

Evolución de la resistencia a antibióticos frente a *Staphylococcus aureus* en las granjas cunícolas

Selva L.¹, Viana D.¹, Penadés J.R.²
y Corpa J.M.^{1*}

¹ Unidad de Histología y Anatomía Patológica. Departamento de Producción Animal, Sanidad Animal y Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Avda. Seminario, s/n. 46113 Moncada, Valencia.

² Centro de Investigación y Tecnología Animal. Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (CITA-IVIA). Apdo. 187, 12.400. Segorbe, Castellón.

*jmcorma@uch.ceu.es

Resumen

En este trabajo se han analizado la evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* frente a 11 antibióticos durante un periodo de siete años en muestras obtenidas en 38 granjas cunícolas. Se ha observado un incremento en la aparición de resistencias a lo largo del tiempo frente a la mayor parte de antibióticos analizados.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, antibióticos, resistencia, conejo.

Abstract

In this work the evolution of the *Staphylococcus aureus* resistance to 11 antibiotics in samples obtained from 38 rabbitries during a period of 7 years has been analyzed. An increased in the appearance of antibiotic resistances has been observed.

Key words: *Staphylococcus aureus*, antibiotics, resistance, rabbit.

Introducción

Staphylococcus aureus desencadena una gran variedad de cuadros patológicos tanto a nivel local como sistémico, afectando a individuos en diversos estadios productivos. Esta bacteria infecta lesiones en la piel e invade el tejido subcutáneo provocando diferentes lesiones como abscesos, pododermatitis y mamitis (Okerman *et al.*, 1984; Segura *et al.*, 2007), afectando a la práctica totalidad de las explotaciones cunícolas. Por lo que las estafilococias constituyen uno de los principales problemas a nivel industrial.

En la especie cunícola se han caracterizado varios genotipos de *S. aureus* procedentes de diversas lesiones (Viana *et al.*, 2007). En esta especie se han descrito dos tipos de cepas de *S. aureus*: las denominadas “poco virulentas”, que afectan a un número reducido de animales y las “muy virulentas”, que causan una elevada morbilidad y mortalidad en las granjas (Hermans *et al.*, 1999). Aunque no se ha demostrado una relación directa entre factores de patogenicidad y lesiones, sí se ha observado, que las cepas “muy virulentas” presentan ciertos grupos de genes (*seg*, *sei*, *selm*, *seln*, *selo* y *selu*) que no se detectan en las “poco virulentas” (Vancraeynest *et al.*, 2006). Muchos de los genes bacterianos que codifican toxinas, adhesinas, invasinas u otros factores de virulencia, se encuentran formando parte de elementos genéticos móviles tales como transposones, plásmidos, bacteriófagos o bien forman parte de regiones particulares del cromosoma bacteriano denominadas islas de patogenicidad (IP). Las IP son elementos genéticos accesorios con un tamaño que varía de 10 a 200 Kb, contienen uno o más genes asociados con factores de virulencia (Hacker *et al.*, 1997). Se ha postulado que las IP pueden tener un importante papel en la evolución de los microorganismos al permitir la adquisición de grandes fragmentos genómicos por transferencia horizontal (Hacker and Kaper, 2000). La transmisión de genes de patogenicidad a cepas avirulentas de *S. aureus* a partir de cepas virulentas sometidas a una presión antibiótica, constituiría un ingenioso mecanismo de supervivencia del carácter patogénico de la cepa que justificaría la ineficacia de ciertos antibióticos y la resistencia de las bacterias a los mismos.

El objetivo de este trabajo preliminar es estudiar la evolución en el tiempo de las resistencias de *S. aureus* frente a un amplio panel de antibióticos.

Material y métodos

Se han estudiado 128 aislados de *S. aureus* procedentes de 38 granjas cunícolas industriales obtenidos a lo largo de los años 2001, 2002, 2003, 2005, 2006 y 2007 (Tabla 1).

Se ha realizado una selección de antibióticos, empleados con cierta frecuencia en cunicultura industrial (Tabla 2). La Amoxicilina-ácido clavulánico es tóxico para la especie cunícola por lo que no se administra a estos animales. Por ello se ha incluido como control en el estudio.

