

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS

Sobre la sensibilidad de estafilococos aislados en los hospitales de Santiago de Cuba a la benzilpenicilina, penicilinas semisintéticas y ceporán

Por los Dres.:

EVGUENI PETROVICH PASHKOV,² LOIDA VAZQUEZ RIOS** y CARMEN HEREDIA MARTINEZ³

Petrovich Pashkov, E. y otros. *Sobre la sensibilidad de estafilococos aislados en los hospitales de Santiago de Cuba, a la benzilpenicilina, penicilinas semisintéticas y ceporán.* Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Se estudió el nivel de la sensibilidad de más de 200 cepas de estafilococos aislados, en los hospitales de Santiago de Cuba durante el primer semestre del año 1977, a la benzilpenicilina, ampicillín, meticillín, oxacillín y ceporán. La concentración mínima inhibitoria (MIC) se determinó por el método de las diluciones dobles en agar. La sensibilidad de los estafilococos estudiados se clasificó en cuatro grupos: 1) sensibles; 2) de sensibilidad media; 3) resistencia moderada; 4) resistentes. Para prevenir la propagación de los estafilococos resistentes se recomienda antes de empezar el tratamiento con antibióticos, determinar la MIC de los mismos. Se debe restringir el uso de los antibióticos semi-sintéticos con el objetivo de guardarlos como reserva.

INTRODUCCION

Como se sabe, debido al uso indiscriminado y frecuentemente irracional de los antibióticos, ha surgido una gran cantidad de cepas bacterianas resistentes a éstos.^{1,2}

Desde el punto de vista de la práctica clínica y atendiendo a su grado de sensibilidad a los quimio-preparados, los microbios se dividen en cuatro grupos: primer grupo, el de los microorganismos sensibles, es decir, aquéllos frente a los cuales las dosis habituales son suficientes para alcanzar el efecto curativo en las enfermedades generales; segundo grupo, los de sensibilidad media, frente a ellos solamente con dosis aumentadas del preparado se puede garantizar el efecto curativo; tercer grupo, los de resistencia moderada, el efecto curativo puede ser alcanzado solamente mediante la localización del proceso infeccioso,

² Candidato a doctor en ciencias médicas. Docente del Primer Instituto de Medicina de Moscú, URSS. Asesor del departamento de microbiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

³ Asistente del departamento de microbiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Responsable del departamento de tuberculosis del Laboratorio Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba.

donde el preparado se concentra o donde puede ser introducido inmediatamente en el foco de infección; cuarto grupo, el de los resistentes, cuando no es posible contar con el efecto curativo.

En el momento actual existen criterios de sensibilidad para algunos antibióticos, para otros, todavía se encuentran en discusión, ya que aún no han sido aceptados por todos los científicos.

Esto resulta importante principalmente cuando se trata de gérmenes que provocan procesos inflamatorios purulentos, tales como estafilococos *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, etc. Dentro de ellos se destaca el desarrollo ulterior de las formas resistentes en las diversas partes del mundo.

Desde el punto de vista de la práctica, la cuestión más importante es el estudio de la propagación de la resistencia de los microbios a los antibióticos, tanto en las distintas partes del país, como en diferentes países.

Durante el tratamiento de varias enfermedades —en especial aquéllas de origen estafilocócico— fueron usadas muchas penicilinas semisintéticas. La propiedad común de estas penicilinas es su resistencia a la penicilinas y su acción en relación con los estafilococos resistentes que producen penicilinas.

Las cefalosporinas —semisintéticos parecidos por sus propiedades a las penicilinas semisintéticas— son los antibióticos de amplio espectro, activos frente a la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas. Se caracterizan por su acción bactericida, toxicidad relativamente baja y por su alergia cruzada incompleta con el grupo de penicilinas.

La comparación del efecto de las penicilinas y las cefalosporinas nos da la posibilidad de revelar las ventajas del grupo y esclarecer las indicaciones para su empleo.

En nuestro trabajo nos trazamos como

meta el averiguar el nivel de la sensibilidad de los estafilococos aislados en los hospitales de Santiago de Cuba, a los antibióticos que se emplean con mayor frecuencia: benzylpenicilina, ampicillín, meticillín, oxacillín y cefaloridina (ceporán), uno de los antibióticos semisintéticos con acción antimicrobiana más efectiva.

MATERIAL Y METODO

Se investigaron más de 200 cepas de estafilococos; el mayor número de muestras consistió en pus, esputo, secreciones y orina, procedentes de enfermos de la ciudad de Santiago de Cuba, durante la primera mitad del año 1977. Todas las cepas encontradas eran grampositivas, hemolíticas, coagulasa positiva.

