

Resistencia a β -lactámico por *Staphylococcus aureus*.

Resistance to β -lactam by *Staphylococcus aureus*.

Trabajo de Fin de Grado
XIOMARA FUENTES BAUTE
Tutorizado por Laila Moujir Moujir
Biología. Julio 2018

INDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
3.1 Características generales.	5
3.2 Patogénesis y factores de virulencia.	6
3.3. Síndromes.....	9
3.4 Antibióticos betalactámicos.....	9
3.4.1. Estructura y clasificación.....	10
3.4.2. Mecanismo de acción	15
3.4.3. Mecanismo de resistencia	16
3.4.3.1 Resistencia a betalactámicos	17
3.5. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA).	20
3.6. Epidemiología de las cepas SARM.	22
4. CONCLUSIONES.....	25
5. BIBLIOGRAFIA.....	27

RESUMEN

Staphylococcus aureus es un microorganismo que posee características particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos. En los humanos causa una amplia variedad de infecciones, que afectan a la piel y mucosas, infecciones respiratorias, osteoarticulares, bacteriemias y endocarditis, así como infecciones por técnicas invasivas. El principal impacto de este microorganismo se debe a las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM), que tradicionalmente se encontraban limitadas al ámbito hospitalario (SARM-HA), produciendo infecciones nosocomiales a nivel mundial. Sin embargo, en años recientes las cepas SARM han aparecido en la comunidad (SARM-CO), provocando problemas en muchos países. La prevalencia de estas cepas en la comunidad se ha incrementado sustancialmente convirtiéndose en uno de los patógenos nosocomiales de mayor trascendencia. El mecanismo de resistencia a meticilina es intrínseco de SARM y está asociado a la transcripción del gen cromosómico *mecA*, que genera una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP2a) con muy baja afinidad por los β -lactámicos. Los SARM tienen particular importancia, ya que suelen ser resistentes no solo a los betalactámicos sino también a macrólidos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Incluso están apareciendo resistencias a la vancomicina y lenezolida por lo que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad.

Palabras Claves: *Staphylococcus aureus*, antibióticos β -lactámicos, resistencia.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a microorganism that has particular characteristics of virulence and resistance to antibiotics. In humans, it causes a wide variety of infections, affecting the skin and mucous membranes, respiratory infections, osteoarticular, bacterial and endocarditis, as well as infections by invasive techniques. The main impact of this microorganism is due to the strains of *S. aureus* resistant to methicillin (MRSA), which were traditionally limited to the hospital setting (MRSA-HA), producing nosocomial infections worldwide. However, in recent years MRSA strains have appeared in the community (MRSA-CO), causing problems in many countries. The prevalence of these strains in the community has increased substantially, becoming one of the most important nosocomial pathogens. The mechanism of resistance to methicillin is intrinsic to MRSA and is associated with the transcription of the chromosomal *mecA* gene, which generates a new penicillin-binding protein (PBP2a) with very low affinity for β -lactams. MRSA have particular importance, since they are usually resistant not only to β -lactams but also to macrolides, fluoroquinolones and aminoglycosides. Resistance to vancomycin and linezolid is also emerging, which is associated with high morbidity and mortality.

Key words: *Staphylococcus aureus*, β -lactam antibiotics, resistance.

1. INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es un importante patógeno oportunista en el ambiente nosocomial y comunitario, que produce un amplio rango de infecciones que afectan a la piel y mucosas, infecciones respiratorias, osteoarticulares, bacteriemias y endocarditis, así como infecciones por técnicas invasivas.

También es causa de infecciones mediadas por toxinas que pueden afectar al aparato gastrointestinal, tras haber ingerido alimentos con la toxina termoestable; síndrome del Shock Tóxico (TSST), la cual se caracteriza por presentar una serie de síntomas entre los que destacan: fiebre alta, vómitos, diarreas, hipotensión, fallo renal, erupciones cutáneas e incluso la muerte y el Síndrome de la piel escaldada que se define como la descamación del epitelio de recién nacido y lactantes.¹

La variabilidad de *S. aureus*, la rápida respuesta adaptativa frente a cambios del medio, y su continua adquisición de determinantes de resistencia antibiótica, han hecho de éste un residente habitual del hábitat hospitalario, donde origina problemas de multiresistencia, ocasionalmente importantes.

Se han descrito, al menos, tres mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los antibióticos β -lactámicos, en muchas ocasiones relacionados entre sí; producción de betalactamasas, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Las penicilinas resistentes a las penicilinasas (oxacilina, meticilina, etc.) y las cefalosporinas, poseen una estructura molecular que las protege frente a la acción de las betalactamasas. Sin embargo, el género *Staphylococcus* ha desarrollado mecanismos más complejos de resistencia frente a este grupo de antimicrobianos.

S. aureus resistentes a meticilina (SARM) es una cepa resistente a todos los antibióticos β -lactámicos (incluyendo cefalosporinas y carbapenemes) y usualmente a aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina, tetraciclinas, sulfamidas, quinolonas y rifampicina. Aun así, muestra cierta sensibilidad a los glucopéptidos, esencialmente vancomicina, que han sido considerados tradicionalmente tratamiento de elección, aunque cada vez con mayor frecuencia se describen brotes SARM resistentes a vancomicina.²

Las cepas de SARM son una de las principales causas de infecciones hospitalarias y, en general, de infecciones asociadas con los cuidados sanitarios. Sin embargo, en los últimos

años, la epidemiología de SARM ha cambiado, detectándose brotes de SARM en la comunidad y cuyo origen no está relacionado con el hospital. Hasta entonces, las cepas de SARM detectadas en la comunidad correspondían a pacientes que seguían siendo colonizados por estos microorganismos y dados de alta, o bien personal hospitalario que lo transmitían a la comunidad. Estas cepas se asocian con infecciones que comienzan en la comunidad pero que presentan factores de riesgo hospitalario. Las cepas denominadas SARM comunitario (SARM-CO), han sido descritas por técnicas moleculares como verdaderamente comunitarias, y que producen infecciones en pacientes que no presentan los factores de riesgos establecidos para la infección por SARM, es decir no existe historial clínico de infección previa o colonización por SARM; no han sido hospitalizados en el año previo al aislamiento ni han recibido asistencia en centros sociosanitarios ni de diálisis; no han sido sometidos a cateterismo permanente o cirugía y no son familiares de trabajadores sanitarios.³

Las SARM-CO difieren de las hospitalarias en el espectro de la enfermedad y en la epidemiología. Tienen un reservorio fuera del hospital y se relacionan principalmente con infecciones de piel y partes blandas, especialmente forúnculos y abscesos. Su virulencia puede estar relacionada con su capacidad de producir toxinas, como la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), que es traducida por los genes *lukS-PV* y *lukF-PV*, que tiene una capacidad única para destruir a los leucocitos, lo que resulta en la evasión bacteriana de la función bactericida de los mismos. Aunque inicialmente asociada con infecciones de la piel, recientemente se ha demostrado que la toxina PVL juega un papel esencial en la patogénesis de las infecciones invasoras, tales como neumonía necrosante, artritis y osteomielitis.⁴ Otras diferencias entre las cepas SARM hospitalarias (SARM-HA) y SARM-CO, son que las primeras presentan los genes *SCCmec* tipos I-III y tienden a ser multirresistente, mientras que las cepas de SARM-CO son portadoras de los genes *SCCmec* IV y V y tienden a ser susceptible a un amplio espectro de antibióticos no betalactámicos, como clindamicina trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas.

2. OBJETIVOS

Actualmente las cepas de SARM son reconocidas como uno de los más importantes patógenos causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo; el surgimiento y la diseminación de cepas cada vez más virulentas y multirresistentes, no ha llevado a realizar en una revisión del tema. Por ello, los objetivos, de este Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- Profundizar en el conocimiento de *S. aureus* y sus factores de virulencia.
- Describir los antibióticos betaláctámicos y los mecanismos por los cuales *S. aureus* se hace resistentes a ellos.
- Revisar los avances en la epidemiología de SARM.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Características generales.

