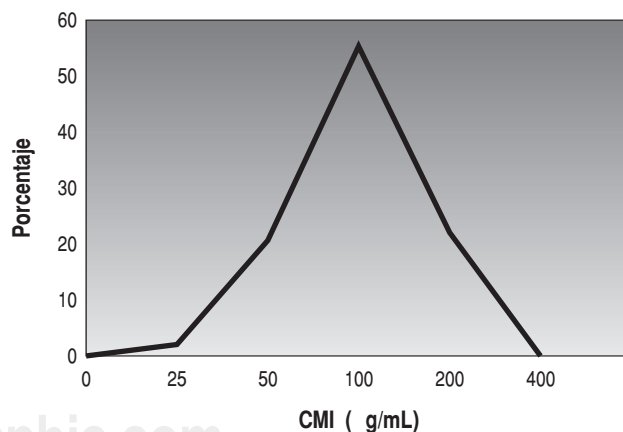


Figura 6. Concentración mínima inhibitoria a cadmio en cepas de *Staphylococcus aureus*.

sensible (CMI = 200-400 µg/mL) y el 74% resistente (CMI = 800-3200 µg/mL, figura 7).

### Patrones de multirresistencia a antibióticos y metales pesados

El cuadro III muestra el número de patrones de multirresistencia, el número de cepas en cada uno de ellos y los patrones de resistencia a antibióticos y a metales pesados. Se observaron un total de 104 patrones distintos de multirresistencia, dentro de los cuales 81 estuvieron representados por una cepa cada uno, 17 patrones por dos cepas y un solo patrón por tres cepas. El patrón de multi-resistencia E, AM, CTX, PEF, PE, CAZ, Pb, Hg, As, y Cd estuvo representado por 12 cepas diferentes.

Es importante mencionar que los últimos seis patrones de multirresistencia, representados por 35

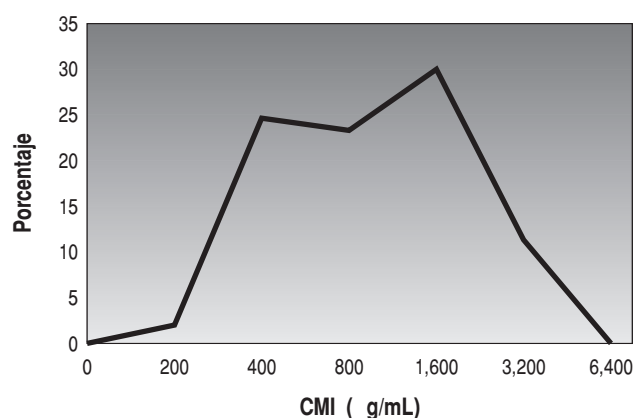


Figura 7. Concentración mínima inhibitoria a arsenato en las cepas de *Staphylococcus aureus*.

cepas, comparten en común la resistencia a ampicilina, ceftazidima, así, como a plomo, mercurio, arsenato y cadmio.

### DISCUSIÓN

#### Origen de las cepas

En este estudio reportamos que el 76% de los pacientes que acudió al Laboratorio Clínico de la FES-Iztacala presentó infecciones de las vías respiratorias altas debido a *Staphylococcus aureus*. Este porcentaje es parecido al reportado por Jiménez,<sup>15</sup> quien durante un periodo de siete años aisló e identificó 1,454 cepas bacterianas de diferentes ubicaciones morfológicas de pacientes infectados; 75.7% de las cepas fueron de *S. aureus* y todas fueron aisladas de la nasofaringe.

La mayoría de las cepas reportadas en este trabajo se aislaron de niños menores de 10 años de edad (23%) y jóvenes (48.6% de pacientes entre 11-30 años), mientras que un porcentaje muy bajo (1.2%) provenían de ancianos (61-80 años). Si bien, los infantes y los ancianos son los más susceptibles a las infecciones respiratorias, el hecho de encontrar un porcentaje bajo en personas de la tercera edad, refleja solamente que este grupo fue el menos abundante en la población de pacientes que acudieron al laboratorio clínico de la FES-Iztacala.

#### Resistencia a antibióticos

El 94% de las cepas de *Staphylococcus aureus* estudiadas en este trabajo fue resistente a los an-

Cuadro III. Patrones de resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas de *S. aureus*.

