Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes y portadores en la ciudad de Valdivia, Chile

Laura Otth R., Myra Wilson Sch., Natalia Bustamante H., Heriberto Fernández J. y Carola Otth L.

Antimicrobial susceptibility and resistance patterns of *Staphylococcus aureus* isolated from patients and carriers in Valdivia city, Chile

In vitro susceptibility of nosocomial and community acquired strains of *Staphylococcus aureus* must be periodically evaluated because of its continuous evolution. **Aim:** To know the antimicrobial susceptibility of *S. aureus* isolated in Valdivia, to determine the prevalence of methicillin resistance and global patterns of resistance and to compare the evolution of the susceptibility along the years. **Material and Methods:** A total of 278 *S. aureus* strains were evaluated: 136 obtained from hospitalized patients, 50 belonged to outpatients and 92 to healthy carriers. Antimicrobial agents tested were: penicillin, oxacillin, vancomycin, gentamycin, ciprofloxacin, lincomycin and erythromycin. **Results:** Thirty three, 28 and 1.1% of strains isolated from hospitalized, outpatients and carriers, respectively, were methicillin-resistant. Six resistance patterns were found. No vancomycin resistant strain was isolated. **Comment:** It is worrisome that 2% of *S. aureus* strains obtained from hospitalized patients showed intermediate resistance to vancomycin.

Key words: MRSA, *S. aureus*, antimicrobial susceptibility.

Palabras clave: SAMR, *S. aureus*, susceptibilidad antimicrobiana.

Universidad Austral de Chile

Instituto de Microbiología Clínica

(LOR, MWSch, HFJ, COL)

Escuela de Tecnología Médica (NBH)

Recibido: 25 de junio de 2007

Aceptado: 25 de octubre de 2007

Fuente de financiamiento: Este trabajo fue financiado por el proyecto DID-UACH 2004-64

Correspondencia a:

Laura Otth Rademacher

lotth@uach.cl

Introducción

Staphylococcus aureus es la bacteria grampositiva más frecuentemente aislada en procesos infecciosos de origen hospitalario. Los portadores de esta bacteria constituyen el principal reservorio y fuente de infección para el ser humano¹⁻⁴.

En la década del '40, cuando se introdujeron los antimicrobianos en la práctica clínica, las infecciones estafilocócicas eran tratadas con penicilina. Sin embargo, dos décadas más tarde, alrededor de 60% de las cepas eran ya resistentes a ésta. Por este motivo se desarrollaron penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas, como meticilina y cloxacilina, las que son activas contra *S. aureus* resistentes a penicilina. Sólo dos años después de su introducción, en 1961, Jevons comunicó la aparición de cepas resistentes a meticilina en Londres. En la actualidad, la existencia de este tipo de cepas es conocida en todo el mundo, en porcentajes variables^{2,3,5}.

El mecanismo más frecuente de resistencia a meticilina se debe a la presencia del gen *mecA* en el cromosoma bacteriano, que codifica la síntesis de una proteína fijadora de penicilina (PBP, del inglés *Penicillin Binding*

Protein) alterada, denominada PBP2a o PBP 2', con baja afinidad por las penicilinas. Las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SAMR) que presentan este gen, se caracterizan por su multi-resistencia que, compromete a todos los β -lactámicos y a otros antimicrobianos como tetraciclina, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos, quinolonas y algunos metales pesados, dejando virtualmente a los glicopéptidos y oxazolidinonas como únicas opciones terapéuticas^{2,5,6}.

Con el objeto de conocer la situación epidemiológica en nuestro medio y su evolución a través de los años, se determinó la susceptibilidad a los antimicrobianos y la prevalencia de SAMR con sus respectivos patrones de resistencia en cepas de *S. aureus* aisladas de procesos infecciosos, tanto de pacientes ambulatorios como internados en el Hospital Regional de Valdivia, y de portadores nasales de esta bacteria.