Staphylococcus aureus conocido como “estafilococo áureo”, o comúnmente estafilococo dorado, proviene del griego *staphylé*, que significa racimo y *coccus*, que significa uva; y del latín *aureus* que significa dorado.

Fue descubierto por el Dr. Alexander Ogston en 1880, y desde entonces ha sido reconocido como un microorganismo versátil en todo el mundo. El género *Staphylococcus* (familia Staphylococcaceae) contienen 36 especies,⁵ de las cuales 16 de ellas se localizan en humanos, formando parte de la piel y las membranas mucosas, siendo las fosas nasales el lugar predominante de la colonización. Se estima que un 20-30% de la población mundial es portadora de *S. aureus* de forma permanente, mientras que un 50-60% es colonizada temporalmente, actuando como portadora solo en el momento de la colonización; el 20% restante nunca llega a colonizarse,⁶ debido según Zipperer, *et al*⁷ a que sus fosas nasales son colonizadas por *S. lugdunensis*. habitante habitual de la nariz, y que produce lugdunina, un antibiótico tiazolidínico, que impide la colonización por *S. aureus* en las fosas nasales.

S. aureus es un coco Gram positivo, aerobio facultativo, no esporulado, inmóvil y catalasa y coagulasa positiva. Posee un diámetro en torno a 0,5 - 1 μm , que se divide en tres planos para la formación de grupos celulares irregulares semejantes a racimos de uvas, que son característicos en extensiones procedentes de cultivos en medios sólidos, mientras que en

otros cultivos son frecuentes las formas de diplococos y cadenas cortas. Se desarrolla rápidamente en todos los medios, y fermenta el manitol, pero no produce gas. Los estafilococos crecen bien en rangos de pH de 4.8 a 9.4 y a temperaturas de 25 a 43 °C. El color amarillo clásico de las colonias de *S. aureus* se debe a la producción de carotenoides; sin embargo, se presentan frecuentemente variantes no pigmentadas en muchas cepas.⁸

3.2 Patogénesis y factores de virulencia.

La elevada virulencia de *S. aureus* fue notificada en 1941 tras la mortalidad del 82% de pacientes de un hospital de la ciudad de Boston asociada a bacteriemias producidas por este microorganismo.³

S. aureus produce una gran variedad de proteínas que contribuyen a su capacidad para colonizar y causar enfermedades en el ser humano. Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Dentro de estas hay cuatro hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasa y colagenasa. La función principal de estas proteínas puede ser la de ayudar a degradar los tejidos locales del huésped para convertirlos en nutrientes para las bacterias. Algunas cepas producen proteínas adicionales como la toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), las enterotoxinas estafilocócicas (SE), las toxinas exfoliativas (ETA y ETB) y la leucocidina.⁹

En la Tabla 1 se muestra una clasificación de los factores de virulencia de *S. aureus* teniendo en cuenta si forman parte estructural de la bacteria o si son enzimas o toxinas, y su relación con los mecanismos de patogenicidad.¹⁰

Los factores de virulencia, están implicados en las siguientes etapas del proceso infeccioso:

- 1.- La adherencia y posterior colonización de las células del huésped a través de las proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina, colágeno y coagulasa.
- 2.- Invasión del tejido subcutáneo o submucoso, tras atravesar la barrera cutáneo-mucosa y posterior diseminación. Están involucrados la toxina α , hemolisinas β , γ y δ .
- 3.- Evasión del sistema inmune Está involucrados en la evasión de las defensas del huésped, como las enterotoxinas estafilocócicas; TSST-1, leucocidina de Panton-Valentine (PVL), proteína A, lipasas, y polisacáridos capsulares.¹¹

Tabla 1. Factores de virulencia de *S. aureus* relacionados en la patogenesis.^{9,11}

Estructurales	Enzimas	Toxinas
Peptidoglicano: Proporciona estabilidad osmótica y estimula la producción de pirógenos endógenos.	Catalasa: Cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno.	Toxinas de actuación sobre las membranas: Toxina α (Hemolisina α), β , γ , δ y leucocidinas Mecanismo poro-perforador sobre las membranas de leucocitos, eritrocitos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos.
Proteína A: Altera función ciliar, estimula la respuesta inflamatoria, media en el daño tisular con producción de radicales tóxicos con oxígeno.	Hialuronidasa: Hidroliza los ácidos hialurónicos en el tejido conectivo, facilitando la diseminación de los estafilococos en los tejidos.	Enterotoxinas estafilocócicas: A-E, G-J: Super antígenos (estimula la proliferación de células T y la liberación de citosinas): estimula la liberación de mediadores químicos en los mastocitos, aumentando el peristaltismo
Factores de adhesión	Lipasas: Hidroliza los lípidos.	Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST): Super antígenos (estimulan la proliferación de células T y la liberación de citosinas); produce extravasación o la destrucción de las células endoteliales.
Ácidos teioicos. Regula la concentración catiónica de la membrana celular.	Coagulasa: Convierte el fibrinógeno en fibrina	Toxinas exfoliativas (ETA y ETB): Proteasas, que rompen los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis
Polisacáridos estructurales	Nucleasas: Hidroliza el ADN.	Leucocidina de Panton-Valentine (PVL): Formación de poros.
Cápsula: Es una adhesina. Además, impide la quimiotaxis y la fagocitosis, inhibe la proliferación de células mononucleares.	Proteasas: Son enzimas implicadas en la rotura de los enlaces peptídicos en proteínas.	
	Estafiloquinasa	

Toxina α o hemolisina α , es la citotoxina de mayor importancia. Es un polipéptido que producen la mayoría de *S. aureus*. Se integra en la membrana de las células diana formando poros que permiten la entrada y salida de iones y diversas moléculas pequeñas, lo que lleva al desequilibrio osmótico y la lisis celular.¹¹ Otra serie de efectos incluyen la activación de endonucleasas, exocitosis de plaquetas, liberación de citosinas, mediadores inflamatorios y la producción de tromboxano y prostaciclina que activan los mecanismos de vasoconstricción. Además, al romper la integridad celular aumenta la permeabilidad vascular.

El efecto final edema pulmonar o enfermedades que conlleven una dificultad respiratoria. Además, la toxina α es neurotóxica y necrótica.⁹

La Hemolisina β es termolábil, es decir, es sensible al calor. También es producida por la mayoría de *S. aureus*. La unión de esta toxina y la alfa-toxina provocan la destrucción celular. Posee actividad de fosfolipasa C, la cual es necesaria para la esfingomielina.^{9, 11}

Hemolisina γ posee actividad hemolítica, por tanto, es autosuficiente para hidrolizar eritrocitos y otras células. Poseen 2 componentes, S y F. El componente S se define como una proteína de elución lenta compuesta por tres tipos: HlgA, HlgB y HlgC. Por otra parte, el componente denominado F es descrito, en contraposición con el componente S, como una proteína de elución rápida. Está formado por dos tipos denominados: HlgB y LuKF-PV.¹¹

El 97% de las cepas de *S. aureus* produce hemolisina δ . Es capaz de hidrolizar eritrocitos y otras células, así como estructuras subcelulares rodeadas por membrana como esferoplastos y protoplastos. Tiene actividad dermonecrotica y puede ser letal en animales de laboratorio a concentraciones elevadas. Se ha propuesto que la hemolisina δ actúa como un surfactante disgregando la membrana celular.⁹

