

ARTICULO ORIGINAL

Perfil de resistencia de *Staphylococcus spp* aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social**Resistance profile of *Staphylococcus spp* isolated from hemocultures in the Hospital Central of the Instituto de Previsión Social**

*Laspina F^I, Samudio M^{II}, Sosa S^{III}, Centurión MG^{III}, Apud E^{III}, Espinola C^{III}, Martínez M^{III}, Rodríguez H^I

^IServicio Infectología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, ^{II}Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, ^{III}Servicio Microbiología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Asunción-Paraguay

RESUMEN

Las infecciones nosocomiales por *Staphylococcus spp* constituyen uno de los problemas de mayor preocupación en salud pública en todo el mundo. Debido a que existen diferencias según centro hospitalario, paciente, área y tiempo de internación es esencial conocer el perfil de resistencia a los antibióticos más utilizados de las cepas de *Staphylococcus* involucradas en estas infecciones. El objetivo del presente estudio fue determinar el perfil de resistencia de los aislados de *Staphylococcus aureus* (*Sau*) y Estafilococo coagulasa negativo (ECN) de muestras de hemocultivos de pacientes adultos, pediátricos y recién nacidos internados entre el 1 de junio de 2005 al 30 de junio de 2006, en varios servicios del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS). Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de antibiograma realizados en el Servicio de Microbiología del IPS. Los antibióticos evaluados fueron oxacilina (OXA), penicilina (PEN), eritromicina (ERY), clindamicina (CLI), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GEN), trimetoprim-sulfametoxazol (TMS), tetraciclina (TET) y vancomicina (VAN). De 5698 hemocultivos realizados en este periodo, 1706 (30%) fueron positivos. De estos, en 755 (44%) se aisló *Staphylococcus spp*; correspondiendo 327 (43,3%) a *Sau* y 428 (56,7%) a ECN. El perfil de resistencia para *Sau* y ECN fue respectivamente como sigue: OXA 64% y 87%, PEN 96% y 95%, ERY 48% y 52%, CIP 42% y 40%, GEN 48% y 48% y no presentaron R a VAN. El 58% de los *Sau* y el 56% de los ECN fueron resistentes a más de 4 antibióticos. La alta frecuencia de resistencia a la meticilina y la poliresistencia hallada en este trabajo deben ser tenidos en cuenta a la hora de indicar esquemas de antibióticos empíricos y para realizar ajustes oportunos de los ya iniciados. No se encontró ninguna cepa resistente a la vancomicina, que es considerada el mejor antimicrobiano disponible para el tratamiento de infecciones por estafilococos resistentes a las penicilinas que no son inhibidas por las penicilinasas.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negative, resistencia, hemocultivos.

ABSTRACT

Nosocomial infections due to *Staphylococcus spp* are one of the major concerns in public health all over the world. Because there are differences according to health center, patient, area and days of hospitalization, the knowledge of the resistance profile of *Staphylococcus spp* to the most common antibiotics is essential. The objective of the present study was to determine the resistance pattern of *Staphylococcus aureus* (*Sau*) and coagulase-negative staphylococci strains isolated from hemoculture of adult, pediatric and neonatal patients, hospitalized in the *Hospital Central del Instituto de Previsión Social*

*Autor Correspondiente: **Dra. Florentina Laspina**
Email: florentinalaspina@gmail.com