Material y Método

Los antimicrobianos estudiados fueron: penicilina, oxacilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacina, lincomicina y eritromicina. Se utilizó el método de dilución seriada en agar, de acuerdo a las normas descritas

Tabla 1. CIM₅₀, CIM₉₀ y porcentajes de resistencia de 278 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes hospitalizados, ambulatorios y portadores

Antimicrobiano	Pacientes hospitalizados			Pacientes ambulatorios			Portadores		
	CIM ₅₀ (μg/ml)	CIM ₉₀ (μg/ml)	Resistencia (%)	CIM ₅₀ (μg/ml)	CIM ₉₀ (μg/ml)	Resistencia (%)	CIM ₅₀ (μg/ml)	CIM ₉₀ (μg/ml)	Resistencia (%)
Penicilina	1,0	> 4,0	86	0,5	> 4,0	82	0,25	2,0	75
Ciprofloxacina	1,0	> 16	37,5	0,5	16	40	0,5	2,0	6,5
Lincomicina	1,0	> 16	36,8	0,5	> 16	26	0,25	2,0	7,6
Eritromicina	1,0	> 32	33	0,5	> 32	30	0,25	2,0	8,7
Oxacilina	0,5	> 16	33	0,5	> 16	28	0,25	0,5	1,1
Gentamicina	1,0	> 64	31,6	1,0	> 64	28	1,0	1,0	1,1
Vancomicina	1,0	2,0	0	1,0	1,0	0	1,0	1,0	0

Tabla 2. Patrón de resistencia de 60 cepas SAMR, según su origen

Patrón de resistencia	Pacientes hospitalizados		Pacientes ambulatorios		Portadores		Total	
	n de cepas	%	n de cepas	%	n de cepas	%	n de cepas	%
*P, G, Ci, L, E	37/45	82,2	12/14	85,7	0/1	0	49/60	81,7
P, G, Ci	5/45	11,1	2/14	14,3	0/1	0	7/60	11,7
P, Ci, L, E	1/45	2,2	0/14	0	0/1	0	1/60	1,7
P, E	1/45	2,2	0/14	0	0/1	0	1/60	1,7
P, Ci	1/45	2,2	0/14	0	0/1	0	1/60	1,7
P, L	0/45	0	0/14	0	1/1	100	1/60	1,7

*: P= penicilina G= gentamicina Ci= ciprofloxacina L= lincomicina E= eritromicina

por el CLSI⁷ del año 2006, determinándose la susceptibilidad cuantitativa *in vitro* a 278 cepas aisladas en el Laboratorio Central del Hospital Base de Valdivia: 136 aisladas de pacientes hospitalizados, 50 de pacientes ambulatorios y 92 obtenidas de alumnos portadores, estudiantes de las carreras de la salud. No se depuró la muestra de pacientes ambulatorios para descartar que hubieran estado internados recientemente. Las cepas de pacientes fueron obtenidas de diferentes procesos infecciosos, tanto localizados como sistémicos, incluyendo sólo una cepa por paciente y las de portadores se obtuvieron de la parte anterior de las fosas nasales (narinas).

Resultados

La Tabla 1 muestra las CIM₅₀, CIM₉₀ y los porcentajes de resistencia a los distintos antimicrobianos de las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, ambula-

torios y portadores, respectivamente. Se aprecia que 33, 28 y 1,1% de las cepas recuperadas de pacientes internados, ambulatorios y portadores, respectivamente, fueron resistentes a oxacilina. No se encontraron cepas resistentes a vancomicina. Penicilina fue el antimicrobiano menos activo en los tres grupos estudiados.

La Tabla 2 muestra los patrones de resistencia de las 60 cepas de SAMR identificadas en este estudio; en ellas se encontraron seis patrones de resistencia. La mayor dispersión se observa en cepas aisladas de pacientes hospitalizados, con cinco patrones diferentes. Se desprende de esta evaluación que en las cepas nosocomiales no encontramos alternativas útiles a la vancomicina entre los antimicrobianos ensayados.