Por otra parte, las toxinas exfoliativas son proteasas que pueden ser de dos tipos: ETA y ETB. El tipo ETA se define como una proteína termoestable, mientras que el tipo ETB es una proteína termolábil. Ambos tipos de toxinas se caracterizan por producir una enfermedad denominada Síndrome de la piel escaldada (SPEE).¹¹

La leucocidina de Panton- Valentine (PVL), es una proteína que ejerce su función en la membrana plasmática de leucocitos. Forma poros y aumenta la permeabilidad a los cationes y produce inestabilidad osmótica. La lisis celular lleva a la liberación de mediadores implicados en procesos inflamatorios produciendo una respuesta inflamatoria de elevada gravedad.⁹ Su presencia está asociada con un incremento en la virulencia de ciertas cepas de *S. aureus*. La PVL está presente en cerca del 5% de las cepas de SARM-HA y en prácticamente en todas las cepas SARM-CO.¹¹

Coagulasa: es la enzima encargada de catalizar la conversión de fibrinógeno en fibrina provocando el depósito de este microorganismo. Por otra parte, la coagulasa existe en dos formas, la forma libre y la forma unida. La coagulasa se utiliza como marcador de la virulencia y mediante la realización de esta prueba nos permite diferenciar *S. aureus* de otras especies estafilocócicas. *S. aureus* es la única coagulasa positiva, por tanto, el resto de

especies son coagulasa negativas. La importancia de esto radica en que la coagulasa es la enzima responsable de la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso, la cual es capaz de localizar el punto de infección y, por ende, protege a la bacteria de que se produzca la fagocitosis.^{9, 11}

Las enterotoxinas estafilocócicas, forman parte del grupo de toxinas conocidas como superantígenos toxina pirogénicos (PTSAGs), ya que tienen actividad biológica de pirogenicidad y superantigenicidad.

Las enterotoxinas y TSST-1, se unen a las moléculas de histocompatibilidad de clase II de los macrófagos, que a su vez interactúan con los receptores de las células T, dando lugar a la proliferación de las células T y a la liberación de citosinas.

3.3. Síndromes.

Debido a su amplia versatilidad, esta bacteria es capaz de causar una amplia variedad de enfermedades que van desde infecciones menores de la piel a infecciones invasoras serias como bacteriemia, infecciones del sistema nervioso central, osteomielitis, infecciones del tracto respiratorio e infecciones del tracto urinario.

S. aureus posee la capacidad de producir infecciones de dos maneras diferentes, bien de forma directa por invasión o bien a través de los efectos de las toxinas (Tabla 2).¹² Las bacteriemias asociadas a *S. aureus*, pueden tener como origen diversos focos como son infecciones vasculares relacionadas con catéteres, del tracto urinario y pleuropulmonares. Aunque en un 25% se desconoce cuál es el origen de la bacteriemia.¹

3.4 Antibióticos betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos. Se trata de antibióticos de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución y escasa toxicidad.

Ahora casi a punto de cumplirse los 80 años de su descubrimiento, siguen siendo los más utilizados en la práctica clínica, aunque el aumento incesante de las resistencias y de los avances en el conocimiento de sus mecanismos moleculares, ha condicionado en parte su uso.^{13,14}

Tabla 2. Infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*.

Invasión directa	Infección/es
Superficial	Piodermas e infección en la piel, así como la formación de forúnculos o aparición de celulitis.
Profunda	Produce artritis séptica, osteomielitis y piomielitis.
Diseminación por vía sanguínea	Infección/es
Bacteriemia con o sin shock	Provoca un fallo multiorgánico.
Abscesos metastásicos	Formación de abscesos en múltiples órganos vitales. Por ejemplo: en el corazón, en el pulmón o el hígado, entre otros.
Enfermedades mediadas por toxinas	Infección/es
Síndrome de la piel escaldada	Descamación del epitelio de recién nacidos y niños pequeños.
Intoxicación alimentaria	Produce vómitos, diarrea, cólicos.
Síndrome del Shock Tóxico	Puede tener efectos de gravedad media como fiebre, hipotensión, fallo renal.

3.4.1. Estructura y clasificación.

Se caracterizan por la presencia de un anillo betalactámico, el cual define químicamente a la familia de antibióticos betalactámicos. Se designa la palabra betalactámico a un heterociclo de cuatro átomos que posee un oxígeno en posición β en relación con el nitrógeno de la lactama (Figura 1). El anillo betalactámico define el mecanismo de acción y el principal mecanismo de resistencia. Pese a esto, para que el betalactámico esté activo, es necesario que esté adherido a otros radicales. La unión de diferentes cadenas lineales junto con las propias cadenas de este esqueleto formado por los dos anillos da lugar a los diversos grupos de antibióticos betalactámicos existentes, los cuales son: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de betalactamasas (Tabla 3).¹⁴

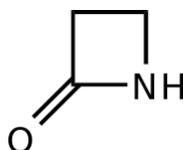


Figura 1. Estructura de antibiótico betalactámico.

✓ **Penicilinas.**

Se definen como un grupo de β -lactámicos que derivan del ácido 6-aminopenicilánico. El descubrimiento de la penicilina se le atribuye a Alexander Fleming, el cual en 1928 realizó un cultivo bacteriano de *S. aureus* y observó que este microorganismo era inhibido como consecuencia de la presencia de un hongo denominado *Penicillium notatum*. Florey y cols en 1941 habían conseguido cantidad suficiente de penicilina para su aplicación.¹⁴

Posteriormente, se obtuvieron otras sustancias a partir de la fermentación industrial de *P. chrysogenum*, dando lugar después de muchas investigaciones y modificaciones químicas a la primera penicilina semisintética denominada **meticilina** (1960) y activa frente a *S. aureus* productor de betalactamasas.¹⁵

La estructura básica de las penicilinas consta de la unión de un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina dando lugar al ácido 6-aminopenicilánico. Además, poseen una cadena lateral, la cual puede ser diferente de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la responsable de sus propiedades.¹⁶

A este grupo de betalactámicos pertenecen:

- ✓ Penamas o penicilinas propiamente dichas
- ✓ Penemas
- ✓ Carbapenemas
- ✓ Clavamas

Por su espectro de actividad se clasifican en:¹⁵

Grupo 1: *penicilinas naturales*. Se empezó a comercializar en la década de 1940. A este grupo pertenece la penicilina G. La mayoría de las cepas de *S. aureus* son productoras de betalactamasas y, por ello, son resistentes a la penicilina G.¹⁷

Grupo 2: *orales-ácido resistente*. Incluye penicilina V, obtenida a partir de *P. chrysogenum*, y tras la adición de ácido fenoxiacético como precursor.

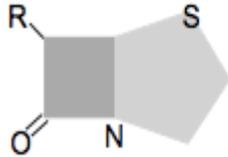
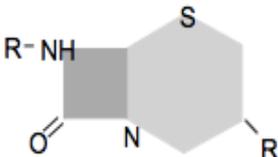
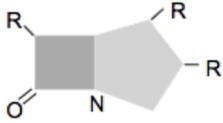
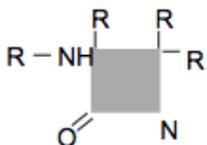
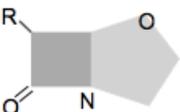
Grupo 3: *antiestafilocócicas*. Estables a β -lactamasas estafilocócicas y, por ende, son activas frente a estafilococos productores de penicilinas. A este grupo corresponde la metilina,

Grupo 4: *amplio espectro*. Este grupo está constituido por las aminopenicilinas y las amidinopenicilinas. Por su parte, las aminopenicilinas son sensibles a betalactamasas y un ejemplo es la denominada amoxicilina.

Grupo 5: constituido por las *penicilinas antipseudomónicas*.

Grupo 6: incluyen *penicilinas resistentes a betalactamasas* de Gram-negativos. La temociclina.

Tabla 3. Clasificación de los antibióticos betalactámicos.

