



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a penicilina. Importancia epidemiológica, clínica y posibles implicaciones terapéuticas[☆]



Carmen Aspiroz^{a,*}, Olouwafemi Mistourath Mama^b, Rosa M. Martínez-Álvarez^c, Laura Ruiz-Ripa^b, Sara Ceballos^b y Carmen Torres^b

^a Sección de Microbiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^b Área de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño, La Rioja, España

^c Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2019

Aceptado el 5 de diciembre de 2019

On-line el 16 de enero de 2020

Palabras clave:

Penicilina

blaZ

Staphylococcus aureus

Bacteriemia

R E S U M E N

Introducción: El aumento de la sensibilidad a penicilina en *Staphylococcus aureus* (SA-Pen^S) podría tener relevancia terapéutica. Pretendemos conocer esta situación en nuestro medio.

Material y métodos: Se analizaron bacteriemias por SA en un hospital durante 2,5 años (2015-2017). Estudiamos la sensibilidad a antimicrobianos, genes de resistencia a beta-lactámicos (*blaZ*, *mecA*) y presencia de leucocidina de Pantón-Valentine. En aislados SA-Pen^S-*blaZ*^{negativo} se determinó el tipo de *spa*, MLST y genes de resistencia a antimicrobianos no-beta-lactámicos.

Resultados: Hubo 84 pacientes con bacteriemia por SA (35,7% SARM y 64,3% SASM), se analizaron 77. El 22% de los SASM estudiados (n = 11) fueron Pen^S-*blaZ*^{negativo} (CMI-Pen ≤ 0,3 µg/ml), correspondiendo al 14,3% del total de SA. En SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo} se detectaron 8 tipos-*spa* y 7 complejos clonales.

Conclusión: Detectamos alta prevalencia de SARM/SA y de SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo}/SASM en hemocultivos. Una CMI-Pen ≤ 0,3 µg/ml se correspondió con SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo}. Esta situación plantea opciones terapéuticas que deberán reevaluarse con estudios más amplios y ensayos clínicos.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: Epidemiological and clinical relevance. Possible therapeutic implications

A B S T R A C T

Introduction: The increase in penicillin susceptibility among *Staphylococcus aureus* (SA-Pen^S) might have therapeutic relevance. We aimed to study the current situation in our environment.

Material and methods: Over a 2.5 years period, all SA isolates from bacteraemia in one hospital were analysed. For all isolates, antimicrobial susceptibility profile, beta-lactam resistance genes (*blaZ*, *mecA*) and Pantón-Valentine leucocidine encoding-genes were studied. For SA-Pen^S-*blaZ*^{negative} isolates, *spa*-type, MLST and the presence of other resistance genes were studied.

Results: Among 84 patients with SA bacteraemia (35.7% MRSA and 64.3% MSSA), 77 were analysed; 22.2% of MSSA isolates were Pen^S and *blaZ*^{negative} (Pen-MIC ≤ 0.03 µg/ml) corresponding to 14.3% of the total SA. In MSSA-Pen^S-*blaZ*^{negative} isolates, eight *spa*-types and 7 clonal-complexes were detected.

Keywords:

Penicillin

blaZ

Staphylococcus aureus

Bacteremia

[☆] Este trabajo ha sido presentado en el XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), celebrado en Madrid, 23-25 de mayo de 2019.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmenaspiroz@gmail.com (C. Aspiroz).