La sensibilidad de estos estafilococos a los antibióticos se estableció por el método de diluciones seriadas dobles, utilizándose los medios de cultivo habituales.

Se prepararon diluciones seriadas de todos los antibióticos, las cuales fueron añadidas a los medios de cultivo; se efectuó luego la siembra de las diferentes cepas. Una vez transcurrido el período de incubación, procedimos a observar y anotar la ausencia o presencia de crecimiento de los microbios. Este método nos permite determinar la concentración mínima inhibitoria.

Componentes: agar nutritivo. Antes de la prueba, la cantidad necesaria de agar nutritivo (15 cc en cada placa de Petri) se derretirá y se enfriará hasta 45-50 grados centígrados en los Erlenmeyers. El número de Erlenmeyers con agar correspondía al número de concentraciones del antibiótico.

Soluciones del antibiótico: utilizamos los antibióticos en bulbos, diluyéndolos en agua destilada; esta solución puede conservarse en el refrigerador hasta una semana.

Procedimiento: a partir de la solución madre del antibiótico se preparan dilu-

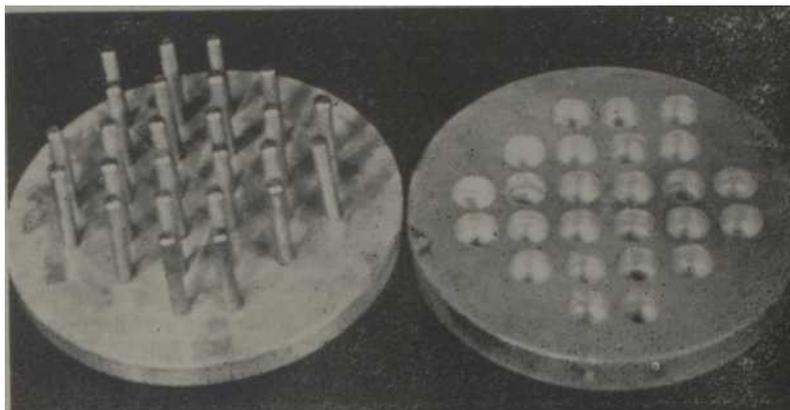


Figura 1.

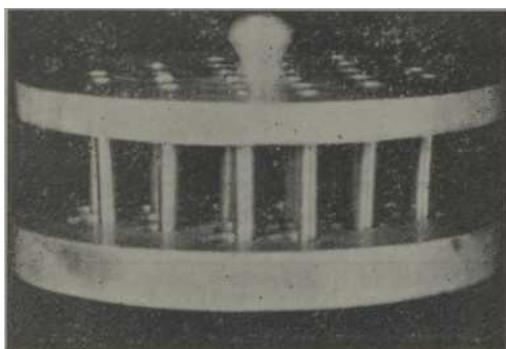


Figura 2.

ciones seriadas dobles, de manera tal que al añadir 1 cc de caldo en cada Er- lenmeyer resulte la concentración correspondiente en 1 cc de agar. Se emplearon las siguientes dosis: 100, 50, 25. . . 0,39, 0,195, 0,1, 0,05 mcg/cc (ben- zylpenicilina en U/cc).

Una vez preparadas las placas no deben guardarse en el refrigerador más de 24 horas y deben ser secadas en la incubadora antes de sembrarse. Para sembrar usamos un cultivo en caldo de 8-20 horas de edad.

El cultivo de siembra sobre la superficie del agar con el molde replicador (figuras 1 y 2). Sobre una placa se siembran 25 cepas. Como control empleamos una placa de agar sin antibiótico.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados se leen al cabo de 18- 20 horas de incubación, comenzando su

lectura a partir de la placa control donde tienen que crecer todas las colonias.

En el modelo de protocolo (cuadro I) se indica la cepa, el nombre del antibiótico y sus concentraciones; el signo más (+) significa presencia de crecimiento, y el signo menos (—), ausencia de éste. La última concentración del antibiótico que provoca todavía la inhibición de la formación de las colonias, es la *concentración mínima inhibitoria (MIC)* de la cepa, que determina además el grado o nivel de su sensibilidad al antibiótico dado.

Se estudió la sensibilidad de los estafilococos aislados a cinco antibióticos: benzylpenicilina, ampicillín, metici 11 ín, oxacillín y ceporán.

