



Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad

Estrella Cervantes-García,* Rafael García-González,* Paz María Salazar-Schettino*

Palabras clave:

Resistencia a meticilina,

Staphylococcus aureus, genómica, CA-MRSA. *S. aureus* meticilina resistente asociado con la comunidad.

Key words:

Staphylococcus aureus, *Methicillin-resistance*, *HA-MRSA*, *CA-MRSA*.

* Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Correspondencia:
Estrella
Cervantes-García
Facultad de
Medicina, edificio A,
primer piso.
Universidad 3000,
Círculo Interior,
04510,
México, D.F.
Teléfonos: 5623
2389 y 5681 0147
E-mail:
estrellacervantes@yahoo.com

Recibido:
19/03/2014.
Aceptado:
22/05/2014.

RESUMEN

Staphylococcus aureus es una de las principales causas de infecciones bacterianas tanto en el hospital como en la comunidad. Origina un amplio rango de enfermedades que van desde una infección menor de piel hasta una fatal neumonía necrotizante. Desde la introducción de la penicilina para su tratamiento y el desarrollo de la resistencia a los β -lactámicos, fue necesaria la creación de un nuevo antibiótico: la meticilina como tratamiento de las infecciones para esta bacteria; sin embargo, a los pocos meses de su introducción se reportaron las primeras cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA), las cuales se deben a la introducción de un elemento genético móvil denominado cassette cromosómico estafilocócico *mec* (SCCmec). A finales de los años 90, se reportaron las primeras cepas virulentas adquiridas en la comunidad por MRSA (CA-MRSA) caracterizadas por la presencia de la leucocidina de Panton-Valentine (PVL). Por estos datos, hoy en día, hay que distinguir entre ambas cepas, ya que últimamente las cepas de la comunidad están apareciendo en los hospitales, por lo que se vuelve necesario diseñar métodos para una identificación temprana con el fin de dar el antibiótico oportuno para su control y evitar su posterior diseminación.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is one of the leading causes of bacterial infections on the hospital and community, where is responsible for a wide spectrum of diseases, ranging from minor skin infections to fatal necrotizing pneumonia. Since the introduction of penicillin into medical treatment, the resistance for β -lactams has started to develop. It was a result to the adquisition of a movil element denominated chromosome cassette staphylococci *mec* (SCCmec). However, late to 90's the first community-acquired MRSA (CA-MRSA) methicillin-resistant was identified characterized by the presence of the toxin Panton-Valentine Leucocidin (PVL). For this reason is necessary to do distinction between CA-MRSA and HA-MRSA, across different methods for an appropriate therapy and avoid the dissemination of this bacterium.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva con una agrupación característica, no móvil, catalasa positiva, utiliza el manitol como fuente de carbono, crece en presencia de NaCl (7.5%) y es anaerobio facultativo.^{1,2} El genoma de *S. aureus* es circular, compuesto de aproximadamente 2.8 kb, con un contenido bajo de G-C (33%), contiene 2,600 marcos de lectura abierta representando 84.5% de su genoma.³ Es portador de plásmidos, secuencias de inserción y transposones que codifican para factores de virulencias y resis-

tencia a diferentes agentes antimicrobianos y tolerancia a iones de metales.⁴ El análisis del genoma de *S. aureus* confirma la presencia de varias islas de patogenicidad (SaPIs) de tamaño variable.^{3,4}

S. aureus es una de las principales causas de infecciones tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, responsable de un amplio espectro de enfermedades con un rango que va desde infecciones menores de piel hasta una infección fatal como la neumonía necrotizante. Desde la introducción de la penicilina dentro del tratamiento médico a inicios de 1940, la resistencia bacteriana es un proceso continuo

que inició con la resistencia a la penicilina por *S. aureus*. Esto se debió a la adquisición de un plásmido que codifica una penicilinasa, enzima que hidroliza la penicilina, la cual divide el anillo beta-lactámico inactivando la molécula del antibiótico. La resistencia es conferida por una proteína de unión a la penicilina (PBP) denominada PBP2a o PBP2.