Grupo	Tipos	Estructura
<p>Penicilinas Sensibles a las betalactamasas Espectro reducido</p> <p>Activas frente a enterobacterias Activas frente a enterobacterias y Pseudomonas.</p> <p>Resistentes a las β-Lactamasas Antiestafilocócicas</p> <p>Combinadas con inhibidores de las betalactamasas.</p>	<p>Bencilpenicilina (penicilina G)</p> <p>Ampicilina Ureidopenicilinas: piperacilina, azlocilina, mezlocilina; Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina</p> <p>Cloxacilina, meticilina, nafcilina</p> <p>Amoxicilina con ácido clavulánico, piperacilina con tazobactam, ampicilina con sulbactam, ticarcilina con ác. clavulánico.</p>	
<p>Cefalosporinas <u>Primera generación</u></p> <p><u>Segunda generación</u> Activas frente a Haemophilus</p> <p>Activas frente a Bacteroides</p> <p><u>Tercera generación</u></p> <p>Espectro ampliado</p> <p>Espectro ampliado y antipseudomonas</p>	<p>Cefazolina, cefalotina, cefradina</p> <p>Cefuroxima, cefonicida, cefamandol ceforanida Cefoxitina, cefotetán, cefmetazol, cefminox</p> <p>Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima Ceftacidima, cefepima, cefoperazona</p>	
<p>Carbapenémicos</p>	<p>Imipenem con cilastatina, meropenem, ertapenem</p>	
<p>Monobactámicos</p>	<p>Aztreonam</p>	
<p>Ácido clavulánico</p>		

✓ **Cefalosporinas.**

El científico italiano Giuseppe Brotsu fue el responsable del primer aislamiento de este tipo de antibiótico betalactámico de cepas de *Acremonium chrysogenum* en el año 1948.¹⁷ Los compuestos antimicrobianos producidos por este hongo son: cefalosporina P, activa frente Gram-positivos; cefalosporina N y cefalosporina C activas frente a Gram-positivos y n Gram-negativos.

Las cefalosporinas son fármacos muy similares a las penicilinas, cuya estructura está compuesta por la unión de un anillo betalactámico y un anillo dihidrotiazina (a diferencia del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas).¹⁶ Por otra parte, las bacterias pueden adquirir resistencia a las cefalosporinas a través de diversas acciones, entre las que se encuentran: la alteración de la estructura de las porinas, evitar su acumulación en el interior, hidrolizar el anillo betalactámico, modificar la afinidad de las PBP por el betalactámico o sintetizar las PBP de baja afinidad por los betalactámicos.

Las cefalosporinas se clasifican en grupos denominados “generaciones”.¹⁷

Cefalosporinas de primera generación: presentan buena actividad frente a cocos Gram-positivos (excepto enterococo), SASM (*S. aureus* sensibles a meticilina) y actividad limitada frente a bacilos Gram-negativos. No obstante, poseen escasa actividad frente cepas SARM. Esta generación agrupa a diversos grupos de fármacos: cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefradina y cefalexina. Por su parte, la cefalotina es el único fármaco que actualmente posee uso en clínica.

Cefalosporinas de segunda generación: estas cefalosporinas se describen como moléculas con elevada resistencia a las betalactamasas, A este grupo pertenece una gran variedad de fármacos como son: el cefaclor, cefamandol, cefuroxima, cefprozil, loracabef o ceforanida.

Cefalosporinas de tercera generación: presentan un aumento notable en la actividad y resistencia al hidrólisis por la mayor parte de las betalactamasas. Poseen mayor eficacia frente a cocos Gram-positivos a excepto de *S. aureus* y a bacilos Gram-negativos que los fármacos pertenecientes a las cefalosporinas de primera y segunda generación. Los fármacos que están incluidos en esta generación son: cefotaxima, ceftazidima, cefixima y cefdinir, entre otros. Además, todas ellas carecen de actividad frente a SARM y su resistencia a betalactamasas hace que sus CMI sean iguales para *S. aureus* resistentes y sensibles a la penicilina.

Cefalosporinas de cuarta generación: son cefalosporinas cuya actividad mejora notablemente frente a estafilococos sensibles a meticilina, neumococos, y muestran cierto grado de actividad frente a enterococos.

✓ **Carbapenemas.**

Estos son antibióticos de amplio espectro y actividad. Se caracterizan por poseer gran afinidad por las PBP y gran estabilidad frente a las betalactamasas. Los carbapenemas fueron descubiertos a partir del microorganismo llamado *Streptomyces cattleya*. Respecto a su espectro antimicrobiano, son activos frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, aerobias y anaerobias facultativas. Sin embargo, las cepas de *Staphylococcus* resistentes a meticilina (SARM) lo son también a los carbapenemas.

La acción de los carbapenemas se facilita porque presentan estabilidad frente a un gran número de betalactamasas, tanto en microorganismos Gram-positivos como en Gram-negativos. Pese a esto, cabe reseñar que existen bacterias capaces de hidrolizarlo. Este grupo de betalactámicos puede presentar resistencia por las alteraciones en la permeabilidad, un flujo activo y la inactivación enzimática por betalactamasas.¹⁵

✓ **Monobactámicos.**

Son antibióticos estructuralmente relacionados con el grupo de los betalactámicos, pero que se diferencian en que solo poseen un anillo betalactámico.

Son fármacos desarrollados en el año 1980 por Sykes y cols, que, a diferencia de otros betalactámicos, han sido obtenidos a partir de bacterias en lugar de actinomicetos, en concreto de *Chromobacterium violaceum*

Actualmente, el único monobactámico disponible en clínica es el aztreonam. Tiene una excelente actividad frente a bacterias aerobias Gram-negativas. Su uso de forma continuada da lugar a un incremento de cepas resistente, al igual que sucede con la mayoría de los antibióticos. Por otra parte, es muy estable al hidrólisis por las betalactamasas bacterianas.

Su acción se manifiesta por un alargamiento de la célula debido a su unión a las PBP. Además, presentan cierta actividad frente a bacterias aerobias Gram-negativas, pero no presentan actividad en bacterias Gram-positivas y anaerobias.^{14,15}

✓ **Inhibidores de betalactamasas.**

Contituyen un grupo de betalactámicos con capacidad de inhibir determinadas enzimas betalactamasas. Existen tres inhibidores de betalactamasas usadas en el ámbito clínico. Todos ellos deben ser administrados a los pacientes combinados con otros tipos de antibióticos betalactámicos.¹⁴ Dentro de ellos, se incluyen:

- El clavulanato: es administrado en combinación con ampicilina, amoxicilina o ticarcilina.
- El sulbactam: este tipo se usa junto con la cefoperazona.
- El tazobactam: inhibidor usado en combinación con la piperacilina

3.4.2. Mecanismo de acción.

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos: inhibición la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana.^{14,15}

La pared celular tiene un componente primordial, el peptidoglicano, que está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos, que se unen para dar lugar a una malla. Los tetrapéptidos son pentapéptidos que han perdido su último aminoácido al unirse entre sí. Los betalactámicos inhiben esta unión o también denominada transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. Ante esta situación, la pared queda debilitada y puede llegar a su rotura debido a la presión que hay en el interior de la célula. También se produce la inhibición del crecimiento y de la división de la bacteria. Los componentes del peptidoglicano se sintetizan en el citoplasma y son transportados al espacio periplásmico, después se forman las cadenas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico pentapéptido. En esta situación existen unas proteínas con actividad enzimática denominadas transpeptidasas y carboxipeptidasas, que son las encargadas de actuar sobre los pentapéptidos. Estas son las proteínas fijadoras de penicilinas. La unión se realiza por los anillos de los distintos betalactámicos que poseen una estructura muy parecida a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina), de tal manera que los betalactámicos se unen de forma covalente al lugar activo de la transpeptidasa (Figura 2).

