

PATRONES DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS DE ESTAFILOCOCOS AISLADOS EN AREAS URBANAS Y RURALES DE BOLIVIA

A. BARTOLONI¹, M. G. COLAO¹, M. ROSELLI¹, A. ORSI², D. AQUILINI¹, G. CORTI¹, H. GAMBOA³, F. PARADISI¹

¹ Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Florencia, Italia

² Laboratorio de Bacteriología y Virología, Hospital de Careggi, Florencia, Italia

³ Unidad Sanitaria de Santa Cruz, Distrito de Camiri, Bolivia

RESUMEN

Diferentes cepas de estafilococos obtenidas mediante hisopos cutáneos del personal hospitalario y de los estudiantes de Camiri y Boyuibe y de personas sanas de Javillo, Bolivia, fueron testadas para su sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos. Los porcentajes más altos de resistencia a los antibióticos testados fueron encontrados en cepas de estafilococos aislados en el personal del hospital. Todas las cepas de *S. aureus* de esas personas fueron resistentes a la penicilina. Estafilococos coagulasa-negativos del personal del hospital evidenciaron una alta tasa de cepas multiresistentes, principalmente a penicilina, ampicilina, tetraciclina y cloranfenicol. Las cepas de estafilococos aislados en la población rural de Javillo resultaron altamente sensibles a todos los antibióticos testados.

INTRODUCCION

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos es un problema mundial, que puede ser particularmente serio en los países en vías de desarrollo, donde la resistencia es algunas veces más prevalente (O'Brien *et al.* 1987).

Nosotros informamos aquí acerca de los resultados de un estudio llevado a cabo en el departamento de Santa Cruz, sudeste de Bolivia, para evaluar la sensibilidad *in vitro* a los antibióticos de estafilococos aislados en tres diferentes comunidades, Camiri, Boyuibe y Javillo. Evaluamos la sensibilidad a los antibióticos de cepas de estafilococos aislados de: a) el personal del hospital Camiri y el hospital de Boyuibe, b) estudiantes sanos de Camiri y Boyuibe, c) personas sanas que viven en Javillo, una muy pequeña comunidad aislada en la selva.

PACIENTES Y METODOS

Las muestras fueron recogidas durante los meses de noviembre y diciembre de 1987 en tres diferentes comunidades: Camiri, Boyuibe y Javillo. Camiri, una ciudad de 25,000 habitantes, es llamada la Capital Petrolera de Bolivia y la población incluye a un grupo privilegiado de empleados de la empresa petrolera (YPFB), en comparación con el resto de la provincia Cordillera. Camiri tiene dos hospitales, el hospital distrital, que está dirigido por el Ministerio de Salud de Bolivia y un hospital privado, que pertenece a la empresa petrolera (YPFB). Boyuibe, un pueblo de 2,500 habitantes, está ubicado a 3 horas en automóvil al sur de Camiri. Es un pueblo muy pobre, sin infraestructuras, ni siquiera cuenta con agua potable o sistema de alcantarillado. Boyuibe tiene un hospital de área dirigido por el Ministerio de Salud de Bolivia. La tercera localidad es Javillo, una pequeña comunidad compuesta por un grupo étnico homogéneo de 100 guaraníes aproximadamente, y está situada en la selva al noreste de Camiri. La población vive en chozas sin ningún tipo de servicios sanitarios.

Hisopos nasales, axilares y perineales fueron obtenidos del personal del hospital distrital de Camiri (n=52) y del hospital de Boyuibe (n=10), de estudiantes de primaria y secundaria de Camiri (n=82) y de Boyuibe (n=135), y de personas aparentemente sanas de Javillo (n=84).

En Camiri todos los estudiantes incluidos en la muestra de la población en estudio fueron niños, hijos de empleados de la empresa petrolera ó de comerciantes locales y todos ellos asistían a colegios privados. Etnicamente ellos eran blancos o mestizos. En Boyuibe los estudiantes fueron del mismo grupo de edades que los de Camiri, pero asistían a colegios fiscales y eran predominantemente mestizos.