Conclusion: A high prevalence of MRSA/SA and MSSA-Pen^S-*blaZ*^{negativo}/MSSA was detected in blood cultures. Pen-MIC $\leq 0,3$ $\mu\text{g/ml}$ corresponded to MSSA-Pen^S-*blaZ*^{negativo}. This situation raises therapeutic options which should be further evaluated in larger studies and clinical trials.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SA) es una entidad de especial relevancia por su frecuencia y gravedad, presentando una elevada mortalidad. En el tratamiento de la bacteriemia por SA sensible a meticilina (SASM), la precocidad del tratamiento adecuado es muy importante. En la terapia dirigida hay controversias entre el uso de diferentes beta-lactámicos, con cloxacilina y cefazolina en primera línea, y peores resultados con cefalosporinas de segunda y tercera generación y beta-lactámicos con inhibidores de betalactamasas¹. En cuanto a penicilina, debido a su elevada resistencia, no se utiliza generalmente para estos tratamientos, especialmente en bacteriemia. No obstante, además de la amplia experiencia con este antibiótico durante décadas, trabajos recientes indican que sigue teniendo muchas ventajas para erigirse incluso como tratamiento de elección en infecciones por SA sensibles a este antibiótico (SA-Pen^S)²⁻⁴. Algunas de estas ventajas son: 1) valores de CMI 10-50 veces más bajos y un menor porcentaje de unión a proteínas que cloxacilina; 2) el tiempo por encima de la CMI es más prolongado que en otros antimicrobianos, incluyendo cefazolina⁵; 3) menor espectro que otras opciones, incluyendo las cefalosporinas de primera generación (relacionado con menos infecciones por *Clostridium difficile*, por tanto)⁶, y 4) menor selección de resistencia a meticilina mediada por *mecA* y *mecC*⁷.

En diversos países del mundo se observa una tendencia creciente en la sensibilidad a penicilina de SA, especialmente en infecciones invasivas como bacteriemias. Datos de EE. UU.^{6,8-10}, Canadá⁴, Europa (Suecia^{5,11}, Finlandia¹² y Dinamarca²) o de Australia y Nueva Zelanda³ ejemplifican este fenómeno, incluyendo a la penicilina, en una suerte de «segunda oportunidad»⁴.

La resistencia a penicilina en cepas SA *mecA*-negativas es debida a la producción de beta-lactamasas codificadas por el gen *blaZ*. Hay varios métodos fenotípicos para su detección, como la prueba de nitrocefina o la lectura del borde del halo de la penicilina en disco-difusión, pero comparados con la detección del gen *blaZ* por PCR tienen menor sensibilidad^{7,9,11}.

El objetivo de este trabajo fue conocer en nuestro medio la situación de la sensibilidad a penicilina en casos de bacteriemia causada por SA y sus características.

Material y métodos

Durante el periodo de estudio (julio 2015-diciembre 2017) se analizaron cepas de SA aisladas de bacteriemias (tanto SASM como SA resistente a meticilina [SARM]), en pacientes adultos en el Hospital Royo Villanova, Zaragoza. Los hemocultivos (Bactec, Beckton Dickinson®) y el estudio de sensibilidad (panel Combo 31, Microscan, Beckman®) se realizaron siguiendo protocolos habituales y puntos de corte del *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*.

En todas las cepas SA (una por paciente) se analizó la presencia de los genes *blaZ* y *mecA*, así como del gen de la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV)¹³.

Se realizó la caracterización de los aislados *blaZ*-negativo (*blaZ*^{negativo}) obtenidos mediante: 1) tipado *spa* por PCR y secuenciación¹³; 2) determinación de la secuencia tipo (ST) y el complejo clonal (CC) por la técnica de multilocus-sequence

typing (MLST) de un aislado representativo de cada uno de los diferentes tipo-*spa* detectados, asumiéndose el ST para todos los aislados del mismo tipo-*spa*¹³, y 3) estudio por PCR de los genes de resistencia a antibióticos no betalactámicos: macrólidos (*ermA/ermB/ermC/msrA/msrB* y *ermT*), tobramicina (*ant(4)-Ia*) o mupirocina (*mupA*)¹³.

Resultados

En los 30 meses de estudio hubo 84 pacientes con bacteriemia por SA (30 con SARM [35,7%] y 54 con SASM [64,3%]). De los aislados SASM, 12 fueron sensibles a penicilina (SASM-Pen^S), representando el 22,2% de SASM y el 14,3% de SA.