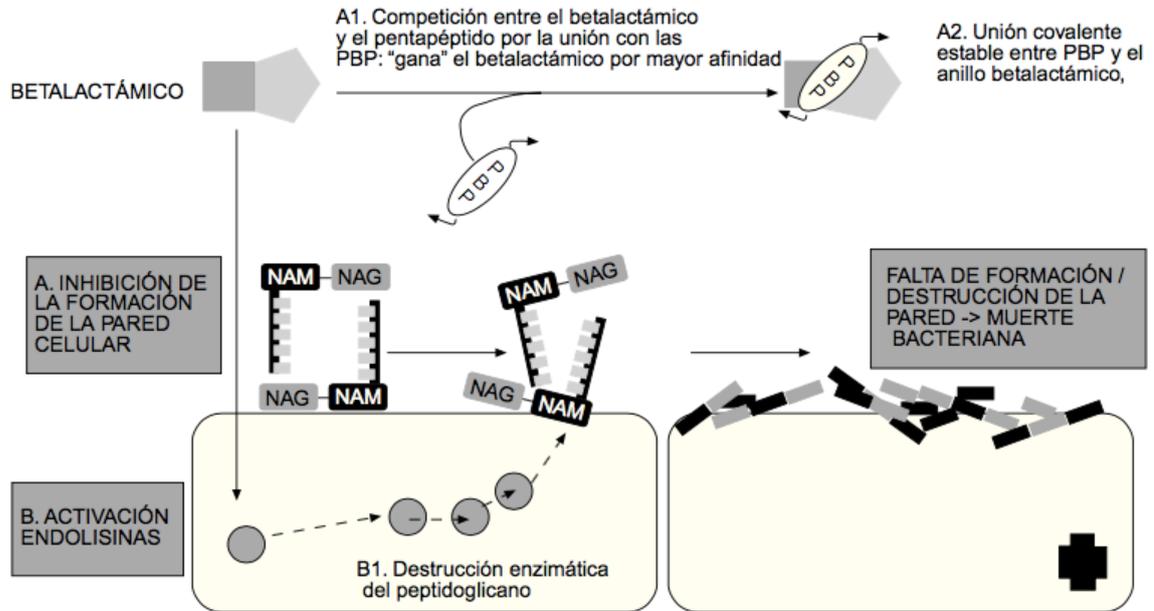


Figura 2. Mecanismo de acción de los betalactámicos.¹⁴

Los betalactámicos actúan, también, activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. Las cepas que carecen de autolisina (generalmente son cepas tolerantes a los betalactámicos) inhiben su crecimiento en presencia del antibiótico, pero no se destruyen completamente

Para actuar, los betalactámicos deben llegar a las PBP, lo cual es muy fácil en las bacterias grampositivas pero no en las gramnegativas, donde deben aprovechar la presencia de poros proteicos. La acción de los betalactámicos no es posible si la bacteria no se multiplica (momento en el que se sintetiza la pared celular), es por esto que para que los antibióticos betalactámicos puedan actuar necesitan que estos microorganismos estén en fase de crecimiento exponencial o logarítmico.^{13,15}

3.4.3. Mecanismo de resistencia.

La resistencia antibiótica es un fenómeno que se puede observar a diario en el tratamiento de enfermedades infecciosas, así como en estancias hospitalarias.

Entre los factores más importantes en la resistencia a los fármacos, está la presión selectiva de microorganismos, uso inadecuado y consecutivo de la dosis y la duración de los tratamientos. La resistencia de los microorganismos frente a fármacos recobra mayor importancia en la actualidad y tal resistencia puede ser de dos tipos:

1. Resistencia natural (intrínseca). Es una propiedad natural que define a cada familia, especie o grupo bacteriano. Un ejemplo es la resistencia que presentan las bacterias Gram-negativas frente a la vancomicina.

2. Resistencia adquirida. Es una condición variable, a diferencia de la resistencia natural. Este tipo de resistencia suele estar presente en una cepa de una determinada especie bacteriana y puede deberse a la existencia de mutaciones de los genes cromosómicos o a la adquisición de material genético externo. Un ejemplo es la resistencia que presentan determinadas cepas de estafilococos frente a la meticilina.^{15,18}

3.4.3.1 Resistencia a betalactámicos.

S. aureus, en 1950, poseía una sensibilidad a la penicilina superior al 80% pero al final de la década este porcentaje se convirtió en expresión de resistencia, debido a la elevada producción de betalactamasas.¹⁹

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los betalactámicos mediante varios mecanismos, que en ocasiones pueden ir asociados a otros mecanismos causantes de la resistencia a otras familias de antibióticos.²⁰

1. Producción de betalactamasas.

En la actualidad, este mecanismo constituye el principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos, especialmente en bacterias Gram-negativas.¹⁶ Las betalactamasas son enzimas cuyo objetivo es la hidrólisis del anillo betalactámico, dando lugar a la inactivación del antibiótico antes de que se produzca su unión con las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).

Fueron observadas por primera vez en el año 1940 por Abraham y Chain en una cepa de *Escherichia coli* y en 1944 se determinó la implicación de las betalactamasas en la resistencia a las penicilinas por *S. aureus*. Desde entonces la producción de las diversas betalactamasas ha sido detectada en diferentes especies bacterianas. Actualmente han sido descritas más de 190 β -lactamasas diferentes, llegando a convertirse en un verdadero problema a nivel mundial.^{21,22}

Su producción puede estar mediada por plásmidos o estar codificada por genes cromosómicos. En el primer caso, pueden ser transferibles y los inhibidores de las betalactamasas suelen inactivarlas; algunos ejemplos son las producidas por *S. aureus*

sensible a la meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, algunas enterobacterias y anaerobios, como *Bacteroides fragilis*. Las de origen cromosómico están presente en bacterias Gram negativas. Son a menudo inducibles (aumenta su producción tras la exposición a betalactámicos, especialmente cefalosporinas) y no son sustrato de los inhibidores de las betalactamasas.²³

Las clasificaciones más usadas son las propuestas por Ambler y por Bush-Jacoby-Medeiros. La clasificación de Ambler diferencia a las betalactamasas en cuatro clases de betalactamasas atendiendo a las secuencias de aminoácidos, de tal manera que las clases A, C y D son serinas y las de clase B corresponden a las metalobetalactamasas dependientes de zinc. Por otra parte, la clasificación propuesta por Bush-Jacoby-Medeiros, distingue a las betalactamasas basándose en el punto isoelectrico, el peso molecular, y la propiedad de ser inhibidas por EDTA o ácido clavulánico, de tal manera que se distinguen 4 grupos, quedando:

Grupo 1: formado por cefalosporinas. Este grupo presenta resistencia a los inhibidores de betalactamasa como el clavulonato y, se encuentra en los cromosomas principalmente.

Grupo 2: grupo compuesto por penicilinasas, cefalosporinasas y betalactamasas sensibles al ácido clavulánico.

Grupo 3: incluye a metaloenzimas, cefalosporinas y carbapenemas.

Grupo 4: grupo formado por cefalosporinas no inhibidas por el ácido clavulánico.

Para el caso en particular de los estafilococos, se produce una betalactamasa llamada penicilinasas y, por tanto, únicamente es capaz de hidrolizar penicilinas. En España, la producción de *S. aureus* resistentes a penicilina por penicilinasas es alrededor del 90% aunque cabe mencionar que este porcentaje es variable en función de las diferentes instituciones, así como de las diversas unidades de hospitalización. El 10% de las cepas restantes, no implicadas en dicha producción, tienen una CMI frente a la penicilina $\leq 0,06$ mg/L.^{24,25}

Las penicilinasas estafilocócicas son mayoritariamente inducibles y se excretan extracelularmente. Los genes que las codifican en general están localizados en plásmidos de pequeño tamaño que se pueden transferir de célula a célula por transducción. También se pueden localizar en plásmidos más grandes junto a los genes que codifican otros mecanismos de resistencia y se pueden transferir por conjugación, no solamente entre cepas de *S. aureus* sino también entre cepas de *S. aureus* y de otros ECN e incluso (aunque se ha descrito de forma esporádica) a microorganismos del género *Enterococcus*.