Las cepas resistentes a penicilina se diseminaron con rapidez en los hospitales y en la comunidad, por lo cual, para controlar las infecciones causadas por *S. aureus* que producen β-lactamasas, en la década de los 60, se introdujeron penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas. Sin embargo, al poco tiempo de su introducción en 1961 aparecieron las primeras cepas resistentes a meticilina, y la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA).^{3,4}

Inicialmente, las cepas MRSA se encontraron en los hospitales, sin embargo, a finales de 1990, apareció la primera cepa de MRSA adquirida en la comunidad (CA-MRSA), caracterizada por la presencia de la toxina Panton-Valentine (PVL). Estas cepas se diseminaron rápidamente a través del mundo, inicialmente sólo en la comunidad y más tarde en los hospitales, desplazando en algunos países a las cepas típicas HA-MRSA. Por esta razón, hoy en día, la diferencia entre las cepas CA-MRSA y las HA-MRSA son un desafío para la medicina.

La resistencia a la meticilina por *S. aureus* es causada por la presencia del gen *mecA*, el cual codifica para una penicilinasa de 78kDa que se une a una proteína segunda (PBP2a), y que presenta baja afinidad por los β-lactámicos. Como resultado de la presencia de antibióticos β-lactámicos, la biosíntesis de la capa de peptidoglicano no se interrumpe y la bacteria sobrevive. El gen *mecA* se localiza en operón *mec* junto con los genes reguladores *mecI* y *mecRI*, el operón *mec* llevado en un elemento cromosómico estafilocócico *mec* (SCCmec).⁵⁻⁸

Un aspecto importante en años recientes son las infecciones por *S. aureus*, que han reemergido debido a que la bacteria se ha tornado resistente a diversos antibióticos. Durante varias décadas se han reportado brotes por *S. aureus*, sobre todo en hospitales, centros de atención, clínicas y, recientemente, ha surgido este problema en la comunidad.⁹⁻¹³

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es dar a conocer el estatus actual que existe de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, su mecanismo de patogenicidad y resistencia, tanto hospitalarias como en la comunidad.

INFECCIONES HOSPITALARIAS

Las infecciones hospitalarias son un problema relevante de salud pública de gran trascendencia económica y social. Su importancia clínica y epidemiológica radica en la alta tasa de morbilidad y mortalidad. En México, hay 3,655 hospitales con aproximadamente 62,368 camas con 6.6 millones de admisiones al año.^{1,2} El impacto más importante de este problema es la mortalidad. En México, en 1996, de los 6,600,000 pacientes que recibieron atención médica hospitalaria, entre 600,000 y 750,000 presentaron infección intrahospitalarias y de éstos murieron entre 30,000 y 45,000.^{14,15}

Se ha reconocido al estafilococo como un problema grave en los hospitales, donde se han establecido políticas de rutina sobre la vigilancia de enfermedades estafilocócicas. *S. aureus* es la principal causa de infecciones adquiridas después de una intervención quirúrgica y la segunda causa más frecuente de neumonía y bacteriemia intrahospitalaria. Tanto *S. aureus* como los estafilococos coagulasa negativos (SCN) representan 21% de los cuatro millones de infecciones adquiridas anualmente en los hospitales de EUA. Las infecciones nosocomiales por *S. aureus* representan un gran costo para los hospitales y los pacientes.¹⁵

En México, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) reportó durante el periodo de 1998-2003, *S. aureus* en el tercer lugar como causa de morbilidad y cuarto lugar en mortalidad. Un hospital pediátrico de tercer nivel reportó un amplio predominio de *S. aureus* en las bacteriemias nosocomiales. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición «Salvador Zubirán», se encontró que *S. aureus* es el segundo microorganismo aislado en infecciones de heridas quirúrgicas y también responsable de bacteriemia primarias.¹⁶⁻¹⁸