Del total de 84 SA se pudieron recuperar para su caracterización 77 aislados (27 SARM y 50 SASM). Los 27 aislados SARM fueron resistentes a penicilina (CMI: $> 0,12$ mcg/ml), portaban los genes *mecA* y *blaZ*, y fueron negativos para el gen de LPV.

Los 50 aislados SASM carecían de *mecA*, y con relación a la penicilina: a) 39 de ellos mostraron resistencia fenotípica a penicilina (CMI: $> 0,25$ $\mu\text{g/ml}$) y contenían el gen *blaZ* (SASM-Pen^R-*blaZ*^{positivo}), y b) 11 fueron sensibles a penicilina y carecían del gen *blaZ* (SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo}), mostrando todos ellos una CMI-Pen $\leq 0,3$ $\mu\text{g/ml}$ (tabla 1).

Los 11 aislados SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo} fueron adscritos a 8 tipos-*spa* diferentes (el más frecuente el t002), asociados a 8 STs y 7 CCs (CC5, CC8, CC22, CC45, CC59, CC97 y CC398). Seis de los 11 aislados SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo} fueron sensibles a todos los antibióticos testados y los 5 restantes presentaron resistencia a macrólidos, lincosamidas, tobramicina, mupirocina y/o fluoroquinolonas (detectándose los genes *ermA*, *ermT*, *msrA*, *msrB*, *ant(4)-Ia* o *mupA*). Por último, una de las cepas SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo} fue portadora del gen de la LPV (t121-ST8/CC8), y resistente solo a fluoroquinolonas.

Discusión

En este estudio de bacteriemias por SA se ha detectado una prevalencia de SARM del 35,7% y un porcentaje del 22,2% de sensibilidad a penicilina entre los aislados de SASM (14,3% del total de SA). El porcentaje de SARM es más elevado que el de otros países europeos y que el de la mayoría de los hospitales españoles (<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>).

En cuanto a los aislados SASM-Pen^S, hay cifras publicadas entre el 20 y el 33% en países del norte de Europa^{5,11}, EE. UU.^{9,14} o Canadá^{4,10}. En España no hemos encontrado datos recientes, pero en un trabajo multicéntrico¹⁵ con datos de evolución de 20 años (1986-2006) se analizaron los resultados de 6 estudios de prevalencia en hospitales españoles y se observa que existe un aumento en la sensibilidad global a penicilina en los aislados de SA de diferentes muestras clínicas, con las cifras más bajas en 1991 (2,9%) y un aumento sostenido hasta 2006 (11,0%). Los datos de nuestra serie del 14,3% global y del 22,2% en SASM irían en la línea de un aumento de la sensibilidad global a penicilina en SA.

Del total de las cepas Pen^S caracterizadas (n = 11), todas presentaron valores de CMI-Pen $\leq 0,3$ $\mu\text{g/ml}$ y carecían del gen *blaZ*. Esta observación contribuye a simplificar el diagnóstico microbiológico

Tabla 1
Características fenotípicas y genéticas de 11 cepas de *Staphylococcus aureus* Pen^S-*blaZ*^{negativo} aisladas de hemocultivos

Código aislado	ST/CC	Tipo- <i>spa</i>	Resistencia a antibióticos			Cuadro clínico/foco	Origen de la infección
			Fenotipo de resistencia	Genes de resistencia	Genes de virulencia		
X797	ST5/CC5	t002	ERI-CLI ^a	<i>msrA/msrB, ermA</i>	—	ITR	IRAS
X748	ST5/CC5	t002	ERI-CIP-LEVO-MUP	<i>msrA/msrB</i>	—	IPPB. Celulitis	Comunitario
X728	ST5/CC5	t002	Pansensible ^b	—	—	ITU	IRAS
X770	ST1099/CC5	t2450	ERI-CIP-LEVO-MUP-TOB	<i>msrA/msrB, mupA, ant(4)-Ia</i>	—	ITU	IRAS
X737	ST8/CC8	t121	CIP-LEVO	—	<i>lukF/lukS-PV</i>	IPPB. Abscesos	Comunitario
X749	ST22/CC22	t2816	Pansensible ^b	—	—	¿IPPB?	IRAS
X727	ST45/CC45	No identificable	Pansensible ^b	—	—	BAC	Nosocomial
X756	ST59/CC59	t216	Pansensible ^b	—	—	Fiebre sin foco. ¿IPPB-UPP?	IRAS
X766	ST97/CC97	t359	Pansensible ^b	—	—	Fiebre sin foco	IRAS
X787	ST97/CC97	t1236	Pansensible ^b	—	—	¿ITR? ¿IPPB-UPP?	IRAS
X746	ST398/CC398	t571	ERI-CLI ^a	<i>msrA/msrB, ermT</i>	—	BAC	Nosocomial

