

---

# Sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos

---

J. Liñares

Servicio de Microbiología. Ciudad Sanitaria Príncipes de España. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Hay tres mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos betalactámicos (tabla I):

1. *Resistencia causada por penicilinas* (betalactamasa), enzima que inactiva rápidamente el antibiótico mediante hidrólisis. Es el mecanismo de resistencia a la penicilina más común y de mayor importancia clínica, y está causado por un plásmido que infecta por fagotransducción.

2. *Resistencia intrínseca* (cromosómica). Este mecanismo no implica inactivación del fármaco. Es el tipo de resistencia que poseen los *Staphylococcus aureus* frente a la meticilina, y se asocia a una menor afinidad de los betalactámicos por la proteína fijadora de penicilina (PBP). La expresión de la resistencia a la meticilina es muy compleja y está influida por factores físicos y químicos (temperatura y tiempo de incubación, luz, osmolaridad del medio, pH, agentes quelantes, etc.).

3. *Tolerancia a la penicilina*, debida a una disminución de la actividad autolítica o bien a una inhibición de la enzima autolítica de tales estafilococos. En estos casos las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) de los antibióticos superan en 32 veces o más las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). Este mecanismo fue descrito en la década de los años cuarenta al observarse la existencia de cepas de *Staphylococcus aureus* cuyo crecimiento era inhibido por concentraciones bajas de penicilina, al tiempo que se necesitaban concentraciones muy elevadas de ésta para ejercer una acción letal sobre los microorganismos. Sabbath, en 1977, describió la tolerancia como un nuevo tipo de resistencia a la penicilina, afirmando que la actividad autolítica disminuida es debida a la persistencia de un factor inhibidor de la autólisis y que estas cepas pueden asociarse a fallos en

el tratamiento de las infecciones estafilocócicas<sup>2</sup>. En la actualidad esto se pone en tela de juicio, ya que existen múltiples factores metodológicos que afectan la determinación de las CMB en el laboratorio.

En nuestro medio la sensibilidad de *S. aureus* a los antibióticos es bastante uniforme. Hemos estudiado la sensibilidad de 1.329 *S. aureus* aislados en nuestro hospital durante los últimos años por el método de disco-difusión (Kirby-Bauer), utilizando una temperatura de 35 °C y un tiempo de incubación de 24 horas. (El disco de oxacilina de 1 µg se incubó durante 48 horas.)

Los resultados se exponen en la tabla II. La resistencia a otros antibióticos fue baja: cloramfenicol, 2,5 %; eritromicina, 4,7 %; clindamicina, 2,5 %; rifampicina, 0,5 %; amikacina, 0,3 %; ácido fusídico, 0 %, y cotrimoxazol, 1,5 %.

Estos datos concuerdan con los del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo<sup>3</sup>. Sin embargo, ellos no observaron ninguna cepa resistente a meticilina durante 1983.

Afortunadamente, en nuestro país la frecuencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) parece ser baja. Sin embargo, la detección de estas cepas en el laboratorio plantea problemas si no se tienen en cuenta las características de tales *Staphylococcus*.

El único brote publicado de SARM en España es el de Pérez Trallero, que afectó a 70 pacientes, en su mayoría recién nacidos. La cepa de SARM, que era multirresistente, también se halló en el aire y en la ropa del personal sanitario<sup>4</sup>.

En Europa, a finales de la década de los sesenta aparece un brusco incremento en la frecuencia de SARM, que llega a porcentajes del 30-40 % en algunos hospitales. Durante la misma época, en los EE.UU. y Australia sólo se describieron brotes pequeños y aislados; sin embargo,

TABLA I  
COMPARACION DE TRES TIPOS DE RESISTENCIA A LA PENICILINA  
EN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Características	Tipo de resistencia a penicilina		
	Betalactamasa	Intrínseca	Tolerancia
Concentración mínima inhibitoria	Muy elevada	Elevada	Normal
Concentración mínima bactericida	Muy elevada	Elevada	Elevada
Limitada a antibióticos betalactámicos	Sí	Sí	No
Expresión fenotípica aproximada	99,9 %	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-2</sup>
Crecimiento del cultivo	Rápido	Lento	Rápido
Estabilidad de la resistencia	Estable	Estable	Inestable (4 °C)
Posible incidencia en hospitales	80-90 %	1-8 %	44 %
Importancia clínica	Sí	Sí	Sí
Fagotipos	Muchos	Pocos	Muchos
Proteína A	Común	Baja	No estudiada

Sabath LD<sup>1</sup>.