Diversos estudios de vigilancia de infecciones hospitalarias en México indican que de 8.3 a 36% de estas infecciones se deben a *S. aureus*, observándose un aumento en el número de brotes epidémicos por cepas de MRSA, comúnmente identificados en hospitales y denominados *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes intrahospitalarios (HA-MRSA). El dramático aumento de infecciones por cepas MRSA se debe a varios factores tales como el uso de antibióticos de amplio espectro, al mayor número de pacientes inmunocomprometidos hospitalizados y a la mayor utilización de medios invasivos, como catéteres y sondas que facilitan la entrada y colonización de cepas MRSA a la sangre y los tejidos.¹⁸⁻²⁰

INFECCIONES POR S. AUREUS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

Desde su primera descripción en 1961 los MRSA se han reportado como patógenos que sólo se encontraban en los hospitales y cuyas infecciones se adquirían dentro de los mismos. Sin embargo, esta idea ha cambiado considerablemente cuando se observó que, a finales de los años 90, cepas MRSA en adultos y niños de las comunidades, aparentemente con capacidad para originar infecciones en la comunidad, cuya prevalencia y diseminación ha ido en aumento en los últimos años. La adquisición de estas cepas se realiza sin tener factores de riesgo como los presentes en las áreas hospitalarias, además de presentar características diferentes a las MRSA-HA, ya que son susceptibles a pocos antibióticos, además de presentar nuevos factores de virulencia. A las cepas de *S. aureus* que causan estas infecciones se les conoce como cepas MRSA adquiridas en la comunidad (CA-MRSA).^{8,10}

Las cepas CA-MRSA representan un problema serio, los primeros reportes que llamaron la atención sobre estas cepas ocasionaron la muerte por neumonía necrotizante de cuatro niños sanos en EUA entre 1997 y 1999. La prevalencia de las cepas CA-MRSA en personas sin factores de riesgo nosocomial se ha ido incrementado.²⁰

Los cuadros clínicos causados por las cepas comunitarias son principalmente infecciones en la piel y tejidos blandos, neumonía necrotizante y septicemia. Sin embargo, se han reportado enfermedades que no son específicas de estafilococos. Una de éstas es la fascitis necrotizante, infección progresiva que involucra piel, tejido blando y fascia profunda. Esta enfermedad es causada por más de un agente patógeno, principalmente por *Streptococcus pyogenes* y algunas enterobacterias.²¹

Las cepas CA-MRSA son genéticamente diferentes del clásico *S. aureus* meticilina multirresistente que se conoce en los hospitales. Posee atributos específicos de virulencia, ya que existe una exotoxina, la leucocidina de Panton-Valentine, así como una hemolisina Hla, habitualmente asociada con procesos inflamatorios severos en piel y partes blandas, así como en neumonía necrotizante, presenta una toxina ligada al colágeno.²²⁻²⁴

Estas cepas se duplican con mayor rapidez que las HA-MRSA, y tienen una gran capacidad de diseminación. Los genes de resistencia a meticilina de estas cepas se encuentran en una región que recientemente se identificó (SCCmec IV o V), diferente a las cepas clásicas MRSA hospitalarias que no contienen los genes de resistencia a antibióticos adicionales que son típicos en HA-MRSA. Debido a esto, sólo son susceptibles a los antibióticos β -lactámicos, ocasionalmente a eritromicina, por lo que se

piensa que el origen de estas cepas nace de la asociación de dos genotipos: genotipo resistente de un *Staphylococcus epidermidis* y el genotipo de un *S. aureus* meticilina sensible más virulento.^{11,25}

Los factores de virulencia presentes en las cepas comunitarias de *S. aureus*, al parecer se deben a la posible adquisición del gen *PVL* a través de la evolución de estas cepas, que puede ser movilizado por el profago SLT. Así como también, los cassettes cromosomales SCCmec IV y V, de pequeño tamaño, que contienen los elementos genéticos móviles.^{19,23,24}