¿?: infección probable, no probada; BAC: bacteriemia asociada a catéter; CIP: ciprofloxacina; CLI: clindamicina; ERI: eritromicina; IPPB: infección de piel y partes blandas; IRAS: infección relacionada con la atención sanitaria; ITR: infección del tracto respiratorio; ITU: infección del tracto urinario; LEVO: levofloxacina; MUP: mupirocina; TOB: tobramicina; UPP: infección de úlceras por presión.

^a Fenotipo de resistencia inducible.

^b Sensible a los siguientes antimicrobianos: cefoxitina, oxacilina, penicilina, fosfomicina, rifampicina, mupirocina, ácido fusídico, gentamicina, tobramicina, amikacina, ciprofloxacina, levofloxacina, cotrimoxazol, vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid, y tetraciclina.

de la determinación de sensibilidad a penicilina, ya que la detección del gen *blaZ* por PCR no está disponible en la mayoría de los laboratorios, la interpretación de la sensibilidad mediante disco-difusión es poco objetiva y otras pruebas como la nitrocefina no se aconsejan. Nuestros datos coinciden con otros autores que demuestran que en cepas con elevada sensibilidad a penicilina (<0,03 µg/ml) se puede descartar con fiabilidad la presencia de betalactamasas mediadas por *blaZ*^{1,9}. Los complejos clonales CC5, CC8, CC45 y CC22 asociados a nuestros aislados SASM-Pen^S-*blaZ*^{negativo} también se detectaron en un estudio similar en Suecia, siendo también predominante el CC5-t002¹¹.

Una explicación al aumento de sensibilidad a penicilina en SA podría atribuirse a una menor presión selectiva por su menor utilización. De hecho, existe una tendencia en este sentido en los primeros años del siglo XXI respecto a años previos, especialmente marcada en EE. UU. o Canadá^{6,10}. El único país que refiere una tendencia descendente es Suecia⁵, país con una política antibiótica que lleva priorizando antibióticos de espectro reducido hace años, que pasa de sensibilidades de 57% en 2008-09 al 29% en 2014-15. Quizá, podría interpretarse como un fenómeno al alza en países donde no se consume penicilina y a la baja en aquellos en los que se usa, hasta coincidir en cifras del 20-30% en ambas situaciones en el momento actual. Otra posible explicación es que se esté produciendo la entrada de nuevos clones de SA más exitosos epidemiológicamente, que sustituyan a los anteriores, y entre los que se puedan encontrar algunos carentes de *blaZ*. Este aspecto debe ser monitorizado en un futuro.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la de ser unidimensional. Sería interesante ver si esta prevalencia de sensibilidad a penicilina (con ausencia de *blaZ*) en SA está presente en otros hospitales de nuestro país.

No hay estudios randomizados que comparen bencilpenicilina con otras penicilinas antiestafilocócicas (cloxacilina.) o con cefazolina, y su uso ha sido tan bajo desde finales del siglo pasado (por el aumento de resistencia) que en los estudios retrospectivos no se recogen datos suficientes. En algunos trabajos que analizan el uso de penicilina, no se ha observado una mayor mortalidad frente a comparadores como la dicloxacilina^{2,6}. En un estudio⁶, el uso de penicilina pasó del 0 al 50% de los casos sensibles, con buenos resultados. Otro artículo reciente³ muestra una ligera mayor mortalidad de flucloxacilina frente a bencilpenicilina, aunque con limitaciones metodológicas.