Las penicilinas estafilocócicas son betalactamasas de clase A y para su detección es necesario utilizar discos impregnados con nitrocefin, que da lugar a un producto con coloración naranja o roja, como consecuencia del hidrólisis producida en presencia de la betalactamasa. Cuando una prueba de betalactamasa resulta positiva indica que ofrece resistencia a las penicilinas. Además de esta prueba, también se puede realizar mediante la técnica de difusión con disco o por difusión en caldo o en agar. Para realizar la detección de cepas de *S. aureus* resistentes a penicilina es más adecuado usar un disco de penicilina para poder determinar la sensibilidad a todas las penicilinas lábiles como la ampicilina, amoxicilina, entre otras. Por tanto, las cepas estafilocócicas pueden ser resistentes a la penicilina, pero sensibles a oxacilina, dando lugar a la producción de penicilinas. Esto produce resistencia a todo tipo de penicilinas excepto a las denominadas penicilinas semisintéticas.³

2. Modificación de las PBP.

La unión del betalactámico a las PBP es un requisito imprescindible para provocar daño en la bacteria. Cambios en las PBP, que den lugar a una pérdida de afinidad de los betalactámicos por ellas, lleva que la bacteria se haga resistente, o que a una disminuya la actividad, de manera que son necesarias mayores concentraciones del antibiótico para ejercer su acción.^{15,16}

Se pueden distinguir varias alternativas para la producción de PBP de menor afinidad por los antibióticos:

- Por mutación de las PBP existentes.
- Adquisición de ADN foráneo con PBP resistentes al antibiótico que reemplazan por recombinación genética a las sensibles.
- Por inducción, mediada por el antibiótico de la síntesis de PBP de baja afinidad, como es el caso de la resistencia *S. aureus* resistente a meticilina,

S. aureus es un microorganismo que posee 4 PBPs, PBP1, 2, 3 y 4, de las cuales las tres primeras son las esenciales. La PBP2a o PBP2' está codificada por la expresión del gen *mecA*. La PBP2a tiene baja afinidad por los betalactámicos y, cuando está presente, se produce una sustitución en la PBP2a original en la transpeptidación para la posterior síntesis del peptidoglicano.²⁴

3. Alteraciones en la permeabilidad y bombas de expulsión.

La membrana es una barrera frente a sustancias poco hidrofílicas como son los betalactámicos. Es por esto que requieren de la presencia de poros que le permitan la entrada al espacio periplásmico y, su posterior unión a las PBP. Esto es uno de los motivos por los que las bacterias Gram-negativas ofrecen mayor resistencia a los antibióticos que las bacterias Gram-positivas.

El sistema de exclusión, se trata de una bomba de flujo, habitualmente dependiente de ATP que bombean el antimicrobiano al exterior, impidiendo unirse a la diana, es decir a las PBP. Este mecanismo se ha observado en *S. aureus*, cuya proteína NorA, se comporta también como una bomba de flujo que afecta a diversos antimicrobianos.²⁵

3.5. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

La resistencia a la meticilina/oxacilina implica poseer resistencia a todos los antibióticos betalactámicos, inclusive a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas, tanto si presentan homorresistencia como heterorresistencia. Se definen como SARM aquellas cepas para las que los valores de CMI de oxacilina son >4mg/L o los de meticilina son >16 mg/L.²¹

Tres mecanismos diferentes contribuyen a la resistencia de *S.aureus* a la meticilina: a) la producción de una PBP codificada por el gen *mecA* cromosómico; b) superproducción de β -lactamasa; c) producción de PBP modificada.

El gen *mecA* forma parte de un elemento móvil denominado casete cromosómico estafilocócico (*SCCmec*) y su expresión se ve afectada por la implicación de diversos factores como el pH, osmolaridad, temperatura y genes cromosómicos. A día de hoy se conocen varios tipos de *SCCmec*, que se clasifican como *SCCmec* I-XI. Los tipos de *SCCmec* I, IV y V están compuestos de genes resistentes a meticilina, mientras que los tipos de *SCCmec* II y III además poseen plásmidos que codifican resistencia a una gran diversidad de antibióticos. Además, cabe reseñar que no todos los clones que contengan el gen *mecA* tienen que presentar, de manera obligatoria, resistencia a meticilina.²⁶ En casos prácticos, para saber si una cepa presenta resistencia a meticilina se debe realizar un cultivo en medios cromogénicos, para proceder a la identificación de la PBP2a mediante una prueba de aglutinación de látex o bien mediante el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Tanto la especificidad como la sensibilidad

es próxima al 95% en ambas pruebas, por lo que la elección de una prueba u otra resulta satisfactoria en ambos casos.^{20, 27}

La resistencia a la meticilina puede ser:

-Homogénea: se caracteriza porque todas las células presentan un alto grado de resistencia.

-Heterogénea: es la más frecuente y se caracteriza porque sólo unas pocas células (10^5 - 10^6) expresan la resistencia y crecen a altas concentraciones del antibiótico (>10 mg/L), mientras que la gran mayoría de las células se muestran sensibles a bajas concentraciones.²⁴

La detección en *Staphylococcus* se realiza a través de la técnica de difusión con discos de oxacilina o cefotixina, o bien por una dilución en caldo o en agar. Para esto se requiere de la utilización de un medio de Mueller-Hinton suplementado con NaCl para aquellas ocasiones en las que se precise de realizar métodos de dilución. Una cepa de *S. aureus* se considera resistente a la oxacilina cuando el halo de inhibición de la oxacilina es <10 mm o cuando la CMI sea >4 mg/L. Es de importancia tener presente que a temperaturas superiores a 35°C , los estafilococos pueden no presentar resistencia a meticilina.

Del mismo modo, aquellas cepas de estafilococos que sean resistentes a cefotixina en *S.aureus*, indican de la presencia del gen *mecA* y, por ende, implica tener resistencia a todos los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, cuando una cepa de *S. aureus* sea sensible a dicho compuesto, la cefotixina, no hay presencia del gen *mecA* y con ello se descarta la resistencia a la meticilina.²⁴

Varias cepas de *S. aureus* poseen resistencia *borderline* o también denominada resistencia de bajo nivel a la oxacilina. Estas son caracterizadas por presentar resistencia intermedia a la oxacilina.

Las cepas *borderline* se clasifican en dos categorías en función de la presencia o de la ausencia del gen *mecA*. En el caso de que las cepas posean el gen *mecA*, estas son fuertemente heterorresistentes y productoras de la PBP2a. Por el contrario, aquellas cepas que no dispongan del gen *mecA* y, por ende, la PBP2a, presentan resistencia de bajo nivel como consecuencia de una hiperproducción de betalactamasa estafilocócica o también se puede deber a una modificación de las PBPs de tipo 1, 2 y 4, para el caso en particular de *S. aureus*.²⁴

3.6. Epidemiología de las cepas SARM.

En la actualidad, las infecciones nosocomiales son unos de los principales problemas sanitarios, siendo las infecciones causadas por bacterias multirresistentes las de mayor importancia. Aún a día de hoy no hay una definición concreta para aplicar al término de bacteria multirresistente, pero se ha sugerido que el término puede ser designado a aquellos microorganismos que son resistentes a uno o dos grupos de antimicrobianos utilizados en clínica.