TABLA II  
SENSIBILIDAD DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (PORCENTAJE DE RESISTENCIA)

Año	Número de cepas	Penicilina G	Meticilina	Cefalotina	Gentamicina	Vancomicina	Multirresistentes
1982	430	92 %	0,7 %	0,7 %	1,2 %	0 %	2 %
1983	404	97 %	2 %	2 %	0,7 %	0 %	2 %
1984	495	93,7 %	1,6 %	1,6 %	3,5 %	0 %	3,5 %

Laboratorio de Microbiología, Ciudad Sanitaria Príncipes de España, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

el problema se agravó a finales de los setenta y alcanzó proporciones epidémicas a principios de los ochenta. Las cepas norteamericanas se parecen epidemiológicamente a las australianas: poseen un patrón de resistencia similar (metilina, penicilina y cefalosporinas), son uniformemente sensibles a la vancomicina y, en general, también lo son a rifampicina, ácido fusídico, cotrimoxazol y aminoglucósidos.

Gardner et al<sup>5</sup>, al revisar la sensibilidad de 1.808.337 *S. aureus* aislados en los EE.UU. durante el período 1972-1982, concluyeron que apenas había habido variación en el patrón de sensibilidad durante esos 10 años, exceptuando el que la resistencia a la penicilina había aumentado del 70 al 90 %. Los autores encontraron algunas cepas con resistencia a la vancomicina en los años 1975-1976. Parece improbable que esto sea cierto, ya que el editor de *Antimicrobial Newsletter* les contestó que no existe ningún artículo publicado de *S. aureus* patógeno en humanos resistente a la vancomicina. Watanakunakor revisó la sensibilidad a la vancomicina de los SARM publicados desde 1967 a 1983 sin encontrar ninguna cepa resistente a dicho antibiótico.

Un nuevo antibiótico glucopéptido, la teicomina o teicoplanina, químicamente relacionado con la vancomicina, presenta una excelente actividad frente a *S. aureus* tanto sensibles como resistentes, con CMI que oscilan entre 0,5 y 1 µg/ml<sup>6</sup>.

Los SARM también son resistentes a la cefalotina y demás cefalosporinas si se incuban durante 48 horas a 35 °C. Hay algunos trabajos que ponen en duda esta aseveración para el cefamandol<sup>7</sup>; sin embargo, los trabajos experimentales de Hirshl et al<sup>8</sup> demuestran que el cefamandol es poco efectivo en el tratamiento de las infecciones por SARM.

Lo mismo sucede con la actividad de los nuevos betalactámicos, como el imipenen, frente a SARM; sus CMI caen dentro de un intervalo sensible cuando se incuban durante 24 horas. Sin embargo, son totalmente resistentes (CMI ≥ 25 µg/ml) al prolongarse la incubación hasta 48 horas<sup>9</sup>.

La fosfomicina es un antibiótico activo frente a SARM, con una CMI<sub>90</sub> y una CMB<sub>90</sub> de 8 µg/ml<sup>10</sup>.

Las nuevas quinoleínas presentan buena actividad frente a *S. aureus*; la cefprofloxacin es

la más activa del grupo tanto a nivel de CMI como de CMB<sup>11,12</sup>.

La rifampicina es muy activa frente a *S. aureus* sensible a la meticilina (CMI<sub>90</sub> y CMB<sub>90</sub> de 0,2 µg/ml), pero no frente a SARM (CMI<sub>90</sub> de 4,5; CMB<sub>90</sub> de 14,4 µg/ml)<sup>13</sup>.

El fenómeno de la tolerancia de *S. aureus* se ha observado no sólo con los antibióticos betalactámicos sino también con otros antibióticos diversos, como gentamicina, vancomicina, etc.<sup>14</sup>. Sabath<sup>1,2</sup> fue el primero en darle importancia clínica a los *S. aureus* tolerantes, asociándolos a fallo terapéutico.

Desde 1977 se han publicado múltiples trabajos en este sentido; sin embargo, no son estudios muy rigurosos, por lo que no se puede asumir que el fallo terapéutico fuese debido exclusivamente a la tolerancia.

Por otro lado, existen factores técnicos y de definición (CMB ≥ 99,9 % de letalidad) que son responsables de la falta de reproducibilidad en las determinaciones de CMB<sup>14-16</sup>.

El excelente trabajo de Taylor<sup>15</sup> advierte que la interpretación de las CMB rutinarias debe hacerse con cautela, ya que determinadas variables, como la fase de crecimiento del germen, el medio de cultivo, el pH, la concentración del antibiótico, la duración de la incubación, el arrastre de antibiótico al hacer los subcultivos o la supervivencia de los microorganismos en las paredes del tubo, influyen en el resultado final de la CMB. Controlando estas variables se consiguió eliminar la disparidad entre CMI y CMB en aislados de *S. aureus* que anteriormente se habían considerado tolerantes.