Los hisopos (Trans-cul, Bouty Laboratorio, Milán, Italia) fueron guardados en medio de Stuart, llevados al laboratorio del hospital de Camiri y luego sembrados en infusión agar cerebro-corazón (Oxoid Limited, Basingstoke, UK). Los sembrados fueron incubados da 24 a 48 horas a 37°C. Una coloración de Gram fue realizada para todas las colonias con morfología que recordaba aquella de los estafilococos. Las colonias de cocos Gram+ que se creyeron ser de estafilococos fueron guardadas en tubos con agar cistino-tríptico (Oxoid Limited, Basingstoke, UK) a 4°C y luego transportadas a Italia en una caja refrigerada. En nuestro laboratorio de Florencia las cepas fueron sembradas en sangre agar (Sclavo Laboratorio, Siena, Italia) e incubadas por 24-48 horas a 37°C. Todas las cepas fueron identificadas por

métodos estándar de laboratorios clínicos (Kloo & Jorgensen 1985). Las cepas de estafilococos fueron examinadas para la sensibilidad a la penicilina G, usando el método de difusión en agar Kirby-Bauer (Bauer *et al.* 1966). Para las cepas consideradas resistentes o moderadamente sensibles, determinamos las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) de nueve antibióticos (metecilina, ampicilina, cefalotina, gentamicina, eritromicina, cloranfenicol, clindamicina, tetraciclina y vancomicina) por la técnica de microdilución en caldo (NCCLS 1985). Cepas aisladas de la misma persona, pertenecientes a la misma especie de estafilococo y con el mismo patrón de resistencia a los antibióticos, fueron registradas sólo una vez.

Con la ayuda del personal médico y enfermeras responsables de la entrega de los medicamentos, recolectamos informaciones sobre las modalidades de uso de agentes antimicrobianos en los dos hospitales. Además obtuvimos informaciones concernientes a la distribución de antibióticos en las farmacias de Camiri (n=10) y Boyuibe (n=1). Los datos fueron recogidos a través de un cuestionario distribuido a las farmacias por la Inspectoría Distrital de Farmacias y Laboratorios.

Cuadro 1. Sensibilidad a la penicilina de estafilococos aislados en el departamento de Santa Cruz, Bolivia, por el método de difusión en agar.

	<i>S. aureus</i>				Estafilococos coagulasa-negativos			
	n	S (%)	I (%)	R (%)	n	S (%)	I (%)	R (%)
Camiri								
Personal del Hospital	7	0	0	100	83	15.7	10.8	73.5
Estudiantes	24	0	0	100	104	23.1	26.9	50.0
Boyuibe								
Personal del Hospital	2	0	0	100	12	0	8.3	91.7
Estudiantes	17	17.6	5.9	76.5	178	37.6	45.5	16.9
Javillo								
Personas sanas	-	-	-	-	92	65.2	34.8	0

S, Sensible; I, Intermedio; R, Resistente.

RESULTADOS

Los resultados se muestran en los cuadros 1 y 2. Un total de 519 cepas de estafilococos (50 *S. aureus* y 469 coagulasa-negativos) fueron aislados en las tres localidades. Siete cepas de *S. aureus* y 83 cepas de estafilococos coagulasa-negativos, principalmente *S. epidermidis* (55 cepas), fueron obtenidas de cultivos de muestras del personal del hospital de Camiri. Todas las siete cepas de *S. aureus* mostraron resistencia a la penicilina G por el método de difusión en agar. De las 83 cepas de estafilococos coagulasa-negativos 73.5% resultaron resistentes y 10.8% moderadamente sensibles a la penicilina, usando la misma técnica. Dos cepas de *S. aureus* (ambas resistentes a la penicilina) y 12 cepas de estafilococos coagulasa-negativos (11 de las cuales resistentes a la penicilina) fueron obtenidas del personal del hospital de Boyuibe. Ninguna de las cepas de *S. aureus* aisladas del personal de los dos hospitales, y resultadas moderadamente sensibles o resistentes a la penicilina usando la técnica de difusión en agar, fueron resistentes a la metecilina. La cefalotina, gentamicina, clindamicina y vancomicina fueron activas contra todas las cepas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los patrones de resistencia de las dos poblaciones estudiadas ($p > 0.05$).

La vancomicina fue el único medicamento eficaz contra todas las cepas de estafilococos coagulasa-negativos aisladas en ambos hospitales y resultadas moderadamente sensibles o resistentes a la penicilina. La cefalotina, clindamicina y gentamicina fueron los otros medicamentos más activos. Dos cepas (2.9%) aisladas en Camiri y una (8.3%) aislada en Boyuibe fueron resistentes a la metecilina. No observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los patrones de resistencia de las cepas de estafilococos coagulasa-negativos aisladas del personal de los dos hospitales ($p > 0.05$).