Actualmente existen cinco grupos clonales (CC) de CA-MRSA. La primera cepa reconocida es comúnmente como clona Midwest. Esta clona es prevalente en comunidades del oeste de Australia, aunque posteriormente emergió en Estados Unidos. Por análisis de tipificación de secuencias por multilocus (MLST), la clona Midwest pertenece a la secuencia del linaje clonal ST1.²⁵⁻²⁷ La segunda cepa CA-MRSA del linaje clonal, la ST30, es conocida como la Southwest la clona Pacific/Oceanía. Se localizó en un brote en una comunidad de Australia, Grecia, México y Estados Unidos. La tercera cepa CA-MRSA del linaje clonal ST80 es conocida como la clona Europea por causar enfermedades endémicas en muchas comunidades de Europa. La cuarta cepa CA-MRSA del linaje clonal es la ST59, conocida como la clona del Pacífico, así como cepa endémica de los Estados Unidos, Taiwán y Vietnam. La quinta cepa CA-MRSA, la ST8 del linaje clonal, es más conocida como USA300. Esta cepa se conoce actualmente como USA300 pandémica en 38 comunidades de Estados Unidos, Canadá y nueve países europeos.²⁸

A la clona USA300 se le ha involucrado con severas enfermedades humanas, como endocarditis, neumonía, sepsis y fascitis necrotizante. La introducción de USA300 en nuevas áreas geográficas se asoció con la diseminación local de cepas CA-MRSA endémicas perteneciente al linaje clonal ST1, ST30, ST59 y ST80.^{24,25}

Pocas clonas de CA-MRSA se han diseminado a través del mundo, identificándose dos clonas principales la USA300 y la USA400. La clona USA300 se ha localizado en niños, jóvenes adultos, jugadores de fútbol y presos, mientras que la cepa USA400 se ha encontrado en varias poblaciones étnicas.^{26,27,29}

La clona USA300 ha causado brotes epidémicos de infecciones de la piel y tejidos blandos en individuos sanos en 21 estados de EUA, Canadá y Europa. Con la secuenciación del genoma, además del gen *PVL* y del SCCmec IV, se observó que cuenta con un nuevo elemento genético móvil que codifica para la diseminación de la arginina. Se denomina elemento genético móvil

para el catabolismo de la arginina (ACME), el cual puede contribuir al crecimiento y supervivencia de la clona USA300. Este elemento se encuentra comúnmente en *S. epidermidis*, por lo que se sugiere que hubo una transferencia a partir de estos estafilococos a la clona USA300.

El origen de las cepas CA-MRSA no se tiene claro, por lo que se sigue investigando sobre este punto. Sin embargo, con el surgimiento de estas cepas CA-MRSA se tiene una grave amenaza con implicaciones clínicas importantes. Los tratamientos con antibióticos pueden fallar, lo que conduce a la muerte del paciente. Las infecciones causadas por cepas MRSA pueden ser más difíciles de manejar, además de tener un costo elevado. El disminuir la utilización de los antibióticos que favorecen la selección de cepas resistentes es un paso esencial para controlar el surgimiento de estas cepas en los hospitales y en la comunidad.^{30,31}

Se debe establecer estrategias más efectivas para prevenir que surjan y se diseminen las cepas CA-MRSA. El control de infecciones en los hospitales debe jugar un papel importante. Las estrategias en la comunidad pueden enfatizar la detección oportuna, tratamiento adecuado de las infecciones y la optimización de las medidas de higiene, además se debe eliminar la colonización de *S. aureus* en portadores sanos, aplicándose estudios epidemiológicos a poblaciones y condiciones específicas para prevenir focos de infección.

DIFERENCIAS ENTRE LAS CEPAS CA-MRSA Y HA-MRSA

Las cepas CA-MRSA por lo general afectan a niños y adultos jóvenes, así como a deportistas sin factores de riesgo. Hasta el momento, los aislamientos de los MRSA descritos en pacientes de la comunidad son sensibles a múltiples antibióticos, siendo únicamente resistentes a los β-lactámicos. Las cepas CA-MRSA tienen un crecimiento rápido a diferencia de los HA-MRSA, las cepas comunitarias llevan genes de virulencia adicionales.

Los aislamientos de CA-MRSA presentan el cassette cromosomal SSC mec tipo IV y con menor frecuencia el tipo V, poseen los genes de la toxina LPV; las cepas HA-MRSA poseen el cassette *mec* tipo II o III.