Por todo ello, sería conveniente que los microbiólogos estandarizásemos los métodos para determinar la CMB siguiendo las recomendaciones de estos autores<sup>15,16</sup>, ya que en la actualidad la tolerancia de *S. aureus* a los antibióticos puede ser en muchos casos un fenómeno *in vitro* sin significación clínica, reflejo de las dificultades técnicas en el laboratorio.

## BIBLIOGRAFIA

1. SABATH LD. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982; 97: 339-344.
2. SABATH LD et al. A new type of penicillin resistance. Lancet 1977; 1: 443.
3. MIRELIS B et al. Estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos de las bacterias aisladas en un Hospital General Universitario durante 1983. Barcelona, Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 1984.
4. PÉREZ TRALLERO E et al. Unusual multiresistant *S. aureus* in a newborn nursery. Am J Dis Child 1981; 135: 689-692.
5. GARDNER D. Bacterial susceptibility to antibiotics remains virtually stable. Antimicrobic Newsletter 1985; 2: 9-13.
6. GUENTHNER SH et al. *In vitro* activities of teichomycin fusidic acid, flucloxacillin, fosfomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 268-269.
7. FRONQUILLO RF et al. Cross-resistance between methicillin and cephalosporins for staphylococci: a general assumption no true for cefamandole. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 666-668.
8. HIRSCHL A et al. Effectiveness of cefamandole against methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus* «in vitro» and in experimental infections. J Antimicrob Chemother 1984; 13: 429-435.
9. MARKOWITZ N et al. «In vitro» susceptibility patterns of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains in a population of parenteral drug abusers from 1972 to 1981. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 450-457.
10. GRAWINGER W et al. «In vitro» activity of fosfomycin against methicillin susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infection 1984; 12: 293-295.
11. ZEILER HJ et al. «In vitro» and «in vivo» activity of ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol 1984; 3: 339-343.
12. BOSCH J et al. Actividad «in vitro» de la ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina y ácido pipemídico frente a 766 aislados clínicos. Enf Infec Microbiol Clin 1984; 2: 157-160.
13. BAYER A et al. Disparity between timed-kill and checkerboard methods for determination of *in vitro* bactericidal interactions of vancomycin plus rifampicin versus methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 220-223.
14. SHANHOLTZER CJ et al. MBCs for *Staphylococcus aureus* as determined by macrodilution techniques. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 214-219.
15. TAYLOR PC et al. Determination of MICs of oxacillin for *Staphylococcus aureus*: Influence and significance of technical factors. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 142-150.
16. PELLETIER LL. Lack of reproducibility of macrodilution MBCs for *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 815-818.