from June 1, 2005 to June 30, 2006. Antibiogram results carried out at the Laboratory of Microbiology of the IPS were retrospectively reviewed. The antibiotics evaluated were oxacillin (OXA), penicillin (PEN), erythromycin (ERY), clindamycin (CLI), ciprofloxacin (CIP), gentamicin (GEN), trimethoprim-sulphametoxazol (TMS), tetracycline (TET) and vancomycin (VAN). Of the 5,698 hemocultures carried out in this period, 1706 (30%) were positive. *Staphylococcus spp* was isolated in 755 (44%) samples; 327 (43.3%) of them corresponded to *Sau* and 428 (56.7%) to ECN. Resistance profile for *Sau* and ECN were as follows: OXA 64% and 87%, PEN 96% and 95%, ERY 48% and 52%, CIP 42% and 40%, GEN 48% and 48% and VAN did not present resistance to any of the antibiotics tested. Fifty eight percent of all *Sau* and 56% of ECN isolates were resistant to more than 4 antibiotics. The high frequency of penicillin resistance and poly resistance found in this study have to be taken into account at the time of choosing an empirical antibiotic scheme and for the adjustment of those already implemented. No isolates were resistant to vancomycin which is still the best antibiotic available for the treatment of infections due to penicillin resistant *Staphylococcus* that are inhibited by penicillinase.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, resistance, hemoculture.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus spp son una causa muy frecuente de morbimortalidad asociada a bacteriemias en el ambiente hospitalario. Los agentes infecciosos más frecuentemente aislados son estafilococos coagulasa negativo (ECN) y el *Staphylococcus aureus* (*Sau*) (1). Las infecciones nosocomiales debidas a ECN constituyen un problema que ha adquirido cada vez mayor importancia clínica, debido a que condiciona mayor morbimortalidad, días de hospitalización y erogación económico(2). El problema de infección sistémica por estafilococos crece a medida que aumenta la población de inmunocomprometidos (prematuros, pacientes con cáncer y desnutridos) que se atienden en los hospitales. *Staphylococcus epidermidis* es la especie de estafilococo coagulasa negativo más frecuentemente aislado de los hemocultivos a nivel nosocomial(3,4).

Desde hace varios años se reporta la resistencia creciente a antibióticos por parte de los estafilococos. Más del 95% de los aislamientos hospitalarios de *Sau* son resistentes a la penicilina y las cepas multiresistentes de ese germen han crecido en importancia. De igual manera, se comporta el ECN, aunque con el agravante de ser más resistentes que los *Sau*. (5).

Cepas de estafilococos que son oxacilino resistentes, poseen patrones de resistencia que abarcan a varios antibióticos. De hecho la resistencia a la oxacilina es tomada como marcador de la resistencia a otros antibióticos, (6,7), aunque se sabe que desde hace unos años cefoxitina (FOX) es mejor marcador que la oxacilina (8,9). Las estrategias para limitar el aumento de la resistencia antimicrobiana incluyen, la prevención de la infección, el diagnóstico rápido de los agentes etiológicos y el conocimiento de los patrones de resistencia antimicrobiana, para poder orientar al médico en el tratamiento empírico y disminuir la morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados (10,11).

El conocimiento de la flora causal de las bacteriemias nosocomiales y su patrón de resistencia facilitan el diseño de esquemas de antibiótico empírico inicial, a fin de adecuar los esquemas antimicrobianos iniciales, para el tratamiento de los cuadros infecciosos sospechosos de cursar con episodios de bacteriemia(12,13).

El objetivo de este estudio es describir los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los *Sau* y ECN y comparar la prevalencia de las cepas de estafilococos meticilino resistentes de cada servicio, involucrados en infecciones del torrente sanguíneo en pacientes internados en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social (HCIPS), aislados en el laboratorio de Microbiología del HCIPS entre el 1 de junio de 2005 a 30 de junio de 2006.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es descriptivo retrospectivo con componentes analíticos. Se analizaron los antibiogramas de estafilococos aislados de hemocultivos de pacientes internados adultos, pediátricos y recién nacidos (RN), procesados en el Servicio de Microbiología del HCIPS, del 1 de junio de 2005 al 30 de junio de 2006.

Los hemocultivos se realizaron por el método de cultivo bacteriológico automatizado BACTEC 2640 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Inc.). Los hemocultivos positivos fueron subcultivados en agar sangre de carnero al 5% y agar chocolate al 10% en atmósfera de CO₂ en estufa a 35°C; para su identificación se realizaron pruebas bioquímicas convencionales como la observación de betahemólisis, catalasa, prueba de la DNASA y coagulasa. Los estudios de sensibilidad se realizaron por el método de difusión en placas de agar Müller Hinton (Método Kirby Bauer), según recomendaciones de la *Clinical and Laboratory Standard Institute*. (CLSI, EE UU). Se utilizaron monodiscos de oxacilina (OXA) 1µg, cefoxitina (FOX) de 30µg, penicilina (PEN) 10µg, eritromicina (ERY) 15µg, gentamicina (GEN) 10µg, vancomicina (VAN) 30µg, ciprofloxacina (CIP) 5µg, tetraciclina (TET) 30µg, trimetoprim sulfametoxazol 23,75/1,25 (TMS), clindamicina (CLI) 2 µg.