Discusión

En un estudio similar, realizado en Valdivia el año 1995⁸, se detectó SAMR en 9,1% de muestras obteni-

das de pacientes hospitalizados, aumentando este valor el año 1999 a 33,3%⁹. Observamos entonces, que la prevalencia de SAMR se ha mantenido estable en estos últimos siete años en pacientes hospitalizados. Sin embargo, en pacientes ambulatorios aumentó de 20% el año 1995 a 28%. Esta frecuencia es inusualmente elevada y nos lleva a comentar que en la selección de los pacientes ambulatorios no descartamos aquellos que hubieran estado internados en los dos a tres últimos meses, de manera que su patrón de resistencia no representa genuinamente cepas de *S. aureus* que circulan en la comunidad extra hospitalaria. De hecho, *S. aureus* resistente a meticilina como causante de infecciones autóctonas en la comunidad, no es aún, un problema de salud pública en nuestro país; sólo se han reportado dos pacientes en esta situación, durante el año 2007¹⁰.

El mayor porcentaje de aislados de SAMR se mantiene en pacientes hospitalizados, en concordancia con lo conocido en Chile y otras latitudes donde constituye un importante agente de infección intrahospitalaria^{1,8,11,12}.

El resto de los antimicrobianos ensayados presentó alta frecuencia de resistencia, cercana a 40%, tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios. En nuestro medio, éstos han disminuido su efectividad *in vitro*, obteniendo, para todos ellos, porcentajes de resistencia superiores a lo señalado por Oth y cols, el año 1995⁸. Este aumento en la resistencia puede deberse al aumento de la circulación de cepas SAMR, las cuales pueden desarrollar la antes mencionada multi-resistencia^{1,2}. El incremento paulatino de resistencia de SAMR a otros grupos de antimicrobianos se ve ejemplificado en la evolución de la resistencia a ciprofloxacina, frente a la cual se obtuvo 37,5 y 40% de resistencia en cepas de pacientes hospitalizados y ambulatorios, respectivamente, aunque sólo 6,5% de resistencia en las cepas aisladas de portadores.

Los portadores nasales de *S. aureus* constituyen un reservorio importante y fuente de infecciones intrahospitalarias¹³. Los porcentajes de resistencia de *S. aureus* aislados de portadores en esta evaluación son similares a los valores descritos en la bibliografía consultada¹⁴⁻¹⁵. Los antimicrobianos más activos *in vitro* para este grupo fueron vancomicina -resistencia nula, hallazgo que no tiene mayor proyección clínica- y oxacilina, con 1,1% de cepas resistentes. Frente al resto de los antimicrobianos se obtuvo porcentajes de resistencia inferiores a 9%.

En las 60 cepas SAMR detectadas se observaron seis patrones de resistencia (Tabla 2); el más frecuente (82,2%) se define por resistencia a todos los antimicrobianos estudiados, con excepción de vancomicina. Las cepas aisladas de pacientes hospitalizados pre-

sentaban una mayor dispersión en su patrón de resistencia, pudiendo distinguirse cinco patrones. Las cepas aisladas de pacientes ambulatorios presentaron dos patrones de resistencia y la única cepa SAMR obtenida de portadores presentaba un patrón de resistencia no encontrado ni en las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, ni ambulatorios; de esto puede inferirse que esta cepa no tendría un origen intrahospitalario.

Desde la aparición de SAMR, que se caracteriza por presentar multi-resistencia, vancomicina se ha convertido en el antimicrobiano de elección para el tratamiento de las infecciones producidas por estas cepas². Afortunadamente, no se encontraron cepas resistentes a vancomicina, al igual que lo informado en la literatura consultada de nuestro país¹⁻³. Sin embargo, a partir de pacientes hospitalizados se obtuvieron cinco cepas (2%), que fueron inhibidas por 8 µg/ml de vancomicina, lo que se califica como resistencia intermedia⁷. Debido a la importancia que tiene la aparición de este tipo de cepas, y de acuerdo a la normativa del CLSI⁷ se requiere de más estudios para validar estos resultados. Estas cinco cepas corresponden a dos clones diferentes, según los resultados obtenidos mediante electroforesis de campo pulsátil (PFGE) usando enzima Sma I y RPC multiplex de regiones hipervariables asociadas al gen *mecA*¹⁶. Las cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) son resistentes a meticilina^{17,18}, característica que también se observa en las detectadas en nuestro estudio. Nuestros hallazgos reafirman la importancia de mantener una constante vigilancia epidemiológica, para monitorear la prevalencia de cepas SAMR y VISA en nuestro medio, así como la posible aparición de cepas con resistencia a vancomicina (VRSA), ya que su existencia no sólo constituye un riesgo para el paciente, sino además una seria amenaza para la salud pública.