Los resultados registrados están citados en el cuadro II, donde se observa que de las 212 cepas examinadas sobre la sensibilidad a la benzylpenicilina, 6 tienen MIC mayor que 100 U/cc, en 28 se encuentra en los límites entre 25-100 U/cc, y solamente 10 eran sensibles hasta 0,2 U/cc. Es decir, en relación con la clasificación mencionada al principio, podemos observar que el 4,71% de las cepas pertenecía al grupo I (sensibles), el 79,2% al grupo II (sensibilidad media), el 13,25% al grupo III (resistencia moderada), y el 2,83% al grupo IV (resistentes) (cuadro III).

De un total de 212 cepas de estafilococos investigadas acerca de su sensi

bilidad al ampicillín, 4 tenían la MIC por encima de 100 mcg/cc; en 9 se hallaba entre los límites de 25-100 mcg/cc; en 178, entre 0,39-12,5 mcg/cc; y en 21, por debajo de 0,2 mcg/cc. Por consiguiente, el 9,9% de los estafilococos eran sensibles; el 83,9% de sensibilidad media, el 4,25% de resistencia moderada y el 18,6% se clasificaron como resistentes.

La sensibilidad al meticillín se estudió en 205 cepas: 21 tenían una MIC por encima de 1 000 mcg/cc; 25 entre los límites de 25-100

mcg/cc; en 94, entre 0,39-12 mcg/cc y en 65 la MIC no llegaba más allá de 1,56 mcg/cc. Es decir, hubo un 31,7% de cepas sensibles (grupo I); el 45,8% de sensibilidad media (grupo II), el 12,2% con resistencia moderada (grupo III) y el 10,4% resistentes (grupo IV).

La sensibilidad al oxacillín se investigó en 208 cepas, de las cuales 20 tenían una MIC mayor de 100 mcg/cc, 30 se hallaban en los límites entre 25-100 mcg/ cc; 18 entre 0,39-12,5% mcg/cc; y las

CUADRO I

MODELO DE PROTOCOLO PARA LEER LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DEL GERMEN A LOS ANTIBIOTICOS

ANTIBIOTICO: (PENICILINA Y OTROS)

No. de las cepas	Concentraciones del antibiótico en mcg/cc									
	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,56	0,78	0,39	0,2
1	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
2	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
3										
4										
etc.										

MIC: Concentración mínima inhibitoria, por ejemplo, para la cepa 1 será de 3,125 y para la 2 de 25 mcg/cc respectivamente.
 +: Hay crecimiento.
 —: No hay crecimiento (Inhibición del crecimiento).

CUADRO II

DISTRIBUCION DE LOS ESTAFILOCOCOS AISLADOS POR SU CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA A LA PENICILINA Y ANTIBIOTICOS SEMISINTETICOS

Antibióticos	Total de Cepas	Concentración mínima inhibitoria (MIC) en mcg/cc												
		+100	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,56	0,78	0,39	0,2	0,1	0,05
Benzylpenicilina	212	6	8	14	6	7	15	28	44	32	42	10	—	—
Ampicillín	212	4	3	2	4	5	12	21	70	26	44	18	3	—
Meticillín	205	21	11	3	11	4	17	73	50	13	1	0	1	—
Oxacillín	208	20	12	12	6	7	4	7	25	24	43	43	5	—
Ceporán	211	—	9	1	5	5	10	10	9	7	19	72	44	20

R.C.M.
NOVIEMBRE-DICIEMBRE, 1979

CUADRO III

DISTRIBUCION DEL NUMERO DE LAS CEPAS DE ESTAFILOCOCOS POR LOS GRUPOS DE SU SENSIBILIDAD

Antibióticos	Total de Cepas	Grupos de estafilococos por su sensibilidad							
		I		II		III		IV	
		Sensibles		Sensibilidad media		Resistencia Moderada		Resistentes	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Penicilina	212	10	4,71	168	79,2	28	13,25	6	2,83
Ampicillín	212	21	9,9	178	83,9	9	4,25	4	1,86
Meticillín	205	65	31,7	94	45,8	25	12,2	21	10,4
Oxacillín	208	140	67,3	18	8,65	30	14,42	20	9,6
Ceporán	211	171	81,0	25	11,85	15	7,1	—	—

140 restantes eran sensibles a las concentraciones 0,1-1,56 mcg/cc. De ellas, el 67,3% eran sensibles, el 8,65% de sensibilidad media, el 14,42% de resistencia moderada y el 9,6 resistentes.