Número de patrones diferentes	Número de cepas por patrón	Patrones de resistencia a antibióticos	Patrones de resistencia a metales
81	1		
17	2		
1	3	E, AM, SXT, CTX, PEF, PE, CAZ	Pb, Hg, As, Cd
1	4	AM, CTX, PEF, PE, CAZ	Pb, Hg, As, Cd
1	4	E, AM, CTX, PEF, PE, CAZ, DC	Pb, Hg, As, Cd
1	6	E, AM, SXT, CXM, PEF, CAZ, TE	Pb, Hg, As, Cd
1	6	E, AM, PE, CAZ, GE	Pb, Hg, As, Cd
1	12	E, AM, CTX, PEF, PE, CAZ	Pb, Hg, As, Cd
<b>Total</b>	<b>104</b>		
		<b>150</b>	

Abreviaturas: E = Eritromicina. AM = Ampicilina. SXT = Trimetoprim-sulfametoxazol. CTX = Cefotaxima. PEF = Pefloxacin. PE = Penicilina. CAZ = Ceftazidima. DC = Dicloxacilina, CXM = Cefuroxima, TE = Tetraciclina. GE = Gentamicina. Pb = Plomo. Hg = Mercurio. As = arsénico. Cd = Cadmio.

tibióticos  $\beta$ -lactámicos penicilina y ampicilina (*Figura 1*). Los datos encontrados por nosotros son semejantes a los reportados en un estudio realizado sobre cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes infectados que acudieron a cinco hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en donde la mayoría de las cepas fue resistente a penicilina y ampicilina.<sup>16</sup> Nuestros resultados también son similares a los reportados en un amplio estudio realizado durante un periodo de seis meses sobre 747 cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes infectados en *Aquitaine area*. En este estudio se encontró que el 90% de las cepas fue resistente a la penicilina.<sup>17</sup>

Por otra parte, en nuestro trabajo reportamos que el 92% de las cepas fue resistente a la cefalosporina de tercera generación ceftazidima y el 73% al macrólido eritromicina (*Figura 1*). Nuestros datos contrastan notablemente con los reportados en un estudio realizado sobre 80 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de diferentes ubicaciones morfológicas de pacientes infectados, en donde se detectó que el 12.5% fue resistente a la ceftazidima y el 41% a la eritromicina.<sup>18</sup> En nuestra serie, el 57% de las cepas mostró resistencia a la pefloxacina, aproximadamente el 40% a cefotaxima o tetraciclina y el 32% a la dicloxacilina (*Figura 1*). Nuestro porcentaje de resistencia a tetraciclina es parecido al reportado por Ramírez,<sup>18</sup> el cual fue del 31%; sin embargo, nuestros porcentajes de resistencia para dicloxacilina, pefloxacina y cefotaxima discrepan con los reportados por esta autora, quien encontró que el 48% de las cepas fue resistente a la dicloxacilina, 5% a la pefloxacina y 15% a la cefotaxima.<sup>18</sup> En nuestro estudio reportamos que el 32% de las cepas fue resistente al trimetoprim con sulfametoxazol, el 24% al aminoglucósido gentamicina, el 10.6% a la cefalosporina cefuroxima (segunda generación) y el 7% a la cefalotina (primera generación, *figura 1*). Nuestros datos son semejantes a lo reportado por Ramírez para un grupo de cepas clínicas de *S. aureus*, quien encontró que el 21.25% fue resistente al trimetoprim con sulfametoxazol, el 15% a gentamicina, el 19% a cefuroxima y el 11.25% a la cefalotina.<sup>18</sup>

Todas las cepas estudiadas en este trabajo fueron resistentes a dos o más antibióticos, siendo la frecuencia más alta para las resistentes a seis (27.3%, *Figura 2*), lo que demuestra la importancia de aislar el agente patógeno en las infecciones, para aplicar la prueba de susceptibilidad a los antibióticos, a fin de administrar el antimicrobiano más eficaz.

## Resistencia a metales pesados

En este estudio reportamos que la concentración mínima inhibitoria de plomo para las cepas de *Staphylococcus aureus* mostró una distribución bimodal (*Figura 3*), considerando medianamente sensible al 2.6% de las cepas con una CMI = 100-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y resistente al 97.4% de las cepas situadas en el intervalo de 800-3200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . La resistencia a plomo encontrada por nosotros es semejante a la reportada por Sun y colaboradores en un estudio realizado en cepas clínicas de cepas de *S. aureus*.<sup>19</sup>

Respecto al cromo, nosotros observamos que la distribución de la CMI se distribuyó en un solo pico de sensibilidad (CMI = 187-750  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *figura 4*). Nuestros resultados contrastan con los encontrados por Campos y colaboradores<sup>7</sup> quienes, trabajando con un grupo de cepas ambientales aisladas de zonas contaminadas de las ciudades de México y León, Guanajuato, reportaron una distribución bimodal, sensible en el intervalo de 1-750  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y resistente en el intervalo de 750-1500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