## DISCUSION

- X. GARAU: Quisiera preguntar si alguien ha ofrecido alguna explicación coherente de por qué se ha presentado resistencia a la meticilina por parte del *S. aureus*, de una manera importante desde el punto de vista de la incidencia, primero en el norte de Europa y después en los EE.UU., y por qué nosotros seguimos otros patrones y, curiosamente, no detectamos una resistencia significativa a la meticilina de carácter endémico.
- J. LIÑARES: No existe una explicación clara. Los brotes en los EE.UU. están ligados a hospitales terciarios, casi todos universitarios, y se trata de brotes epidémicos favorecidos por las malas condiciones en el manejo de los pacientes por parte del personal sanitario. Las recomendaciones de lavado de manos adecuado, aislamiento de los enfermos y uso de técnicas asépticas permiten controlar estas infecciones. Dichos hospitales reciben a enfermos complejos que a veces son trasladados de un hospital a otro, lo que favorece el incremento de las epidemias. Por lo que respecta a los estafilococos meticilina-resistentes aislados, ni en los EE.UU. ni en Australia son más virulentos que los sensibles a meticilina.
- C. ROY: Yo quería preguntar a la ponente si tiene alguna experiencia sobre los problemas con la tienamicina; en concreto, si las cepas meticilina-resistentes son sensibles o no a la tienamicina. Algunos trabajos hablan de una inducción de resistencia en cepas meticilina-resistentes. ¿Tiene alguna experiencia en este tema?
- J. LIÑARES: Experiencia personal no, ya que, aun cuando hemos estudiado la actividad de la tienamicina y el imipenem frente a otros microorganismos, no tenemos *S. aureus* resistentes a meticilina. El trabajo al que usted se refiere describe que la incubación previa de *S. aureus* con imipenem aumenta la resistencia a meticilina, pero no a la inversa. Yo no tengo ninguna experiencia personal; lo único que podría decir es que en algún caso, en enfermos tratados con imipenem en nuestro hospital en los que se aisló *S. aureus*, éste tenía una concentración mínima inhibitoria sensible a meticilina muy baja ( $< 0,01$  con más de 50 mm de halo en el antibiograma), y sin embargo, al dejar la placa a temperatura ambiente más de 48 horas, aparecía una serie de colonias en el interior del halo, que podrían explicarse por un fenómeno de tolerancia o por inactivación del fármaco.
- J. CASAL: En relación con la pregunta del Dr. Garau, yo quería comentar que los porcentajes en los EE.UU. nunca son muy altos.
- J. LIÑARES: En la gráfica del libro de Lorian se indica un 5 % de resistentes durante estos años, pero en algunos hospitales el porcentaje es más alto.
- J. CASAL: Yo tenía la idea de que en los EE.UU. estaban alrededor del 3,4 %. Nosotros, por lo que se nos ha indicado, debemos de estar globalmente alrededor del 1 %, con diferencias entre hospitales.
- X. GARAU: Conozco estos datos, pero, de todas formas, desde el punto de vista clínico, es muy claro que a nosotros no nos preocupa el estafilococo meticilina-resistente.
- J. CASAL: Realmente lo que quería decir es que los resultados no son tan dispares como parece a primera vista y que todos tenemos alguna vez estafilococos meticilina-resistentes. Pienso que llevamos un retraso de unos 15 años con respecto a la experiencia europea y americana, que ha ido buscando de manera concienzuda y sistemática este estafilococo.
- A. MEDIAVILLA: Tengo una duda que quizás alguien me pueda resolver. A veces vemos en los antibiogramas de estafilococos que hay mayor halo para la cefalotina que para la vancomicina, y sin embargo, luego en la clínica la cefalotina no responde. Quisiera saber la experiencia que tienen en este sentido de mayor sensibilidad *in vitro* a la cefalotina que a la vancomicina. ¿Indica eso que inicialmente la terapéutica debe empezarse con cefalotina, cuando sea posible, y, si no responde, después recurrir a la vancomicina?
- J. LIÑARES: ¿En estafilococos meticilina-sensibles?
- A. MEDIAVILLA: Sí, en meticilinas-sensibles.
- J. LIÑARES: El margen de concentraciones mínimas inhibitorias de los estafilococos a vancomicina va de 0,5 a 1, o 2  $\mu\text{g/ml}$  en algún caso. Para la cefalotina va más bajo (0,01-3  $\mu\text{g/ml}$ ); pero quizá la pregunta la puedan contestar mejor los clínicos aquí presentes.
- G. VERGER: Es una pregunta muy compleja. Esta tarde la última sesión abordará la cuestión del tratamiento, y quizá puedan hacerse en ese momento comentarios al respecto.

J. GÓMEZ: Quisiera preguntar a la Dra. Liñares si tiene datos sobre un posible aumento de las cepas meticilina-resistentes en relación con el consumo de antibióticos.

J. LIÑARES: Mi experiencia al respecto es limitada, pero prácticamente no tenemos cepas resistentes a meticilina.

J. GÓMEZ: El motivo de la pregunta es que nosotros realizamos un estudio retrospectivo del año 1982 en la Residencia de Elche, y nos sorprendió comprobar que en determinados servicios de la misma en los que se usaban de manera muy importante cefalosporinas de primera generación, fundamentalmente cefalotina, existía un incremento notorio de las cepas de *S. aureus* resistentes a cloxacilina y, por lo tanto, a cefalotina. Esta ha sido nuestra experiencia al respecto.

R. CISTERNA: Hay un detalle que ha apuntado antes la Dra. Liñares en el sentido de que generalmente estas epidemias por estafilococos metilcilina resistentes son muy resistentes a las condiciones ambientales, pero esto no

quiere decir que tengan gran capacidad de colonización; son aspectos distintos. Según nuestra experiencia, la capacidad de colonización está más reservada a los fagotipos de tipo I exclusivamente, no a los mixtos I-III. Probablemente la atención a ciertas clases de enfermos en los hospitales terciarios conlleva una destrucción de esa flora endógena, y el efecto de interferencia es importante dentro de la patogenia del estafilococo.

L. BUZÓN: Yo solamente quería comentarle algo al Dr. Gómez. En nuestro hospital utilizamos como fármaco antiestafilocócico las cefalosporinas de primera generación, y desde el año 1977 no hemos obtenido ni hemos visto prácticamente una variación significativa en la presencia de cepas meticilina-resistentes.

X. GARAU: Una pregunta rápida al Dr. Buzón: ¿por qué emplean las cefalosporinas de primera generación como antiestafilocócico de primera elección?

L. BUZÓN: Sobre todo por razones de índole farmacocinética, no por una mayor eficacia.