La meticilino resistencia se determinó a través de los discos de oxacilina de 1µg y cefoxitina de 30µg, siguiendo las indicaciones de la CLSI. A todos los discos utilizados se le realizaron los controles de calidad con cepas ATCC de *Staphylococcus aureus* 25923.

RESULTADOS

De 5698 hemocultivos realizados entre el 1 de junio de 2005 al 30 de junio de 2006, se registraron 1706 hemocultivos positivos (30%), de los cuales 755 (44%) correspondieron a cepas de *Staphylococcus spp.* El 43,3% (327) de las estafilococos fue *Sau* y el 56.7 (428) fue ECN.

Los servicios incluidos están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución del N° de cepas por servicio en el HCIPS. 2005-2006. n=755

Servicio	N° de aislados de <i>Sau</i>	N° de aislados de ECN	Total de aislados de estafilococos
UTI-AD	104	133	237
CM	83	87	170
TIM/UCO	18	40	58
UTIP	14	23	37
NEO	13	21	34
NEFRO	13	16	29
INF PED	10	18	28
UCIN	7	20	27
URG AD	15	12	27
TIM	8	7	15
PEDIAT	8	5	13
Otros	34	46	80
Total	327	428	755

El patrón de sensibilidad para los aislados de *Sau* y ECN se muestra en la figura 1.

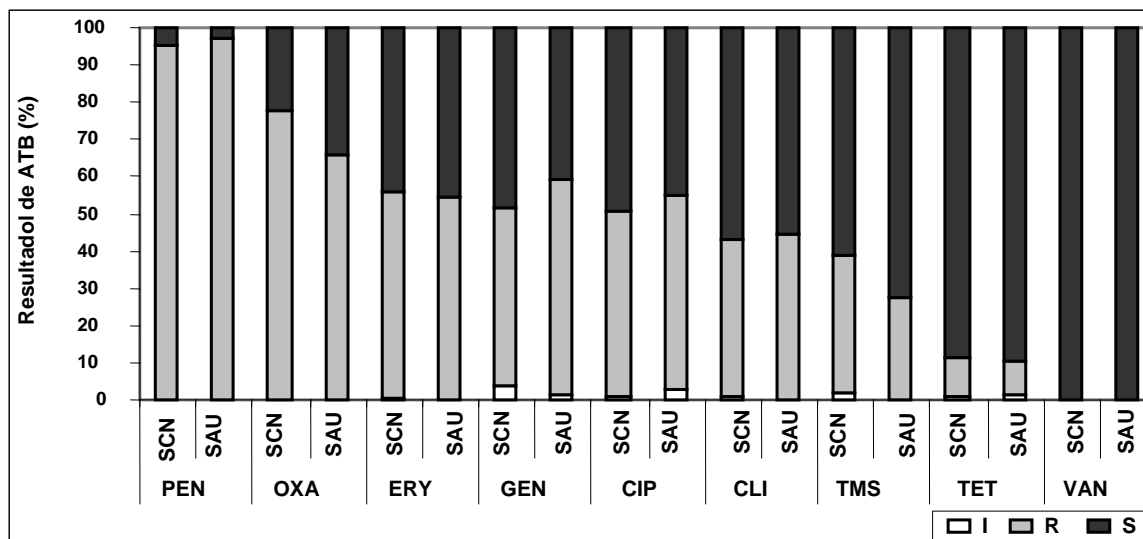


Figura 1. Patrón de sensibilidad de cepas de *Sau* y ECN aislados de hemocultivos. HCIPS, 2005-2006. n=755

La prevalencia de cepas de estafilococos meticilino-resistentes según servicio se muestra en la tabla 2. Todos los servicios presentaron prevalencias altas de cepas meticilino resistentes, excepto el servicio de urgencia de adultos e Infectología pediátrica que presentaron las tasas más bajas.