Tabla 1. Resistencias antibióticas detectadas en el transcurso de los años.

| | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2005 | | 2006 | | 2007 | | |
|--------------|------|---|------|----|------|----|------|----|------|------|------|------|------|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | |
| GRANJAS | 4 | | 6 | | 7 | | 15 | | 3 | | 3 | | |
| AISLADOS | 8 | | 11 | | 19 | | 51 | | 24 | | 15 | | |
| RESISTENCIAS | ERI | 0 | 0 | 1 | 9 | 1 | 5,3 | 22 | 43 | 19 | 79 | 15 | 100 |
| | SPC | 0 | 0 | 1 | 9 | 1 | 5,3 | 22 | 43 | 19 | 79 | 15 | 100 |
| | G | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | PG | 0 | 0 | 2 | 18,2 | 8 | 42 | 5 | 9,8 | 6 | 25 | 0 | 0 |
| | AMC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | TET | 1 | 12,5 | 5 | 45,5 | 7 | 37 | 18 | 32,3 | 8 | 33,3 | 9 | 60 |
| | D | 1 | 12,5 | 5 | 45,5 | 7 | 37 | 18 | 32,3 | 5 | 20,8 | 9 | 60 |
| | SD | 8 | 100 | 11 | 100 | 19 | 100 | 51 | 100 | 24 | 100 | 15 | 100 |
| | SXT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 16,7 | 2 | 13,3 |
| ENO | 0 | 0 | 1 | 9 | 0 | 0 | 7 | 14 | 9 | 37,5 | 2 | 13,3 | |

Tabla 2. Relación de antibióticos estudiados.

| Familia | Antibióticos |
|----------------|--|
| Macrólidos | Eritromicina (ERI), Espiramicina (SPC) |
| Aminoglucósido | Gentamicina (G), Neomicina (N) |
| Betalactámicos | Penicilina-G (PG), Amoxicilina-ácido clavulánico (AMC) |
| Tetraciclinas | Tetraciclina (TET), Doxiciclina (D) |
| Sulfonamidas | Sulfadiazina (SD), Trimetoprim-sulfametozalona (SXT) |
| Quinolonas | Enrofloxacin (ENO) |

Resultados y discusión

En el año 2001, todos los aislados analizados fueron resistentes a la sulfadiazina y comenzaba a haber resistencia frente a las tetraciclinas (tetraciclina y doxiciclina). Estas resistencias se ven incrementadas al año siguiente, donde también aparecen frente a las penicilinas y a los macrólidos. En el 2003, aumentan las resistencias a las penicilinas, mientras que el resto de resistencias se mantienen. En el año 2005, sigue sin aparecer resistencias a gentamicina, neomicina y amoxicilina-ácido clavulánico. Disminuyen las resistencias a penicilina-G, mientras se mantienen las resistencias a ambas tetraciclinas y se incrementan las resistencias a ambos macrólidos (eritromicina y espiramicina). En el año 2006, sigue incrementándose la resistencia a eritromicina y espiramicina, al igual que frente a trimetoprim-sulfametozalona. El resto de resistencias se mantienen. Por último en el año 2007, sigue el aumento de resistencias a eritromicina y espiramicina, hasta alcanzar el 100%. La resistencia a penicilina-G vuelve a ser cero. Aumenta también la resistencia a tetraciclina y doxiciclina y sigue habiendo resistencia a trimetoprim-sulfametozalona.

Valorando los resultados globalmente, se detectaron resistencias frente a sulfadiazina, en la totalidad de las granjas, durante todo el estudio. Por otro lado, se ha producido un incremento de la resistencia a varios antibióticos a lo largo del tiempo (eritromicina, espiramicina, tetraciclina, doxiciclina, trimetoprim-sulfametozalona y enrofloxacin), destacando el caso de la eritromicina y espiramicina que pasaron de una resistencia del 0% en 2001 al 100% en 2007. La adquisición de resistencias a las tetraciclinas tiene lugar de forma lenta, progresiva y en múltiples escalones. Suele ser cruzada entre los distintos componentes de esta familia de antibióticos, aunque doxiciclina y minociclina pueden seguir siendo activos, dado que al disponer de mayor lipofilia pueden penetrar en el interior de la bacteria sin requerir un sistema de transporte activo. El mecanismo responsable de la resistencia bacteriana a las tetraciclinas es la disminución o pérdida de la permeabilidad celular, por una alteración del sistema de transporte activo a lo que se suma un cierto bombeo del fármaco hacia el exterior (Escolar *et al.*, 1998).

