

## *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Un problema actual

*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A current problem*

**Msc Dr. Moisés Morejón-García<sup>1</sup>**

### RESUMEN

Desde que a finales del siglo XIX el *Staphylococcus aureus* fue identificado como causante de sepsis hasta nuestros días, se ha mantenido en el protagonismo de las sepsis tanto comunitaria como intrahospitalaria. La aparición de los antimicrobianos en las décadas 30 y 40 logró disminuir un tanto la mortalidad provocada por este germen, pero años más tardes a través de los mecanismos de resistencia bacteriana, esta bacteria retoma su protagonismo y hoy se encuentra encabezando la lista de los microorganismos de la llamada la 'era de los cocos azules'. Una mutación genética (gen *mecA*) acarrea un cambio en la llamada proteína transportadora de penicilina (PBP2a) provocando la aparición en la década del 60 de las llamadas cepas *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes (SAMR), las cuales son insensibles a todos los antibióticos beta-lactámicos. Estas cepas surgidas en el nosocomio, rápidamente se extendieron por todo el mundo, convirtiéndose en una verdadera pesadilla de la sepsis nosocomial actual. La aparición a partir de la década del 80 de cepas con similares características de mutación y resistencia bacteriana a nivel comunitario, las llamadas de cepas SAMR comunitarias (SAMR.com), ha provocado mayor preocupación, ya que con una alta virulencia y contagiosidad afecta fundamentalmente a niños y adulto jóvenes, pudiendo llegar a provocar la muerte por neumonías necrotizantes en periodos cortos. Esta problemática del SAMR es altamente preocupante de ahí la motivación para profundizar en esta temática a través de cursos, talleres y monografías como esta.

**PALABRAS CLAVES.** *Staphylococcus aureus*, SAMR, resistencia bacteriana.

### ABSTRACT

Since the late nineteenth century, *Staphylococcus aureus* was identified as a cause of sepsis until our days, this organism has remained in the leading role of both community and nosocomial sepsis. The emergence of antimicrobial agents in the 1930's and 1940's managed to reduce somewhat the mortality caused by this organism, but years later through the mechanisms of bacterial resistance, this germ retakes its role and it is now heading the list of the so-called 'era of blue coccus' germs. A genetic mutation

(gene *mecA*) results in a change in the so-called penicillin binding protein (PBP2a) leading to the emergence in 1960's of the strains *Staphylococcus aureus* methicillin / resistant (MRSA), which are insensitive to all beta-lactam antibiotics. These strains in nosocomial contexts have quickly spread worldwide, becoming a real nightmare of current nosocomial sepsis. During 1980's, the appearance of strains with similar property of mutation and bacterial resistance at the community level - the so-called MRSA community (MRSA.com)- has caused concern, because they affect mainly children and young adults, and it can even cause death from necrotizing pneumonia in short periods due to its high virulence and infectivity. This problem of MRSA is of concern, hence the motivation to research into this subject through courses, workshops and case studies like this.

**KEY WORDS.** *Staphylococcus aureus*, MRSA, bacterial resistance.

1. Especialista en Medicina Interna. Profesor auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Miembro de la Asociación Panamericana de Infectología (API), Miembro del Comité de Resistencia Antimicrobiana de API, Presidente de Alianza Para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA), Hospital Universitario 'Comandante Manuel Fajardo' La Habana, Cuba.

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es un patógeno altamente virulento y con una creciente resistencia a los fármacos antimicrobianos, considerado el principal agente responsable de las infecciones tanto a nivel comunitario como nosocomial.

Ya habían sido observados por Koch y Pasteur, pero fue Ogston, en 1880, el primero en denominarlos estafilococos (del griego *staphyle*, racimo y *kokkos*, granos). Más tarde sería Rosenbach, en 1884, quien relacionaría este microorganismo con las infecciones en heridas y osteomielitis. Desde entonces estas bacterias se han mantenido en el escenario de la sepsis y la microbiología clínica.