La sensibilidad al ceporán fue analizada en 211 cepas: 15 poseían una MIC entre 25-100 mcg/cc y, por tanto, pertenecen al grupo de estafilococos de resistencia moderada; en 25 su nivel de sensibilidad se hallaba entre 3,125-12,5 mcg/cc, representando el 11,85% del total y se clasificaron como cepas de sensibilidad media. El 81% de las cepas (171) tenían una MIC entre 0,05-1,56 mcg/cc y se clasificaron dentro del grupo de las sensibles.

De esta manera, del total de cepas estudiadas de acuerdo con esta clasificación que considera 4 grados de sensibilidad de los microbios, el mayor número se catalogó como sensible al ceporán, y el menor a la benzylpenicilina.

La mayor cantidad de estafilococos resistentes lo fue al meticillín y al oxacillín; los de resistencia moderada, a la benzylpenicilina, meticillín y oxacillín, y correspondió al más bajo porcentaje de estos últimos al ampicillín. La cifra más elevada de estafilococos de sensibilidad media, resultó

serlo al ampicillín y a la benzylpenicilina.

Llama la atención el gran porcentaje de estafilococos de resistencia moderada al ceporán, en comparación con los datos de otros investigadores.³

En 12 cepas la MIC se encontraba entre 25-100 mcg/cc. El ceporán se utiliza relativamente poco en los hospitales de Santiago de Cuba, en especial contra las infecciones estafilocócicas.

Se considera que los estafilococos resistentes al meticillín también lo son a la mayoría de los antibióticos conocidos.¹ Nosotros aislamos 21 cepas de estafilococos con un nivel de resistencia por encima de 100 mcg/cc (cuadro II).

También las 20 cepas pertenecientes a este grupo mostraban un nivel de resistencia al oxacillín por encima de 100 mcg/cc, y la MIC de las restantes, es decir, de 21 eran de 50 mcg/cc.

De 21 cepas de estafilococos resistentes al meticillín, 5 tenían una MIC mayor de 100 U/cc, con 100 U/cc, 7 con 50 U/cc, 2 con 25 U/cc y 3 con menos de 25 U/cc. Al mismo tiempo se aislaron 65 cepas de estafilococos sensibles y 84 de sensibilidad media; sólo en una cepa

la MIC era mayor de 100 U/cc; frente a la penicilina, solamente 2.

De estas 21 cepas, una tenía MIC al ampicilín de mas de 100 mcg/cc. Entre los estafilococos de resistencia moderada y los resistentes, la mayoría (9 de 13) eran resistentes al meticilín.

Del análisis realizado a las 21 cepas, se deduce una propiedad muy importante de ellas y es su resistencia múltiple (a más de un antibiótico), la cual alcanza nivel bastante alto. Los datos recibidos nos conducen a la siguiente conclusión: antes de utilizar los antibióticos hay que probar la sensibilidad de los microbios aislados contra ellos; es decir, establecer no solamente el hecho de la sensibilidad, sino el nivel de ésta. Basándonos en estos índices se pueden utilizar dosis adecuadas de los antibióticos.

CONCLUSIONES

1. Se estudió la sensibilidad de 212 cepas de estafilococos a los antibióticos: benzylpenicilina, ampicilín, meticilín, oxacilín y ceporán, y se detectó gran número de cepas resistentes a éstos.
2. Se destaca la mayor resistencia de los

estafilococos al oxacilín y meticilín, con el 24 y 22,4% respectivamente, correspondiendo el 14,4 y 12,2% a los de resistencia moderada; y el 9,6 y 10,6% a los resistentes.

3. Entre los estafilococos resistentes al meticilín, se encontró la mayor cantidad de los polirresistentes
4. La mayor sensibilidad de los estafilococos estudiados fue el ceporán y al ampicilín (93%).
5. Se encontró el 4,71% de estafilococos sensibles, el 79,2% de sensibilidad media, el 13,2% de resistencia moderada, y el 2,83% de resistentes a las penicilinas.
6. Recomendamos, antes de aplicar los antibióticos mencionados, determinar sus concentraciones mínimas inhibitorias (MIC).
7. Si es imposible establecer la MIC, se sugiere utilizar con menos frecuencia los antibióticos semisintéticos contra los estafilococos, manteniéndolos como antibióticos de reserva y obviando la divulgación de la polirresistencia de los estafilococos a los antibióticos.

SUMMARY

Petrovich Peshkov, E. et al. *On the sensitivity of staphylococci isolated in the hospitals of the Santiago de Cuba city to benzylpenicillin, semisynthetic penicillins and ceporán.* Rev Cub Med 18: 6, 1979.