En nuestro estudio reportamos que el 100% de las cepas de *S. aureus* fue resistente a mercurio en el intervalo de 20-40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (*Figura 5*). La resistencia a este metal encontrada por nosotros coincide con la reportada por Filali y colaboradores. Estos autores encontraron que la mayoría de las cepas de *Staphylococcus sp.* aisladas de agua residuales fueron resistente a mercurio.<sup>9</sup>

Todas las cepas estudiadas en este trabajo fueron resistentes a cadmio (CMI = 50-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *figura 6*). Recientemente se ha descrito que el operon cadCA del plásmido pl258 de *Staphylococcus aureus* es el responsable de la resistencia a cadmio, plomo y zinc.<sup>19</sup> Por otro lado, la resistencia a cadmio también coincide con la reportada por Filali y colaboradores.<sup>9</sup>

En este trabajo encontramos una distribución bimodal para la CMI de arsenato (*Figura 7*), en donde el 26% de las cepas fue sensible en el intervalo de 200-400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y el 74% resistente en el intervalo de 800-3200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Recientemente se ha descrito que la reductasa ArsC codificada también por el plásmido pl258 de *Staphylococcus aureus* juega un papel importante en la resistencia a este metal, siendo la responsable de catalizar la reducción de arsenato a arsenito.<sup>8</sup>

## Patrones de multiresistencia a antibióticos y metales pesados

Las cepas de *Staphylococcus aureus* se distribuyeron en 104 patrones distintos de multiresistencia



(Cuadro III). Casi todos los patrones de resistencia incluyeron a los antibióticos penicilina, ampicilina y ceftriaxona, así como a los metales, plomo, mercurio, arsenato y cadmio. Con estos datos podemos sugerir fuertemente que algunos de los patrones de multiresistencia presentes en las cepas de *S. aureus* se encuentran conferidos por plásmidos. De este modo, si los genes que confieren la resistencia a los tres antibióticos y cuatro metales antes mencionados, se encuentran ligados en el mismo plásmido, la administración de un solo antibiótico conducirá, de manera indirecta, a la selección de cepas resistentes a los otros dos antibióticos y a los cuatro metales. Así, el uso indiscriminado de los antibióticos, tanto para consumo humano, como veterinario y agrícola, es el principal factor para la selección de bacterias resistentes a estos compuestos químicos; pero, por otra parte, la elevada contaminación ambiental por metales pesados favorece la selección de cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos, cuando los genes responsables de estas resistencias se encuentran en el mismo plásmido.

De tal manera que la elevada resistencia a metales pesados que presentan las cepas de *S. aureus* reportada en este trabajo, refleja la alta contaminación ambiental por metales pesados, corroborando lo propuesto por Filali y colaboradores,<sup>9</sup> quienes describieron que las bacterias resistentes a metales pesados pueden utilizarse en la destoxificación de ecosistemas contaminados.

La contaminación ambiental existente en el área metropolitana es un tema que debe preocuparnos a todos, debido a que puede ocasionar elevadas concentraciones sanguíneas de metales en la población; por ejemplo, en un estudio en el que se midió la concentración sanguínea de plomo a 340 niños de entre 6-12 años, pertenecientes a escuelas públicas o privadas de la ciudad de México, se encontró que en los niños de las primeras la concentración sérica promedio de plomo fue de 11.5 µg/dL y en los de las segundas de 8.69 µg/dL.<sup>20</sup> En otro estudio realizado con 100 estudiantes de posgrado de la Facultad de Odontología de la UNAM, a los cuales se les midieron los niveles de plomo, cadmio y cromo, se encontró que el nivel promedio de plomo fue de 3.10 µg/dL, el de cadmio 0.25 µg/dL y el de cromo 1.43 µg/dL.<sup>21</sup>