Todas las 24 cepas de *S. aureus* aisladas de los estudiantes de Camiri resultaron resistentes a la penicilina por el método de difusión en agar. Usando la misma técnica encontramos que 13 (76.5%) de las 17 cepas aisladas de los estudiantes de Boyuibe eran resistentes a la penicilina y 1 (5.9%) era moderadamente sensible al medicamento. Ninguna de las cepas de *S. aureus* resultó resistente a la metecilina. La cefalotina, gentamicina y vancomicina fueron los medicamentos más activos (100% de las cepas fueron sensibles). Notamos que los estudiantes de Camiri evidenciaron una tasa de portadores de *S. aureus* (29.3%) significativamente más alta que la de los estudiantes de Boyuibe (12.6%) ($p < 0.005$).

En cuanto a las cepas de estafilococos coagulasa-negativos aisladas en los grupos de estudiantes de Camiri y Boyuibe, 50 y 16.9% respectivamente, resultaron resistentes y 26.9 y 45.5% moderadamente sensibles a la penicilina. La comparación de los patrones de resistencia de los estafilococos coagulasa-negativos aislados de los dos grupos de estudiantes no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Sólo una cepa aislada en Camiri resultó resistente a la metecilina, y la vancomicina, cefalotina, gentamicina y clindamicina fueron todas muy eficaces.

En cuanto a las muestras recogidas de la población sana de Javillo, fueron obtenidas 92 cepas de estafilococos coagulasa-negativos. Ninguna de éstas fue resistente a la penicilina con el método de difusión en agar; 34.8% resultaron

moderadamente sensibles y 65.2% sensibles a la penicilina. Todas las cepas mostraron una alta sensibilidad a todos los otros antibióticos testados. Ninguna cepa de *S. aureus* fue aislada de las personas de Javillo ($p < 10^{-6}$).

Cuadro 2. Porcentaje de resistencia a los antibióticos de estafilococos aislados en el departamento de Santa Cruz, Bolivia, por el método de microdilución.

	Met		Ampi		Cef		Genta		Erit		Clor		Clind		Tetra		Vanco	
	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS	SA	CNS
Camiri																		
Personal del Hospital	0	2.9	85.7	32.8	0	1.4	0	8.6	14.3	18.6	42.9	38.6	0	7.1	14.3	45.7	0	0
Estudiantes	0	1.2	66.7	18.7	0	0	0	2.5	20.8	16.3	25.0	22.5	0	0	16.7	52.5	0	0
Boyube																		
Personal del Hospital	0	8.3	100	58.3	0	0	0	8.3	0	0	100	16.7	0	8.3	0	33.3	0	0
Estudiantes	0	0	71.4	20.7	0	0	0	0.9	0	9.0	14.3	22.5	7.1	1.8	14.3	38.7	0	0
Javillo																		
Personas sanas	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	6.3	-	0	-	9.4	-	0

Met, meticilina; Amp, ampicilina; Cef, cefalotina; Genta, gentamicina; Erit, Eritromicina; Clor, cloranfenicol; Clind, clindamicina; Tetra, tetraciclina; Vanco, vancomicina; SA, *Staphylococcus aureus*; CNS, estafilococos coagulasa-negativos

Los datos limitados concernientes a las modalidades de uso de agentes antimicrobianos en los hospitales de Camiri y Boyube mostraron que los medicamentos más usados son la penicilina y la ampicilina, mientras que el uso del cloranfenicol, cotrimoxazol, tetraciclina y gentamicina es notablemente más bajo. Una investigación en las farmacias de Camiri mostró que los medicamentos más usados, con o sin recetas médicas, fueron la penicilina y la ampicilina y, menos comúnmente, el cotrimoxazol y el cloranfenicol. La distribución de otros medicamentos tales como el eritromicina, amoxicilina, tetraciclina y gentamicina fue mucho más limitado. En todos los casos notamos que los ciclos de tratamiento fueron cortos, de 3 a 5 días.