The sensitivity of more than 200 staphylococci strains, isolated in the hospitals of the Santiago de Cuba city during the first 1977 semester, to benzyl-penicillin, ampicillin, meticillin, oxacillin and ceporán was studied. The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined by the agar double-dilution method. According to their sensitivity, staphylococci were grouped in: a) sensitive; b) mid-sensitive; c) moderately resistant; and d) resistant. In order to prevent the spreading of resistant staphylococci it is suggested the determination of MICs before the antibiotic therapy is started. The use of semisynthetic antibiotics must be restricted in order to preserve them as a reserve.

RÉSUMÉ

Petrovich Pashkov, E. et al. *A propos de la sensibilité des staphylocoques isolés dans les hôpitaux de Santiago de Cuba a la benzylpénicilline, pénicillines semi-synthétiques et Céporan.* Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Nous avons étudié le niveau de sensibilité de plus de 200 souches de staphylocoques, isolés dans les hôpitaux de Santiago de Cuba au cours du premier semestre de l'année 1977, à la benzylpénicilline, ampicilline, méticilline, oxacilline et Céporan. La concentration minimale inhibitrice (MIC) a été déterminée au moyen de la méthode doubles en gélose. La sensibilité des staphylocoques étudiés a été classifiée en groupes: I. sensibles; II. de sensibilité moyenne; III. de résistance modérée; IV. résistants. Pour prévenir la propagation des staphylocoques résistants nous recommandons avant de commencer le traitement avec des antibiotiques, la détermination de la MIC des staphylocoques. Il faut restreindre l'emploi des antibiotiques semi-synthétiques de les garder comme réserve.

PE3KME

EBreHHÜ üeTpOBHH IaiHKOB. 0 HyBCTBHTEjIBHOCTH CTa4fiUIOKOKKOB. - BHmejieKHHX b rocmiTajuix CaHTBnro as Kyóa noepejiCTBOM Ó6H3&K- neromHjiHHa, nojnyKcicycBeHHHx nemmejraHOB n cenopaHa. Rav Cub Med 18: 6, 1979.

Ehjo nroBeaeHO HccjiesoBamie 'tyBCTBHTEjIBHOCTH ócuiee 200 cTaá@ jiokkobbx cpe,n, BunejieHHHX b rocraiTajiHX ropo^a CaHTBnro aa- Kyóa b Te^eHHn nepBoro ceMecTpa 1977 roaa nocpeacTBOM óeH3an neHHmuffiHa, aMaHfiuuiHHa, MeTHmuumHa, OHcacajuiraa h cenopaHa MHHHMajiBHaa cflepXHBaiomaa KomieHTpamiH (MCK) óüia onpeaejieHa- c noMomtio MeTOfla abomiiix pacTBopoB b arape. MyBCTBHTEjIBHOCTB Hccjie;oBaHHKX cTa\$HjOKOKKOB ó mia KJiacH\$HmpoBaHa Ha neTHpe- rnynti: „I- tiyBCTBiiTejiBHLie, 2-cpe,miei qyBCTBHTEjIBHOCTH, 3-cpe.n Heii ctoidcoth, 4-CTo2KHe. C nejiBio npe,n;oTBpamemis pa3HHO@eHHH ctóiikhx cTa\$miOKOKKOB peKOMefmyeTCH, npeawe HeM HaqHHaTB Jie ^eHHe C IIOMOMBKI aHTHÓHOTHKOB, OnpefleJIHTB MCK CTaipWOKOKKOB.- JIoicKHo óHTB orpamrçHO npHMeHemie nojnyicKycTB6HHHx aHratiopa KOB, OCTaBJIHH HX K8K pe3epB. “

BIBLIOGRAFIA

1. Navashin, S. M.; I. P. Fomina. Spravochnik po antibioticam. Moskva. Medicina, 1974.
2. Kolquer, I. I. et al. Chuvstvitelnost stafilocci flora y oshogovij ran k antibioticam. Antibiotiqui No. 6, 562-567, 1974.
3. Fomina, I. P. et al. Sranvitelnaia chvstvitel- nost k cefaloridnu y polusinteticheskim penicilinam vezbuditelei gnoinij infektsii. Antibiotiqui No. 6, 562-567, 1974.
4. Speranskaia, O. N. et al. Moticilinoustgchi- vie stafilocqui biologicheskie soveistava y chuvstvitelnost k antibioticam. Antibiotiqui No. 1, 62-68, 1973.