La espiramicina se ha prohibido para su uso en cunicultura, pasándose a emplear macrólidos (tilosina y tilmicosina), pero no se han analizado por la falta de disponibilidad de discos comerciales.

Excepto la penicilina-G, no existe ningún antibiótico cuya resistencia haya disminuido claramente. Aunque no se detectó resistencia alguna frente a gentamicina o neomicina. Los aminoglucósidos tienen muy poca acción sobre gram-positivos. Este hecho puede explicar la ausencia de resistencias frente a estos antibacterianos.

En resumen, de los 11 antibióticos analizados en 2001, únicamente se observaron resistencias frente a 3 de ellos (27,3%), mientras que en 2007 las resistencias afectaron a 7 (63,6%) de los fármacos empleados, siendo además considerablemente más altas. Por lo que se puede concluir que las resistencias de *S. aureus* frente a antibióticos han ido incrementándose a lo largo de los años. Se han señalado varios mecanismos que pueden explicar la aparición de resistencias de *S. aureus* frente a antibióticos. Se ha descrito que ocasionalmente las bacterias pueden producir enzimas inactivadoras que les permitiría neutralizar los antibacterianos (Escobar *et al.*, 1998). No obstante, actualmente se ha demostrado que los mecanismos de resistencia son transferibles de una bacteria a otra a través de elementos genéticos móviles (transposones, plásmidos, bacteriófagos o islas de patogenicidad) (Hacker and Kaper, 2000). Este hecho se demostró hacia 1940 cuando la efectividad de la penicilina frente a *S. aureus* fue anulada en sólo una década como consecuencia de la distribución del gen de la β -lactamasa en las poblaciones de *S. aureus* a través de un plásmido (Lencastre *et al.*, 2007).

Agradecimientos

Este trabajo se ha sido subvencionado por los proyectos de investigación PRUCH05/09 de la Universidad CEU-Cardenal Herrera y GV05/202 de la Generalitat Valenciana. Igualmente la Universidad CEU-Cardenal Herrera ha subvencionado las becas FPD1 de David Viana y Laura Selva.

Referencias

- Escobar Jurado M., Azanza Perea, J.R., Sádaba Díaz de Rada B. y Honorato Pérez J. 1998. Tetraciclinas, cloranfenicol y fosfomicina. *Medicine*, 7: 3524-3532.
- Hacker J., Blum-Oehler G., Mulhodorfer, I. y Tschape, H. 1997. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Molecular Microbiology*, 23: 1089-1097.
- Hacker J. y Kaper, J.B. 2000. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annual Review of Microbiology*, 54: 641-679.
- Hermans K., De Herdt P., Devriese L.A., Hendrickx W., Godard C. y Haesebrouck F. 1999. Colonization of rabbits with *Staphylococcus aureus* in flocks with and without chronic staphylococcosis. *Veterinary Microbiology*, 67: 37-46.
- Lencastre de H., Oliveira D. y Tomasz A. 2007. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Current Opinion in Microbiology*, 10: 428-435.
- Okerman L., Devriese L.A., Maertens L., Okerman F. y Godard C. Cutaneous staphylococcosis in rabbits. *Veterinary Record*, 114: 313-315.
- Segura P., Martínez J., Peris B., Selva L., Viana D., Penadés J. y Corpa J.M. 2007. Staphylococcal infections in rabbit does on two industrial farms. *Veterinary Record*, 160: 869-872.
- Vancraeynest D., Hermans K. y Haesebrouck F. 2006. Prevalence of genes encoding exfoliative toxins, leucotoxins and superantigens among high and low virulence rabbit *Staphylococcus aureus* strains. *Veterinary Microbiology*. 117: 211-218.
- Viana D., Selva L., Segura P., Penades J.R. y Corpa J.M. 2007. Genotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from rabbit lesions. *Veterinary Microbiology*. 121: 288-298. ●