Servicio	<i>Sau</i> (%)	ECN (%)
UTI AD	82/104 (78,8)	86/133 (64,7)
UCIN	5/7 (71,4)	19/20 (95)
UTIP	9/14 (64,3)	19/23 (82,6)
CM	51/83 (61,4)	56/87 (64,4)
NEFRO	9/13 (69,2)	11/16 (68,8)
NEO	9/13 (69,2)	18/21 (85,7)
TIM	5/8 (62,5)	5/7 (71,4)
TIM/UCO	12/18 (66,7)	34/41 (82,9)
PEDIATRIA	8/13 (62,5)	5/13 (60)
URG AD	5/15 (33,3)	4/12 (33,3)
INF PED	2/10 (20)	10/18 (55,6)

La distribución del porcentaje de cepas resistentes de acuerdo al número de antibióticos se muestra en la figura 2. El 58% de los *Sau* y el 56% de los ECN fueron resistentes a más de 4 antibióticos.

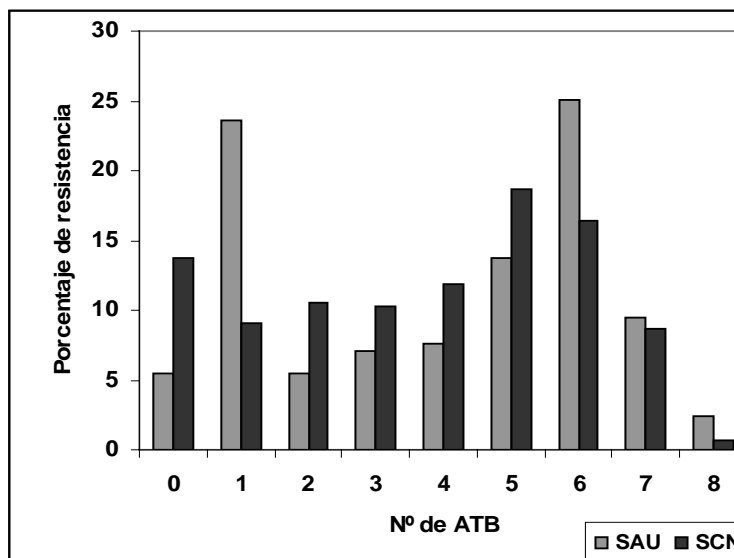


Figura 2. Distribución del porcentaje de cepas de *Sau* y ECN aislados de hemocultivos de acuerdo al Nº de antibióticos resistentes. n=755

La tabla 3 muestra la resistencia de los estafilococos según su comportamiento frente a la oxacilina. Se pudo observar que las cepas meticilino resistentes presentaron 100 % de resistencia a la penicilina. En las cepas que son sensibles a la meticilina hay también alta resistencia a la penicilina, pero en menor porcentaje.

Tabla 3. Porcentaje de resistencia a otros antibióticos de las bacterias meticilino resistente y meticilino sensible

ATB	% Meticilino-R		% Meticilino-S	
	<i>Sau</i> (n= 213)	ECN (n= 300)	<i>Sau</i> (n= 110)	ECN (n= 86)
PEN	100	100	91,0	80,0
GEN	86,3	63,4	7,8	11,1
CIP	82,6	63,3	1,9	7,1
ERY	78,9	67,1	7,3	15,9
CLI	65,4	51,4	4,6	14,5
TMS	39,3	45,4	4,3	16,3
TET	13,7	11,8	4,8	10,8
VAN	0	0	0	0

DISCUSIÓN

En el periodo estudiado, un alto porcentaje de los hemocultivos positivos en el HC-IPS, correspondió a *Staphylococcus spp*, especialmente a estafilococo coagulasa negativo. En los años 60, el *Staphylococcus aureus* era señalado como principal causante de infecciones nosocomiales en el mundo. Años después esta preponderancia disminuyó, pero en la actualidad, tanto este germen como los estafilococos coagulasa negativos, sobre todo *Staphylococcus epidermidis*, están comprendidos dentro de los patógenos emergentes responsables de sepsis hospitalarias; su incidencia es mayor en las relaciones con dispositivos intravasculares, heridas y en pacientes inmunodeprimidos.