Existen cinco clonas pandémicas de los HA-MRSA: ibérica, brasileña, húngara, New York/Japón y pediátrica. Las clonas de CA-MRSA son USA300 y USA400.^{30,31}

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La terapia antimicrobiana ha jugado un papel vital en el tratamiento de las enfermedades infecciosas a través de

los siglos. Desde el descubrimiento de la penicilina, se han desarrollado cientos de agentes antimicrobianos y docenas de ellos se encuentran disponibles para su uso en la clínica.

S. aureus es considerado uno de los principales patógenos en constante evolución, es una bacteria que se adapta rápidamente a diferentes condiciones ambientales gracias a su capacidad de cambio en la sensibilidad a los antimicrobianos y a la diversidad de factores de virulencia que posee, tanto bioquímicos como estructurales; se le considera un patógeno perfecto equipado para colonizar, invadir y diseminarse. Dichos factores son en parte los responsables del amplio espectro de manifestaciones clínicas que causa.

Además de la gran capacidad que tiene para adquirir elementos exógenos por transferencia horizontal entre los miembros de la misma especie, entre otras cosas, le permite ser un patógeno exitoso y adaptarse fácilmente al medio y a los agentes antimicrobianos, mediante la adquisición de factores de resistencia a antibióticos codificados por plásmidos, secuencias de inserción y transposones, característica que ha agudizado el problema a nivel mundial de las infecciones por *S. aureus*.^{20,25}

El conocimiento del primer mecanismo de resistencia que se tiene de *S. aureus* data de los años 40 del siglo XX, al ser introducida la penicilina en el tratamiento de infecciones por este patógeno en la llamada era de los antibióticos. Desde entonces, se ha observado el surgimiento de cepas resistentes, productoras de penicilinasas (β-lactamasas), codificadas por el gen denominado *blaZ*.

Las familias de β-lactámicos y macrólidos son de las más usadas en el entorno médico, teniendo en cuenta su carácter relativamente inocuo, espectro de actividad y pocos efectos secundarios. No obstante, el surgimiento de mecanismos de resistencia a los agentes quimioterapéuticos y su diseminación ha sido la inevitable respuesta de las bacterias patógenas.

Los β-lactámicos estables a la acción de las penicilinasas, tales como las cefalosporinas de primera generación y la meticilina semisintética se usaron como tratamiento a diversas infecciones causadas por *S. aureus*. Sin embargo, al poco tiempo aparecieron cepas *S. aureus* resistentes a meticilina conocidas como MRSA, observadas por primera vez en Inglaterra en 1961, en aislamientos realizados en hospitales, dos años después de aparecer el primer brote hospitalario por *S. aureus* resistente a meticilina en el Reino Unido. Estos aislamientos de *S. aureus* resistentes a meticilina presentaron resistencia intrínseca a todos los antibióticos β-lactámicos, incluidos cefalosporinas y carbapenemes.

La resistencia a los aminoglucósidos por *S. aureus* al parecer está relacionada con el uso tópico. Los primeros

aislamientos relacionados con la resistencia a estos antibióticos se detectaron en 1959 en EUA; en Europa, los primeros casos aparecieron en 1970.

Existen estudios en los que se ha observado resistencia de *S. aureus* a macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y cetólidos. Existe también resistencia a glucopéptidos y a vancomicina. Esta última considerada el antibiótico de elección en infecciones ocasionados por *S. aureus* por más de 40 años. Sin embargo, su uso desmedido ha llevado a la selección de cepas MRSA intermedias a vancomicina (VISA), y resistentes a vancomicina (VRSA).^{30,32}

RESISTENCIA DE *S. AUREUS* A METICILINA

Desde la aparición de cepas MRSA en los años 60, éstas se han diseminado gradualmente en todo el mundo, principalmente en los hospitales. La resistencia de *S. aureus* a meticilina, como se mencionó anteriormente, se debe a la presencia del gen *mecA* que codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP2a o PBPs), la cual causa resistencia a meticilina y a otros β-lactámicos.

En cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (MSSA), los antibióticos β-lactámicos se unen a una PBPs nativa presente en la pared celular de *S. aureus*. Los β-lactámicos normalmente se unen a la PBPs en la pared celular de la bacteria dando como resultado la interrupción de la síntesis de la capa de peptidoglucano y como consecuencia la muerte de la bacteria. Sin embargo, en los MRSA, una PBP2a externa está presente, por lo tanto, los β-lactámicos no pueden unirse a la PBP-2a, favoreciendo con esto la síntesis de la capa de peptidoglucano.

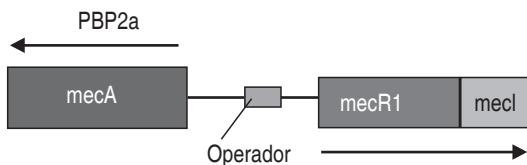


Figura 1. *S. aureus*, mecanismos de resistencia a la meticilina.

El gen *mecA* se caracteriza por tener una longitud de 2.1 kb, localizado en un elemento genético móvil, llamado cassette cromosomal estafilococal (SCCmec). Hasta el momento se conocen siete tipos de SCCmec (tipo I a VII), reconocidos por su tamaño que va de 20.9 a 66.9 kb (figuras 1, 2a y 2b).

El SCCmec tipo I de 34.3 kb, tipo IV de 20.9-24.3 kb, el tipo V de 28 kb, y el tipo VII de 35.9 kb propician resistencia sólo a los antibióticos β-lactámicos, mientras que el SCCmec tipo II de 53 de kb y el tipo III de 66.9 kb causan resistencia a múltiples antibióticos debido a la integración adicional de genes en SCCmec; ejemplo de esto son los plásmidos pUB110 que lleva el gen *ant4'* que codifica la resistencia a varios aminoglucósidos como kanamicina, tobramicina y bleomicina. La resistencia a las penicilinas y la tolerancia a metales pesados como el mercurio se debe al plásmido pI258, en tanto que la resistencia a las tetraciclinas se debe al plásmido pT181.

Otros elementos son los transposones como el transposón Tn554 que contiene el gen *ermA* que codifica para la resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, y el transposón β-Tn554 que codifica la tolerancia a cadmio. Además, de los genes de resistencia en SCCmec, *S. aureus* puede portar otros genes de resistencia insertados en otros sitios del genoma y en los plásmidos. Recientemente se ha mostrado que el SCCmec tipo III está compuesto por dos SCC elementos.

El elemento SCCmec contiene varias secuencias de inserción como IS431 e ISI272, así como genes responsables de la regulación y transcripción del gen *mecA*. Los genes que codifican el cassette cromosomal son recombinasas *ccr* tipo invertasas localizadas en el elemento SCCmec. Estos genes son designados como *ccrA1* y *ccrB1* en el tipo I de SCCmec, *ccrA2* y *ccrB2* en el SCCmec tipo II y tipo IV, *ccrA3* y *ccrB3* en el SCCmec tipo III, *ccrA4* y *ccrB4* en SCCmec tipo IV de MRSA cepa HDE288, y *ccrC* en SCCmec tipo V. La región del borde de *mec* y el complejo *ccr* son denominados como regiones J (*junkyard*).

Todos los elementos SCCmec están divididos en tres regiones. La región J1 del cromosoma derecho de la unión a los genes *ccr*, la región J2 que va desde los genes *ccr* al

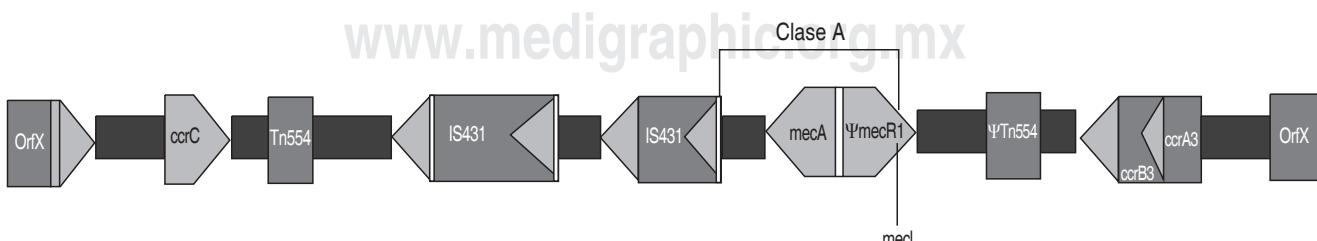


Figura 2a. Cassete SCCmec tipo III. Presente en hospitales.