Resumen

La susceptibilidad *in vitro* de *Staphylococcus aureus* adquirido, tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad, debe ser monitorizada periódicamente por su continua evolución. **Objetivos:** Conocer la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *S. aureus* aisladas en Valdivia, determinar la prevalencia de cepas resistentes a meticilina y sus respectivos patrones de resistencia, analizar la evolución de esta susceptibilidad a través de los años. **Material y Métodos:** Se evaluaron 278 cepas de *S. aureus*: 136 obtenidas de pacientes hospitalizados, 50 de pacientes ambulatorios y 92 de portadores. Los antimicrobianos ensayados fueron: penicilina, oxacilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacina, lincomicina y eritromicina.

Resultados: Treinta y tres, 28 y 1,1% de las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, ambulatorios y portadores, respectivamente, correspondieron a SAMR, en las que se encontraron seis patrones de resistencia.

No se encontró cepas resistentes a vancomicina. **Comentario:** Hecho preocupante es que 2% de las cepas aisladas de pacientes hospitalizados presentaran resistencia intermedia a vancomicina.

Referencias

- 1.- Cespedes C, Miller M, Quagliarello B, Vavagiakis P, Klein R, Low, F. Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2594-7.
- 2.- Gil M. *Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 145-52.
- 3.- Kim H, Jang H, Nam H, Lee Y, Kim B, Park W, et al. In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1124-7.
- 4.- 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.
- 5.- Lowy F. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111: 1265-73.
- 6.- Peterson A C, Miörner H. Species-specific identification of methicillin resistance in *Staphylococci*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 206-11.
- 7.- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement, 7th ed. M100-S16, CLSI, Wayne, Pa.
- 8.- Otth L, Jacque H, Gil M, Gutiérrez M, Zaror A, Lizama V, et al. Susceptibilidad cuantitativa *in vitro* de cepas de *Staphylococcus aureus* intra y extrahospitalarias aisladas en Valdivia. *Acta Microbiol* 1995; 6: 7-9.
- 9.- Otth L, Wilson M, Zaror A, Arce M, Lizama V. Aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Valdivia. *Cuad Cir (Valdivia)* 1999; 13: 55-8.
- 10.- Aylwin M, Serri M, García P, Sader H, Pérez C. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente asociado a la comunidad en Chile. Libro de Resúmenes XXIV Congreso Chileno de Infectología, Pucón 14-17 de noviembre 2007. Abstr CO21, pág 42.
- 11.- Egidio J, Barros M. Preliminary study of community-acquired *Staphylococcus aureus* infection in Manaus Hospital, Amazonia Region, Brazil. *Rev Soc Bra Med Trop* 2003; 36: 707-9.
- 12.- Mendoza C, Barrientos C, Panizza F, Concha B, Romero P, Barahona T, et al. Prevención de la infección intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante el manejo de portadores. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 129-34.
- 13.- Hernández I, Toraño G, González M, González I. *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. *Rev Cubana Med Trop* 2003; 55: 153-61.
- 14.- Wilson M, Otth L, Cárcamo M. Estudio de susceptibilidad cuantitativa a 10 antimicrobianos de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de secreción nasal de personal hospitalario. *Cuad Cir (Valdivia)* 1999; 13: 46-9.
- 15.- Wilson M, Otth L, Silva M. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* en alumnos de una carrera de la salud y patrón de resistencia de las cepas aisladas. *Cuad Cir (Valdivia)* 1999; 13: 50-4.
- 16.- Wilson M, Otth C, Medina G, Otth L, Fernández H, Arce M, et al. Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 596-601.
- 17.- Trakulsomboon S, Danchaivijitr S, Rongrungruang Y, Dhiraputra C, Susaemgrat W, Ito T, et al. First report of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Thailand. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 591-5.
- 18.- van Griethuysen A, Van't Veen A, Buiting A, Walsh T, Kluytmans J. High percentage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to glycopeptides in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2487-91.