Como era de esperarse más del 90% de las cepas estudiadas fueron resistentes a la penicilina. Desde hace varios años se viene reportando una resistencia creciente de los estafilococos a los antibióticos. Más del 95% de los aislamientos hospitalarios de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la penicilina y las cepas multirresistentes de esta especie han crecido en importancia. Las especies de estafilococo coagulasa negativo en general son aún más resistentes que el *Staphylococcus aureus*. En esta serie no hubo mucha diferencia entre ambos gérmenes.

Las cifras de meticilino resistencia encontradas en este trabajo, 78% de las cepas de ECN y 66% de *Sau*, son altas cuando son comparadas con otros trabajos similares. (14,15) En un estudio realizado en 96 aislamientos de *S. aureus* de 81 pacientes ingresados en el Hospital de Clínicas, en Asunción, Paraguay, entre abril y octubre de 2005, se encontraron, 42 (43,8%) que eran resistentes a la meticilina. Todos los aislamientos estaban asociados con infecciones intrahospitalarias (16). Las cepas de estafilococos que son meticilino-resistentes, poseen patrones de resistencia que abarcan a varios antibióticos; de hecho la meticilino resistencia es considerada como marcador de la resistencia a otros antibióticos (17,18). En este estudio se comprobó que las cepas meticilino-resistentes presentaban mayor frecuencia de resistencia a otros antibióticos comparados con los meticilino-sensibles, para *Sau* como para ECN.

Staphylococcus aureus, al igual que *Staphylococcus epidermidis*, meticilino-resistentes son considerados como agentes causales de infecciones de importancia epidemiológica y constituyen un problema mayor de salud. Todas las cepas de estafilococos que son altamente resistentes a la meticilina producen una proteína adicional de unión de baja afinidad a la penicilina; la producción de esta proteína confiere la resistencia intrínseca a la meticilina, oxacilina y a todos los beta-lactámicos (19,20).

En la actualidad, la mayor parte de las cepas clínicas de estafilococos resistentes a la meticilina se han hecho progresivamente resistentes a muchos antibióticos o han disminuido su sensibilidad a otros como los aminoglucósidos y las cefalosporinas. Esta polirresistencia ha obligado a encontrar nuevas propuestas de tratamientos, que incluirían rifampicina, ácido fusídico o fosfocina en asociación con glicopéptidos (21). El 58% de los *Sau* y el 56% de los ECN fueron resistentes a más de 4 antibióticos, lo que complica el adecuado manejo terapéutico de los pacientes afectados con infecciones por estas cepas, como así también para controlar la diseminación y brotes de infecciones nosocomiales debidas a dichas cepas.

La vancomicina todavía se considera como el mejor antimicrobiano disponible para el tratamiento de infecciones por estafilococos resistentes a las penicilinas que no son inhibidas por las penicilinasas. Ahora bien, ya se reporta una resistencia incipiente a este fármaco por parte del estafilococo, que afortunadamente no se observó en este trabajo, y de generalizarse y aumentar representaría una verdadera catástrofe en la quimioterapia (3, 21,22)