Las infecciones por *S. aureus* se pueden clasificar en procesos invasivos y enfermedades mediadas por toxinas. Entre los procesos invasivos localizados se encuentran los forúnculos, piodermia, impétigo, hidradenitis, infecciones de heridas, sinusitis y otitis media. Las infecciones más profundas son la parotiditis purulenta, la mastitis puerperal, así como la osteomielitis y la infección del sitio quirúrgico. La neumonía por *S. aureus* suele presentarse después de una infección por gripe A o como neumonía asociada a ventilación mecánica. Los abscesos pueden producirse en partes blandas, como ocurre con la fascitis necrotizante, así como en órganos, en cavidades corporales o en articulaciones. Todos los procesos pueden tener como consecuencia el paso de microorganismos al torrente circulatorio, dando lugar a bacteriemias y endocarditis. Otro peligroso evento provocado por toxinas estafilocócicas es el síndrome de *shock* tóxico, inicialmente descrito en mujeres que utilizaban tampones durante su menstruación, en la actualidad solo la mitad de los casos están asociados con tales eventos. Las intoxicaciones alimentarias se producen por la ingesta de las enterotoxinas que genera *S. aureus* en los alimentos contaminados antes de que sean ingeridos.<sup>1</sup>

## DESARROLLO

Con la aplicación de la penicilina en la década del 1940 parecía que la lucha contra *S. aureus*, que en la época se adueñaba de la sepsis hospitalaria, sería vencida, pero la esperanza duró poco, ya en 1944 Kirby describía las primeras cepas resistentes a la penicilina debido a la producción de penicilinasas inactivadoras de las mismas, lo que provocó que ha mediado de la década del 50 más de 75% de las cepas aisladas en los hospitales eran penicilina resistentes.

La aparición en 1959 del meticilina, primera penicilina antiestafilocócica, crea nuevas esperanzas. Sin embargo, en 1961, en Reino Unido, Barber reporta la primera cepa de estafilococos resistentes al meticilina (SAMR)<sup>2</sup> y en 1968

se presentó el primer brote epidémico hospitalario en el Boston City Hospital.

El *S. aureus* presenta en su membrana citoplasmática dos proteínas transportadoras de penicilina (PBP), esenciales para que se produzca la unión de la penicilina (beta-lactámicos) y pueda ejercer así su acción bactericida. La producción, mediada por el gen *mecA*, de una PBP alterada (PBP2a) con baja afinidad a beta-lactámicos es la responsable de esta resistencia. Determina la pérdida de sensibilidad no solo a meticilina, sino también la totalidad de los beta-lactámicos (cefalosporinas, carbapenémicos, incluso a la combinación de beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasas)

Este gen *mecA* se ubica en una isla cromosómica denominada cromosoma en casete estafilocócico (SCCmec), que es el elemento genético que lo transporta, existiendo cinco alelos (I-V), las cepas hospitalarias se asocian exclusivamente con los tipos I-III, que por su tamaño mayor portan genes adicionales de resistencia para otras familias de antimicrobianos, como aminoglucósidos, fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas, rifampicinas.<sup>3-5</sup>

La aparición y aumento de la incidencia de las cepas SAMR, que en la mayoría de los países representan de 25% a 50%<sup>9</sup> del total de las cepas de estafilococos aisladas, es preocupante, fundamentalmente por sus características de multiresistencia ya que deja al médico actual con escasas posibilidades terapéuticas, quedando como única elección en nuestro medio los glicopéptidos, especialmente la vancomicina, prácticamente el caballo de batalla frente a estas cepas.

El aumento progresivo de las cepas SAMR constituyen un problema sanitario de primer orden. Los porcentajes más altos suelen encontrarse en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), hasta 70% de las cepas aisladas en UCI de EE UU son SAMR.

Los SAMR matan más de 25 000 pacientes en Europa y 19 000 en EE UU anualmente. El *Center for Infectious Disease Control and Prevention* (CDC) informó que, en 2005, el SAMR mató más pacientes que el sida.

Por otra parte, la aparición en Japón, en 1996, de cepas de estafilococos medianamente resistentes a los glicopéptidos (GISA) y el informe del CDC de Atlanta, en julio de 2002, del cultivo de la primera cepa de *S. aureus* completamente resistente a la vancomicina (SAVR) y su posterior extensión a otros países, es un tema que además de actual es bien preocupante, ya que estrecha de forma importante las variantes terapéuticas frente a este patógeno.

No existen reportes de cepas SAVR en Perú, por tanto se mantiene la vancomicina como droga de primera línea frente a las cepas SAMR.