Debido a que se ha reportado que el plomo puede afectar en los humanos los sistemas hematopoyético, hepático, renal, reproductivo y nervioso central, el arsénico causar bronquitis, cáncer de esófago y de laringe; el cadmio provocar bronquitis, enfisema, nefrotoxicidad, infertilidad y cáncer de próstata; el cro-

mo ocasionar nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y cáncer de pulmón y, finalmente, el mercurio que causa alteraciones neurológicas y afecciones del sistema respiratorio,<sup>12</sup> es importante establecer programas que ayuden a disminuir los niveles de contaminación por estos metales en el área metropolitana.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto la elevada resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* a los principales antibióticos de elección y, por otro lado, la relación existente entre el uso de los antibióticos y la contaminación ambiental por metales pesados, como factores selectivos de ambos fenotipos de resistencia. Los datos encontrados también evidenciaron que las bacterias clínicas de *Staphylococcus aureus* pueden utilizarse como indicadores para evaluar la contaminación ambiental por metales pesados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón JE, Espinosa MLE, Ávila BR. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. *Sal Pub Mex* 2001; 44: 108-112.
2. Stutzmann MP, Entenza JM, Vaudaux P, Francioli P, Glauser MP, Moreillon P. Study of *Staphylococcus aureus* pathogenic genes by transfer and expression in the less virulent organism *Streptococcus gordonii*. *Infect Immun* 2001; 69: 657-664.
3. Dinges, MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 16-34.
4. Ladhani S, Robbie S, Garratt RC, Chapple DS, Joannou CL, Evans RW. Development and Evaluation of Detection Systems for Staphylococcal Exfoliative Toxin A Responsible for Scalded-Skin Syndrome. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2050-2054.
5. Fraser VJ, Warren DK. Infection control measures to limit antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 2001; 29: 128-134.
6. Firth Neville et al. Replication of staphylococcal multiresistance plasmids. *J Bacteriol* 2000; 182: 2170-2178.
7. Campos J, Martínez-Pacheco M, Cervantes, C. Hexavalent-Chromium reduction by a chromate-resistant *Bacillus* sp. strain. *Antonie van Leeuwenhoek* 1995; 68: 203-208.
8. Zegers I, Martins JC, Willem R, Wyns L, Messens J. Arsenate reductase from *S. aureus* plasmid pI258 is a phosphatase drafted for redox duty. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 843-847.
9. Filali BK, Taoufik J, Zeroual Y, Dzairi FZ, Talbi M, Blaghen M. Waste water bacterial isolates resistant to heavy metals and antibiotics. *Cur Microbiol* 2000; 41: 151-156.
10. Báez, AP, Rosas IP, Belmont RD, González OG, Gómez EB. Determinación de cromo en dos poblaciones humanas no ocupacionalmente expuestas. *An Inst Biol Uni Nal Auton Mex* 1977; 48: 77-93.
11. Silbergeld EK. Implications of new data on lead toxicity for managing and preventing exposure. *Environ Health Perspect* 1990; 89: 49-59.

12. Romieu I, Carreon T, Lopez L, Palazuelos E, Rios C et al. Environmental urban lead-exposure and blood lead levels in children of Mexico-City. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1036-1040.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Tenth Informational Supplement. Wayne (PA): *National Committee for Clinical Laboratory Standards* 2000; M100-S10.
14. Vaca S, Miranda R, Cervantes C. Inorganic-ion resistance by bacteria isolated from a Mexico City freeway. *Antonie van Leeuwenhoek* 1995; 67: 333-337.
15. Jiménez E. *Patrones de resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de pacientes de la Clínica Universitaria Iztacala durante 7 años*. Tesis de licenciatura. México: FES-Iztacala, UNAM, 1996.
16. García-Contreras F, Del-Angel-García G, Ramírez CA, Malváez-Valdes A, Vega YA, Amato D. Estudio de costo-efectividad de ceftriaxona y cefotaxima en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 418-426.
17. Quentin C, Jullin J, Grobost F, Fisher I, Lagrange I et al. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in extra-hospital practice: A six month period study in Aquitaine. *Pathologie et Biologie* 2001; 49; 33-40.
18. Ramírez CME. *Fenotipos de Resistencia a antibióticos y metales pesados en un grupo de cepas clínicas*. Tesis de Licenciatura. México: FES-Iztacala, UNAM, 2001.
19. Sun Y, Wong MD, Rosen BP. Role of cysteinyl residues in sensing Pb (II), Cd (II), and Zn (II) by the plasmid pI258 CadC repressor. *J Biol Chem* 2001;276:14955-14960.
20. Jiménez GC, Romieu I, Ramírez SAL, Palazuelos RE, Muñoz QI. Exposición a plomo en niños de 6 a 12 años de edad. *Sal Pub Mex* 1999; 41: 72-71.
21. González M, Banderas JA, Raya C, Báez A, Belmont R. Cuantificación de plomo, cadmio y cromo mediante sialoquímica. *Sal Pub Mex* 1997; 39: 179-186.

Correspondencia:

**M en C. Gloria Luz Paniagua Contreras**  
E-mail: mya@servidor.unam.mx  
Tel: 5623-1391. Fax: 5623-1391