S. aureus resistente a la meticilina (SARM) ha evolucionado como líder de infecciones nosocomiales en todo el mundo y se ha convertido en un fenotipo de resistencia en infecciones adquiridas en la comunidad. Su incidencia en España, es alrededor del 30%.²⁸⁻³¹

Las cepas de MRSA resisten esencialmente todos los antibióticos β -lactámicos, que son los más grandes, más efectivos y clase más utilizada de antibióticos. Las cepas clínicas de MRSA son frecuentemente resistente a múltiples fármacos (MDR) y puede expresar una gran variedad de factores de virulencia lo que aumenta la dificultad del tratamiento ya que adicionalmente presentan resistencia a la clindamicina y susceptibilidad reducida a la vancomicina.

La vancomicina es la terapia antibiótica de primera línea para estas infecciones, sin embargo, el conocimiento de la posible transferencia del plásmido *vam A* por conjugación desde *Enterococcus faecalis* a *S. aureus* ha llevado a la aparición de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA).³³ Estos hechos hacen necesario actualmente confirmar la sensibilidad a la vancomicina ante un aislado estafilocócico.

SARM coloniza fácilmente la epidermis y la mucosa nasal. La transmisión de tales infecciones en hospitales suele producirse por medio del personal sanitario, de instrumental médico o de superficies, así como el contacto entre pacientes. De tal manera que en los últimos años se han instaurado diversos programas de control que tienen como objetivo el uso adecuado de guantes, mascarillas y batas desechables tras haber mantenido contacto con pacientes infectados. Además, la higiene de manos es fundamental en el control de infecciones nosocomiales, por esto, se recomienda la utilización de soluciones alcohólicas para el frotado de manos pues proporcionan una mayor eficacia en la reducción de la flora bacteriana.^{22,34-35}

Tabla 3. Medidas empleadas para el control de SARM.

Medidas generales	Medidas específicas
Identificación de casos	-Indicadores de infección. -Establecer sistemas de alerta a equipos de infección. -Implantar métodos de detección de pacientes colonizados.
Medidas de prevención y control de la transmisión	-Lavado de manos con soluciones. -Uso de guantes, mascarillas y batas. -Higiene de pacientes.
Descolonización de pacientes	Descolonización nasal con mupirocina.
Limpieza o desinfección medioambiental	Limpieza de equipos, habitaciones y superficies.
Control del uso de antimicrobianos	Se restringe el uso de antimicrobianos.
Formación de los directivos	-Formación del personal sanitario. -Uso de equipos de seguimiento.

A pesar de la elevada tasa de SARM en el ámbito extrahospitalario, éste microorganismo aún continúa siendo nosocomial,³⁶ Los factores de riesgo considerados para desarrollar infecciones por SARM varían en función del tipo aislado: SARM-HA o SARM-CO. Por esto se han implantado diversos programas para detectar a aquellos individuos colonizados con el fin de disminuir el riesgo de adquirir una infección provocada por SARM.^{37,38}

SARM produce la aparición de brotes epidémicos en hospitales y muchos de estos microorganismos están adquiriendo un comportamiento endémico conllevando a un aumento en el coste hospitalario, así como un aumento de mortalidad. También han ido apareciendo, en los últimos años, cepas de SARM con características clínicas muy diferentes a las cepas que han ido adquiriendo infecciones nosocomiales. Por ello, se están realizando las comprobaciones pertinentes donde las cepas comunitarias están empezando a ser la causa de infecciones nosocomiales.^{39,40}

En España, hasta la actualidad, todos los SARM-CO descritos presentan el SCCmec de tipo IV, sin embargo, este tipo también es frecuente en los aislados hospitalarios.⁴¹ No obstante, gracias a la susceptibilidad antibiótica con los aislados asociados a la asistencia sanitaria se puede realizar una distinción entre la comunidad y los estafilococos asociados a la asistencia sanitaria (HA) pues estos últimos poseían resistencia a diferentes familias de antibióticos, a diferencia de los aislados SARM-CO, los cuales presentaban resistencia a la meticilina.⁴²

Existen diferentes toxinas presentes en las cepas de SARM-CO y pueden contribuir a la diferencia en el espectro de enfermedad entre los SARM-CO y los SARM-ACS. Hay 6 genes de exotoxinas que se han encontrado en los SARM-CO, los cuales son: *lukS-PV/lukF-PV*, *sea*, *seb*, *sec*, *seh* y *sek*. Los 2 genes denominados *lukS-PV/lukF-PV* son los encargados de codificar la producción de LPV frecuentes en SARM-CO.⁴¹

El espectro clínico de SARM-CO es muy similar al de *S. aureus* sensible a la meticilina (SARM) y, por ende, incluye infecciones en la piel y en las partes blandas, así como diferentes tipos de infecciones invasivas. En muchas ocasiones, estas lesiones pueden progresar a celulitis e infecciones fatales como la fascitis necrosante, endocarditis, osteomielitis y bacterimia.^{9,43} La colonización nasal es el predictor de mayor significancia de enfermedad masiva, sin embargo, casi en la mitad de los pacientes portadores de *S. aureus* están colonizados extranasalmente.⁴³

La mayoría de las cepas de SARM-CO se detectan en pacientes ambulatorios con infecciones leves de piel y partes blandas que no precisan de ingreso hospitalario. Para niños y pacientes jóvenes, el tratamiento indicado es la realización de una incisión y drenaje a través de los cuales se les administra la dosis requerida de antibióticos. Cuando el drenaje no responde, se hace necesario administrar los antibióticos de forma oral.⁴¹

En la actualidad, la vancomicina y la teicoplanina constituyen los fármacos de primera elección para tratar infecciones provocadas por cepas SARM.²

Cabe mencionar que las cefalosporinas orales y las penicilinas estafilocócicas son el tratamiento base de las infecciones en la piel y partes blandas. Estas son inactivas frente a SARM-CO, por lo tanto, se hace necesario utilizar otras alternativas terapéuticas, como es la clindamicina, tratamiento eficaz para el tratamiento de las infecciones causadas por estas cepas de SARM-CO.⁴¹

4. CONCLUSIONES

- *Staphylococcus aureus* es un importante patógeno tanto nosocomial como comunitario, que produce un amplio rango de infecciones que afectan a la piel y mucosas, infecciones respiratorias, osteoarticulares, bacteriemias y endocarditis, así como infecciones por técnicas invasivas. Su éxito como patógenos se debe a la expresión de múltiples factores de virulencia y su habilidad para la diseminación desde el lugar de colonización.
- Se estima que un 20-30% de la población mundial es portadora de *S. aureus* de forma permanente, mientras que un 50-60% es colonizada temporalmente, actuando como portadora solo en el momento de la colonización.
- La resistencia a meticilina es el principal mecanismo de resistencia a β -lactámicos en *S. aureus* y el que posee mayor importancia desde el punto de vista clínico, debido a que las cepas SARM se han propagado de los hospitales a la comunidad.
- El mecanismo de resistencia a meticilina es intrínseco de SARM y está asociado a la transcripción del gen cromosómico *mecA*, que genera una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP2a) con muy baja afinidad por los β -lactámicos. Sin embargo, están apareciendo resistencias extrínsecas frente a antibióticos de uso hospitalario para el tratamiento actual de SARM, como vancomicina y linezolid. Dicha resistencia se basa en la capacidad de adquirir elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones...) de su misma especie o, incluso, de otras. Este perfil multirresistente convierte a SARM en un patógeno nosocomial difícil de controlar y tratar.