Cuando tenemos una sospecha clínica o incluso *S. aureus* aislado pero sin confirmación microbiológica de SAMR, cosa frecuente en nuestro medio, ya que necesitaríamos como mínimo disponer en el laboratorio de discos de cefoxitina de 30 µg o de oxacilina de 6 µg, lo que no es frecuente, deberíamos hacer un terapéutica combinada de estos con la vancomicina, para no perder los beneficios mayores de los beta-lactámicos antiestafilocócicos ante las cepas sensibles.<sup>6</sup>

Cuando se confirma la presencia de una cepa SAMR, sería ideal combinar con la vancomicina otros antiestafilocócicos potentes, como quinolonas, sulfametoxazol/trimetoprima, aminoglucósidos y rifampicina. Respecto a la utilización de esta última, es bueno aclarar que, desde los estudios de Gonzales Montaner, quedó demostrado que en nada repercute las terapéuticas cortas con este antimicrobiano y el aumento de la resistencia del bacilo tuberculosos a la misma.

Algunos antimicrobianos aparecidos a partir de 1999 están disponibles frente a las cepas tanto SAMR como SAVR. Entre estos se encuentran la combinación de dos estreptograminas (dalfopristina/quinupristina),<sup>7,8</sup> aprobado por la FDA en 1999; la primera oxazolidinona (linezolidina),<sup>9,10</sup> aprobada en año 2000; el primer lipopéptido (daptomicina),<sup>11</sup> aprobado en 2003; y la primera gliciliciclina (tigeciclina).<sup>12</sup> En 2009 fue aprobado un nuevo glicopéptido, la telavancina. También ha sido aprobado por la FDA, en 2010, el primer beta-lactámico activo frente cepas SAMR, la ceftarolina. Otros antimicrobianos activos frente a cepas SAMR se encuentran en estudio, entre ellas los beta-lactámicos oritavancina y dalbavancina y una nueva diaminopirimidina, la iclaprima.<sup>13-14</sup>

SAMR hospitalario (SAMR.hosp) tiene factores de riesgo conocidos para su adquisición, que incluyen la hospitalización prolongada, ingresos en unidades cerradas, cirugía recientes, permanencia en asilos u hospitales psiquiátricos, diálisis y dispositivos vasculares.

Algunas recomendaciones del CDC para prevenir la contaminación y/o infección por SAMR.hosp son:

- ▲ Lavado de manos frecuente.
- ▲ Inserción y retirada de las sondas y catéteres intravenosos en condiciones estériles.
- ▲ Aplicar los procedimientos de aislamiento del hospital relacionados con batas, guantes y máscaras según lo normado.

Es importante para la prevención conocer que este germen puede sobrevivir de horas a meses en determinadas superficies e instrumentos, dependiendo de su temperatura, humedad y el tipo de superficie (presencia de poros, nutrientes, etc), de ahí la importancia de la desinfección de los mismos.

En 1982, se describe por primera vez, en Detroit, un brote de cepas SAMR de origen comunitario (SAMR.com) en consumidores de drogas endovenosas, así como tres casos de niños en Dakota, confirmados por el CDC.

Durante la década del 90 se reportaron numerosos brotes de SAMR.com sin relación con centros de salud, los primeros fueron observados en poblaciones maoríes del Pacífico sur, luego fueron descritos simultáneamente en Europa y Sur América. El primer reporte suramericano lo realizó Galiana y col., en 2003, en Uruguay, y, posteriormente, Ribeiro y col., en Brasil (2005), y Casellas y col., en Argentina (2007).<sup>15</sup>

Las cepas de SAMR.com son distintas a las de SAMR.hosp en términos de características moleculares, genéticas, epidemiológicas, así como en lo concerniente a manifestaciones clínicas y resistencia antibiótica. En dichas cepas se aislaron genes (agr) de una exotoxina, la leucocidina de panton valentine (pvl), descubierta hace más de 110 años, en 1894, por van der Velde, y distinguida de otras hemolisinas, en 1932, en Londres, por Pantón y Valentine, la cual tiene alto poder dermonecrótico y una potente actividad capaz de destruir los leucocitos y provocar severa necrosis pulmonar. Estas cepas afectan fundamentalmente a niños, adolescentes y en quienes tienen actividades que implican contacto físico frecuente (deportistas, cuarteles, cárceles, círculos infantiles, etc) los cuales después de lesiones infectadas de piel y partes blandas pueden complicarse con afecciones respiratorias graves las que pueden conducir a la muerte en 48 horas, reportándose índices de mortalidad en dichos casos hasta de 35%. Se consideran más virulentas e invasivas que las cepas hospitalarias.<sup>16</sup> Existen varios clones de SAMR.com, como USA300, USA100, con alta transmisibilidad de persona a persona: familia, círculos infantiles, cárceles, contacto físico, mujeres posparto, neonatos ingresados.