El conocimiento del patrón de resistencia de los *Staphylococcus* en los diferentes servicios del HC-IPS tiene enormes implicancias terapéuticas para el diagnóstico del paciente, para diseñar los esquemas de tratamiento antibiótico empírico y para la implementación de medidas de control de infecciones a fin de evitar la diseminación de cepas resistentes en el hospital. Por ello se requiere que cada hospital registre sus tasas de resistencia para establecer el mejor tratamiento para los pacientes con sospecha de esta infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila Figueroa C, Goldman DA, Richardson DK, Gray JE, Ferrari A, Freeman J. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative Staphylococcal bacteriemia in very low birth weight newborns. *Pediatr J.* 1998; 17: 10-7.
2. Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C; Díaz-González A, Volkow-Fernández P. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Pública Mex,* 2005; 47(4), 288-93.
3. Nandi Lozano ME, Pérez Delgadillo MA, Avila Figueroa C. Bacteriemia y Pseudobacteriemia causada por *Staphylococcus coagulasa* negativo en niños. *Gac.méd.Méx* 2001; 137(2): 97-103.
4. Andrade E, Navarro P, Villarroel E, Bolívar A, Jiménez E, Hernández L. Evaluación bacteriológica de hemocultivos en pacientes adultos. *RFM* 2000;23(2):117-21.
5. Hernández RN. Estafilococos multirresistentes: Uso del disco de oxacilina como marcador de resistencia a antibióticos. *Rev Cubana Med Milit* 2001;30(1): 7-10.
6. Emmerson M. Nosocomial Staphylococcal outbreaks. *Scand J infect Dis.* 1994; 93:47-54.

7. Berns JS. Infection with antimicrobial-resistant microorganisms in dialysis patients. *Semin. Dial.* 2003 ;16: 30-37.
8. Boutiva-Ben Boubaker I, Ben Abes R, Ben Abdallah H, Mamlouk K, Mahjoubi S, Kamnoun A *et al.* Evaluation of a cefoxitin disc diffusion test for the routine detection of methicillin-resistance. *J Clin Microbiol* 2004; 10: 762-5.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 14th informational supplement, 2004; M100-S14. Wayne, Pa, USA.
10. Vanholder R, Van Biesen W. Incidence of infectious morbidity and mortality in dialysis patients. *Blood Purif* 2002; 20: 477-80.
11. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. *Diagnóstico Microbiológico*. 5^a ed. Buenos Aires: editorial médica Panamericana; 1999.
12. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standars for antimicrobials susceptibility testing; fifteenth informational supplement. Disk diffusion. 25(1): 32-101.
13. Salas M, Gill Setas A, Mazón A. Etiología y sensibilidad antibiótica de las infecciones extrahospitalarias más frecuentes. *An. Sist. Sanit. Navarr.* 2006; 29(1): 27-36.
14. García CP. Resistencia bacteriana en Chile. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1); S11-23.
15. Franco Moreno AI, Casallo Blanco ES, Marcos Sánchez F, Sánchez Casado M, Gil Ruiz MT, Martínez de la Casa Muñoz AM. Estudio de las bacteriemias en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de grupo 2: Análisis de los tres últimos años *An. Med. Interna (Madrid)* 2005. 22(5):217-21.
16. Mayor L, Ortellado J, Menacho C, Lird G, Courtier C, Gardon C, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in Asunción, Paraguay. *J Clin Microbiol* 2007; 45(7):2298–3000.
17. Zárate MS, Jordá Vargas L, Lanza A, Relloso S, Díaz C, Smayevsky J. Estudio microbiológico de bacteriemias y fungemias en pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37(3):145-49.
18. Soloaga R, Defain V, Blanco M, Buchovsky A, Fernández A, Gutfraind Z *et al.* Hemocultivos: utilidad de los antibiogramas presuntivos. *Rev Arg Microbiol.* 2000 32:149-52.
19. Souza Antunes AL, Secchi C, Reiter C, Reus Rodrigues Perez L, Peixoto de Freitas AL, Alves d'Azevedo P. Evaluation of oxacillin and cefoxitin disks for detection of resistance in coagulase negative staphylococci *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007; 102(6):719-23.
20. Rojas Hernández NM, Fernández López N, Espino Hernández MH, Fernández Ferrer MA. Patrones de drogorresistencia de cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico humano. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53 (1): 53-8.
21. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB *et al.* Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department, for the *EMERGENCY ID Net Study Group*. *N England J Med* 2006;355-57.
22. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS *et al.* Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352; 1445-53.