CONCLUSIONS

- *S. aureus* is an important nosocomial and community pathogen that produces a wide range of infections that affect the skin and mucous membranes, respiratory infections, osteoarticular, bacteremia and endocarditis, as well as infections by invasive techniques. Its success as a pathogen is due to the expression of multiple virulence factors and its ability to spread from the place of colonization.
- It is estimated that 20-30% of the world population carries *S. aureus* permanently, while 50-60% is temporarily colonized, acting as a carrier only at the time of colonization. The resistance is based on the ability to acquire mobile genetic elements (plasmids, transposons...) of the same species or, even, others species. This multiresistant profile makes MRSA a nosocomial pathogen that is difficult to control and treat.
- Methicillin resistance is the main mechanism of resistance to β -lactams in *S. aureus* and the most important from the clinical point of view, because MRSA strains have spread from hospitals to the community.
- The mechanism of resistance to methicillin is intrinsic to MRSA and is associated with the transcription of the chromosomal *mecA* gene, which generates a new penicillin-binding protein (PBP2a) with very low affinity for β -lactams. However, they are appearing extrinsic resistances in front of antibiotics of hospital use for the treatment of MRSA, such as vancomycin and linezolid.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Tong, S.Y.C., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L., Fowler, V.G. 2015. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Review* **28** :603–661.
2. Camarena, J.J. y Sánchez, R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Control de calidad de la SEIMC. Disponible en: <https://seimc.org>.
3. Cercenado, E. y Ruiz de Gopegui, E. 2007. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. Programa externo de calidad SEIMC **26** Supl 13:19-24.
4. Bukharie, HA. 2010 A review of community-acquired methicillinresistant *Staphylococcus aureus* for primary care physicians. *J Family Community Medical* **17**:117-120.
5. Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K.-H., Stackebrandt, E. 2006. The Prokaryotes. Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria.
6. Cervantes-García, E., García-González, R., Salazar-Schettino, P.M. 2004. Características generales del *Staphylococcus aureus*. *Review Latinoam Pathology Clinical Medical Laboratory* **61**(1):28–40. Disponible en: www.medigraphic.com/patologiaclinica%5Cnwww.medigraphic.org.mx.
7. Zipperer, A., Konnerth, M.C., Lauz, C., Berscheid, A., Janek, D., Weidenmaier, C., et al. 2016. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* **535**(7613):511–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature18634>.
8. Velázquez-Mesa, M.E. 2005. Surgimiento y diseminación de *S.aureus* meticilnorresistente. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <http://www.scielo.org/scielo>.
9. Bustos-Martínez, J. A., Hamdan-Partida, A., Gutiérrez-Cárdenas, M. 2006. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Review Biomedical* **17**:287-305.
10. Zendejas-Manzo, G.S., Avalos-Flores, H., Soto-Padilla, M.Y. 2014. Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación. *Review Biomedical* **25**:129-143.
11. Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S., Pfaller, Michael A. 2014. *Staphylococcus* y microorganismos relacionados, p. 221-236. *Microbiología médica*. (7ªeds), Elseiver.
12. Seija, V. Etiopatogenia microbiológica. Sección III. Disponible en: <https://docobook.com>.
13. García, J.E., Fresnadillo, M.J., Arce, J.J., García, E. 2014. Antibióticos betalactámicos, p. 213-223. En Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S., Pfaller, Michael A. *Microbiología médica*. (7ªeds), Elseiver.
14. Suárez, C. y Gudiol, F. 2009. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* **27**(2): 116-129.
15. García Sánchez, J.E., López, R., Prieto, J. 1999. *Antimicrobianos en Medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia, Barcelona.
16. Marín, M. Y Gudiol, F. 2003. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* **21**(1):42-55.
17. Gómez, J., García-Vázquez, E., Hernández-Torrez, A. 2015. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Review Spanish Quimioter* **28**(1): 1-19.
18. Baires, A.L. 2012. Resistencia antibiótica, p. 159-163. Disponible en: <http://bibliotecas.unr.edu.ar>.
19. Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S., Pfaller, Michael A. 2014. Resistencia bacteriana, p. 29-39. En Cisterna Cancer, R. (7ªeds), *Microbiología médica*.
20. Poole, K. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria. 2001. *Curr Opin Microbiology* **4**:500–508.

21. Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S., Pfaller, Michael A. 2014. Betalactámicos e inhibidores de betalactamasas, p. 251-272. En Fresnadillo, M.J., García, E., Trujillano, I., García, J.E. (7ªeds), Microbiología médica.
22. Abarca, G. y Herrera, M.L. 2001. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Review Medical Hospital* **36**(1-2):77-104.
23. Lee, N.L., Yuen, K.Y., Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. 2001. *JAMA* **285**:386–388.
24. J, Mensa et al. 2013. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Review Spanish Quimioterapia* **26** (Suppl. 1):1-84.
25. Kumar, A. y Schweizer, H. P. 2005. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. *Advanced Drug Delivery Reviews* **57**: 1486 –1513.
26. Nuñel, U., Dordel, J., Kurt, K., Strommenger, B., Westh, H., et al. 2010. A timescale for evolution, population expansion, and spatial spread of an emerging clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathogenesis* **6**: e1000855
27. Peacock, S. J. y Paterson, G. K. 2015. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual. Review. Biochemical* **84**:577–601.
28. Gómez-Alonso, B., Rodríguez-Álvarez, C., Hernández, B.C, Rodríguez, Á.A., Aguirre-Jaime, A., Fernández, M.L. 2016. El servicio de urgencias hospitalario como factor de riesgo de colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de los residentes en centros de larga estancia. *Emergencias* **28**(6):381–386.
29. Rodríguez-Baño, J., Bischofberger, C., Álvarez-Lerma, F., Asensio, A., Delgado, T, García, D, et al. 2008. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMSPH. *Medical Preview*. **14**(2):18–31.
30. Landrum, M.L., Neumann, C., Cook, C., Chukwuma, U., Ellis, M.W., et al. 2012. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005–2010. *JAMA* **308**, 50–59.
31. Klevens, R.M., Morrison, M.A., Nadle, J., Petit, S., Gershman, K., et al. 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* **298**, 1763–1771.
32. Skrupky, L.P., Micek, S.T., Kollef, M.H. 2009. Bench-to-bedside review: understanding the impact of resistance and virulence factors on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the intensive care unit. *Critical Care* **13**, 222.
33. Wang, Y., Li, X., Jiang, L., Han, W., Xie, X., Jin, Y, et al. 2017. Novel mutation sites in the development of vancomycin- intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiology* **7**:1–12.
34. Sobhan, Ghafourian., Nourkhoda, Sadeghifard., Sara, Soheili., Zambari, Sekawi. 2015. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr. Issues Molecular Biology* **17**:11-22.
35. Ardanuy, C., Cercenado, E., Morosini, M.I., Torres, C. 2011. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en Grampositivos. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. ISBN-978-84-615-4094-5.
36. Cuevas, O., Cercenado, E., Goyanes, M.J., Vindel, A., Trincado, P, et al. 2008. *Staphylococcus* spp. En España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* **26**(5):269-277.
37. Cantón, R. Ruiz-Garbajosa, P. 2013. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.) *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. **31**(8):543-551.
38. Domínguez, M.A. y Pujol, M. Cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su diseminación. *Control Calidad SEIMC*. Disponible en: <https://www.seimc.org>.

39. Rodríguez-Baño, J., Bischofberger, C., Álvarez-Lerma, F., Asencio, Á., Delgado, T, et al. 2008. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica **26**(5):285-298.
40. Eliecer, M., Domínguez, M.A., Expeleta, C., Martínez, L., Padilla, B, et al. 2007. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. Procedimientos en Microbiología Clínica.
41. Cercenado, E. y Ruiz, E. 2008. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina de origen comunitario. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica **26** Supl 13:19-24.
42. Unlemann, A.C., Otto, M., Fraklin, D, Lowy, F. 2014. Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infection Genetical Evolution **21**:563-574.
43. Lance, R., Gauri, S., Anthony, Richardson, R. 2012. Virulence Strategies of the Dominant USA300 Lineage of Community Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). FEMS Immunological Medical Microbiology **65**:5-22.