La infección por estas cepas es un problema grave en niños y adolescentes ya que son más virulentas y más invasivas, además crecen más rápido que las SAMR.hosp. Produciendo infecciones dermatológicas tales como; forúnculos, abscesos, foliculitis, impétigo y celulitis; la mayoría se localiza en extremidades superiores o inferiores, incluso osteomielitis, artritis, bursitis, sinusitis, celulitis de

órbita, linfadenitis, conjuntivitis, otitis media o externa, endocarditis, infección del tracto urinario, colecistitis y gastroenteritis aguda.

En las cepas SAMR.com el gen *mecA* se ubican en los alelos IV-V de la isla cromosómica (SCC*mec*), lo que también le confiera resistencia a todos los beta-lactámicos. Sin embargo, su tamaño no les permite portar otros genes de resistencia contra otras familias de antimicrobianos, lo que deja un margen terapéutico que incluye a la clindamicina, la minociclina, la doxiciclina, sulfametoxazol/trimetoprima, rifampicina y levofloxacino. Estos antimicrobianos pueden ser utilizados en la sepsis ligeras y moderadas. Para los casos de sepsis graves,<sup>17</sup> se recomienda el uso de vancomicina y otras opciones (teicoplanina, daptomicina, tigeciclina, linezolid, quinupristina/dalfopristina). No obstante, debe considerarse que la mayoría de las infecciones de pacientes comunitarios, específicamente las de piel y partes blandas, siguen siendo debidas a *S. aureus* meticilinosensibles (SAMS) y por lo tanto los antimicrobianos empíricos de elección son las cefalosporinas de primera generación; cefazolina, cefalexina (los más potentes antiestafilocócicos, seguidos de cefuroxima y cefepima), no debiendo utilizarse las aminopenicilas (ampicilina, amoxicilina) que son inactivadas por las penicilinasas. Es muy importante realizar incisión, drenaje y cultivo de las lesiones de piel. En menos de 5% de los casos, las infecciones por SAMR.com pueden evolucionar hacia sepsis severas que requieren pronta intervención.

En 2005, el CDC definió la infección por SAMR.com como la identificación de SAMR en un paciente con signos y síntomas de infección, en el ámbito ambulatorio o en el transcurso de las primeras 48 horas después de ser internado, sin antecedente de infección o colonización por SAMR y sin historia de hospitalización en el año anterior. Sin existir antecedentes de diálisis, cirugía, catéteres fijos o dispositivos médicos colocados a través de la piel.<sup>17</sup>

Los factores de riesgo de infección por SAMR comunitario incluyen.<sup>18</sup>

- ▲ Niño y adulto joven.
- ▲ Participación en deportes de contacto.
- ▲ Compartir toallas o equipamiento atlético.
- ▲ Sistema inmunológico debilitado, como las personas con VIH/sida.
- ▲ Vivir en condiciones de hacinamiento o antihigiénicas, como en las cárceles.

*S. aureus* es un patógeno oportunista que coloniza más pacientes de los que infecta, casi un tercio de los habitantes del planeta están colonizados, muchos de ellos, entre 2 y 53 millones, portadores de cepas SAMR. La colonización por este germen es más frecuente en nariz, faringe, axila, periné y recto, relacionándose con sepsis a repetición a distintos niveles, fundamentalmente de piel y partes blandas, por esto y por el riesgo de sepsis postquirúrgica, es que se recomienda la descolonización. Cuando se detecta SAMR en alguno de estos sitios se impone la descolonización. La mupirocina, povidona iodada, clorhexidina-gluconato 4% o triclosán son los compuestos que han demostrado ser efectivos. La descolonización nasal y faríngea se recomienda realizarla utilizando mupirocina en crema, durante cinco días (la faríngea con hisopado nasal profundo) las cepas resistente a este antimicrobiano tópico deben ser tratadas con retapamulina.<sup>19-21</sup>

La sepsis por cepas SAMR es un importante problema clínico y de salud pública mundial, debido a que las opciones de tratamiento son reducidas, existe una inminente resistencia a la vancomicina, un elevado número de fracasos terapéuticos e incertidumbre de cómo prevenir y controlar esta epidemia mundial.