La sensibilidad a penicilina en SASM amplía las opciones de tratamiento dirigido. Los escasos datos sobre su utilidad son favorables, pero se necesitan estudios randomizados para determinar el tratamiento más adecuado. El menor espectro es uno de los aspectos que debe primar en el tratamiento de las infecciones, sin descartar otros aspectos como las dificultades posológicas de administración.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por el proyecto SAF2016-76571-R de la Agencia Estatal de Investigación (AEI) de España y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la UE.

O.M. Mama tiene una beca predoctoral de Mujeres por África-Universidad de La Rioja y L. Ruiz-Ripa tiene una beca predoctoral de la Universidad de La Rioja.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? Clin Microbiol Infect. 2011;17:1581–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03425.x>.
- Nissen JL, Skov R, Knudsen JD, Ostergaard C, Schönheyder HC, Frimodt-Møller N, et al. Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A retrospective, propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1894–900, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt108>.
- Henderson A, Harris P, Hartel G, Paterson D, Turnidge J, Davis JS, et al. Benzylpenicillin versus flucloxacillin for penicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections from a large retrospective cohort study. Int J of Antimicrob Agents. 2019;54:491–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.05.020>.
- Cheng MP, René P, Cheng AP, Lee TC. Back to the Future: Penicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Am J Med. 2016;129:1331–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.048>.
- Hagstrand Aldman M, Skovby A, Pålman IL. Penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: Susceptibility testing, resistance rates and outcome of infection. Infect Dis (Lond). 2017;49:454–60, <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1280617>.
- Chabot MR, Stefan MS, Friderici J, Schimmel J, Larioza J. Reappearance and treatment of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in

- a tertiary medical centre. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:3353–6, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv270>.
7. Butler-Laporte G, Lee TC, Cheng MP. Increasing Rates of Penicillin Sensitivity in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e00680–718, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00680-18>.
 8. Koeck M, Como-Sabetti K, Boxrud D, Dobbins G, Glennen A, Anacker M, et al. Burdens of invasive methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease, Minnesota, USA. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:171–4, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2501.181146>.
 9. Richter SS, Doern GV, Heilmann KP, Miner S, Tendolkar S, Riahi F, et al. Detection and prevalence of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the United States in 2013. *J Clin Microbiol.* 2016;5:812–4, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.03109-15>.
 10. Kanjilal S, Sater MRA, Thayer M, Lagoudas GK, Kim S, Blainey PC, et al. Trends in antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus* in Boston, Massachusetts, from 2000 to 2014. *J Clin Microbiol.* 2017;56:e01160–1217, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01160-17>.
 11. Resman F, Thegerström J, Månsson F, Ahl J, Tham J, Riesbeck K. The prevalence, population structure and screening test specificity of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates in Malmö, Sweden. *J Infect.* 2016;73:129–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.05.011>.
 12. Jokinen E, Laine J, Huttunen R, Rahikka P, Huhtala H, Vuento R, et al. Comparison of outcome and clinical characteristics of bacteremia caused by methicillin-resistant, penicillin-resistant and penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Dis (Lond).* 2017;49:493–500, <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1292046>.
 13. Benito D, Lozano C, Rezusta A, Ferrer I, Vasquez MA, Ceballos S, et al. Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital: Is livestock-contact a risk factor in infections caused by MRSA CC398? *Int J Med Microbiol.* 2014;304:1226–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.09.004>.
 14. Livorsi DJ, Crispell E, Satola SW, Burd EM, Jerris R, Wang YF, et al. Prevalence of *blaZ* gene types and the inoculum effect with ceftazolin among bloodstream isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4474–7, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00052-12>.
 15. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al., Grupo Español para el Estudio de Estafilococo. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986–2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:269–77.