DISCUSION

Cepas de estafilococos obtenidas de los hisopos nasales, axilares y perineales del personal del hospital y estudiantes de Camiri y Boyube y de personas sanas que viven en Javillo fueron testadas por su sensibilidad a diferentes agentes antimicrobianos. Los porcentajes más altos de resistencia a los antibióticos testados fueron registrados para cepas de estafilococos aisladas de los dos grupos del personal del hospital. Además, todas las cepas de *S. aureus* aisladas del personal del hospital fueron resistentes a la penicilina. La prevalencia de resistencia a la penicilina de los estafilococos coagulasa-negativos aislados en el personal del hospital de Camiri y Boyube fueron de 73.5 y 91.7% respectivamente. Además, los estafilococos coagulasa-negativos aislados en esos dos grupos del personal hospitalario evidenciaron una alta tasa de cepas multiresistentes.

Por lo que se refiere a las cepas de estafilococos aisladas en las escuelas no encontramos diferencias significativas entre los patrones de sensibilidad en los niños estudiantes de Camiri y Boyube. La resistencia a la penicilina de las cepas de *S. aureus* fue del 95.8% en el grupo de Camiri y 76.5% en el de Boyube, mientras que las cepas de estafilococos coagulasa-negativos mostraron resistencia a la penicilina en el 50% de los niños de Camiri y en el 16.9% de los de Boyube.

Las cepas de estafilococos aisladas de la población rural de Javillo fueron altamente sensibles a todos los antibióticos testados. Ninguna de las cepas fue resistente a la penicilina. Es importante notar que no encontramos ninguna cepa de *S. aureus* en este grupo, ni en los niños ni en los adultos. Este hallazgo es el más sorprendente cuando lo comparamos con la tasa relativamente alta de tales cepas encontrada en los niños escolares de Camiri (29.3%), mientras que en los niños de Boyube hubo una tasa del 12.6%. Es muy difícil comentar estos hallazgos, dado que nosotros no tenemos ninguna información específica que podría permitirnos de explicarlos.

Los resultados de arriba confirman, si fuera necesario, la notable capacidad del estafilococo en adaptarse a los agentes antimicrobianos y mostrar una relación estrecha entre el uso de antibióticos y el desarrollo de resistencia a ellos. En la comunidad rural de Javillo, que es visitada por un doctor aproximadamente una vez al año, y algunas veces aún menos frecuentemente, los antibióticos no son utilizados y consecuentemente las cepas de estafilococos son aún altamente sensibles a los agentes antimicrobianos. En Camiri y Boyube, donde los antibióticos son usados comúnmente, encontramos varias cepas resistentes a los antibióticos. El patrón de sensibilidad de estafilococos aislados en las áreas urbanas parece estar directamente relacionado a la presión selectiva del uso de antibióticos como demostrado por la alta tasa de cepas resistentes a los antibióticos en el personal del hospital. Las proyecciones para el futuro sobre la base de estos datos, indican que en Javillo el patrón de resistencia a los agentes antibacterianos está destinado a permanecer como ahora por algún tiempo más porque la comunidad está aislada, mientras que en Camiri y Boyube nosotros pronosticamos un rápido crecimiento de la prevalencia de estafilococos resistentes en línea con la tendencia de la resistencia a los antibióticos típica de los países desarrollados.

Deseamos enfatizar la necesidad de esfuerzos para limitar y controlar las resistencias antimicrobianas en esta área como también en otros países en vías de desarrollo. Las restricciones contra la venta indiscriminada de medicamentos

antimicrobianos sin la autorización de un médico calificado, junto con la definición de normas generales para el uso apropiado de antimicrobianos, son maneras importantes de limitar la resistencia antimicrobiana (Stein *et al.* 1984). Además, la disponibilidad y el uso de laboratorios para diagnosticar rápidamente las enfermedades infecciosas y para el desarrollo del test de sensibilidad es esencial para una óptima terapia antimicrobiana.

REFERENCIAS

- Bauer A. W., Kirby W. M. M., Sherris J. C. & Turck M. (1966) Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology* 45.493.
- Kloos W. E. & Jorgensen J. H. (1985) Staphylococci. In *Manual of clinical microbiology* (eds E. H. Lennett, A. Balows, W. J. Hausler Jr. & H. J. Shadomy), American Society for Microbiology, Washington, p. 143.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (1985) Tentative Standard M7-T. Methods for *Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. Villanova, Pa.
- O'Brien T. F. & Members of Task Force 2 (1987) Resistance of Bacteria to Antibacterial Agents: Report of Task Force 2. *Reviews of Infectious Diseases* 9(S3), S244.
- Stein C. M., Todd W. T. A., Parirenyatwa D. *et al.* (1984). A survey of antibiotic use in Harare primary care clinics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 14, 149.