El control de SAMR solo puede ser exitoso si se instauran medidas y políticas estrictas en estadíos tempranos de la diseminación del germen. Muchos países que no instauraron medidas rigurosas, ahora presentan SAMR hiperendémico.<sup>22</sup> Los estudios de prevalencia de SAMR y GISA en nuestro país son escasos y no todos han sido objeto de publicación, por lo que hasta hoy no resulta posible ofrecer estos datos. No obstante los resultados de estudios realizados en distintas instituciones del país reflejan dos cosas; altos índices de SAMR y ausencia de cepas SAVR. El hecho de que nuestras cepas SAMR se mantengan con marcada susceptibilidad a vancomicina nos obliga a hacer cada día un uso más adecuado de este antibiótico.

La envergadura de la sepsis provocada por las cepas SARM, tanto hospitalarias como comunitarias y el desconocimiento de nuestra realidad epidemiológica frente a las mismas nos motiva a revisar este tema, con el objetivo de que nuestros médicos lo tengan presente.

## CONCLUSIONES

El aumento progresivo de las cepas SAMR, tanto hospitalarias como comunitarias, constituyen un problema sanitario mundial. La actualización en esta temática es imprescindible para lograr un diagnóstico, tratamiento y control adecuado de la sepsis provocada por dichas cepas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tenover F, et al. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):327-332.
2. Casellas JM. CA-MRSA: Qué son? Cómo diagnosticarlos? Cómo tratar sus infecciones? *Gaceta Infect y Microb Clin*. 2008;2(2):1-4.
3. Stroube R. CA-MRSA: How should we respond to outbreaks? *Medscape Infectious Diseases* 2008. Posted 11/05/2008.
4. Torres C. Lectura interpretada de antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2002;20(7):35684-64.
5. Mourelo Fariña M, Álvarez Rocha L. Tratamiento antibiótico de la infección grave por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Electrón Med Intens*. 2004;4: 8.
6. Famiglietti A, Quinteros M, Predari SC, Corso A, Lopardo H, Casellas JM, Bantar C, Couto E, Galas M, Goldberg M, Gutkind G, Kovensky PJ, Marín M, Nicola F, Pasterán F, Radice M, Soloaga R. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en cocos gram-positivos. *Rev Argent Microbiol*. 2003;35(1):29-40.
7. Garrignes B. Synercid emergemg prescription program. The french experience. *Presse Med*. 2002;31(7):297-301.
8. Harrison CJ. Quinuprisitn-dalfopristin. *Semin Pediatric Infect Dis*. 2001;12(3): 200-10.
9. Awent PW. Linezolid: Its role in the treatment of grampositive drug resistant bacterial intections. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):663-70.
10. Azanza JR, Barberan J, Garcia Rguez JA, y col. Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones nosocomiales producidas por microorganismos grampositivos. *Rev Esp Quimioter*. 2004;17(3):271-88.
11. Hair PI, Keam SJ. Daptomycin: A Review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteriemia. *Drugs*. 2007;67(10):1483-1512.
12. Gobernador M. Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: la tigeciclina. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19(3):209-19.
13. Shawn D, Anderson, Gums JG. Ceftobiprole: an extended-spectrum anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Ann Pharmacother*. 2008;42(6):806-816.
14. Casellas JM. Cefalosporinas activas sobre SAMR. *Gaceta Infect y Microb Clin*. 2009;3(1):12-21.
15. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Santos RN, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AM. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1985-8.
16. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying panton-valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(8):978-984.
17. Maltezou H, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(2):87-96.
18. Zeller JL, Alison E, Burke MA. Infecciones por MRSA. *JAMA*. 2007;298(15):1763-1771.
19. Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J Antimicrobial Chemother*. 2009;64:9-15.
20. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*. 2008;197(9):1226-1234.
21. Casellas JM. Retapamulina. *Gaceta Infectol Microbiol Clin*. 2009;3(1):12-22.
22. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagöz S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2005;10:653-663.

Correspondencia:  
moisesm@infomed.sld.cu

Recibido: 20-02-2012.  
Aceptado: 29-02-2012