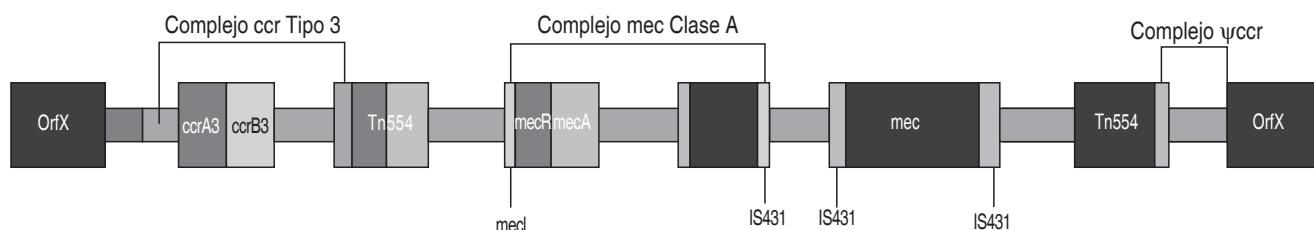


Figura 2b. Cassette SCCmec tipo IV. Presente en la comunidad.

complejo *mec*, la región J3 está localizada entre el complejo *mec* y la extrema izquierda del elemento SCCmec. Se descubrió que *S. aureus* presenta variantes SCCmec tipo I y tipo IV los cuales difieren en las regiones J.^{20,31}

ORIGEN DEL LOS MRSA

El origen del SCCmec en bacterias es aún desconocido. Así mismo, se desconoce el mecanismo de su transferencia pero está demostrado que ocurre en forma horizontal entre especies de *Staphylococcus*. Existe una teoría según la cual los genes *ccr* y *mec* fueron transferidos inicialmente al estafilococo coagulasa negativa a partir de una fuente desconocida y en esta especie sufrieron una delección de los genes reguladores *mec* antes de ser transferidos a *S. aureus* y dar origen al MRSA. La presencia de la secuencia de inserción IS1272, característica de *Staphylococcus haemolyticus* en los tipos SCCmec I y IV, sugiere que esta secuencia fue transferida de esta especie a *S. aureus*. Existen evidencias de que la historia evolutiva del SCCmec es independiente del gen *mecA*. Esto lo demuestra el hecho de que el SCCmec puede existir en forma independiente del gen *mecA*, y que este último puede existir en ausencia de los elementos que componen el SCCmec, como ocurre en especies de estafilococos coagulasa negativa. El gen *mecA* se encuentra ampliamente distribuido tanto en *S. aureus* como en otras especies de estafilococos coagulasa negativa resistentes a meticilina.³⁰

Sin embargo, diversos estudios han encontrado una homología entre el gen *mecA* de *S. aureus* y el gen *mecA* de *S. sciuri*. Estudios realizados *in vitro* han comprobado que el gen *mecA* de *S. sciuri* al introducirlo en *S. aureus* participa en la síntesis de su pared celular, produciendo resistencia de alto nivel a los antibióticos β -lactámicos.

Existen dos teorías sobre la evolución del gen *mecA* en cepas de *S. aureus* y la extensión de éste entre distintas líneas filogenéticas bacterianas. Inicialmente, se sugirió que las cepas contemporáneas de MRSA derivaban de unos clones en los que se había integrado el gen *mecA* y que habían seguido líneas evolutivas distintas. Sin embar-

go, recientemente se han realizado estudios de biología molecular con los que han puesto en evidencia que el gen *mecA* se ha transferido en líneas genéticas distintas de *S. aureus*, por transferencia horizontal, además, con lo que se observa que el gen *mecA* ha sido de gran importancia en la evolución de los MRSA.^{31,33,34}

ANTECEDENTES DE LA RESISTENCIA A METICILINA POR *S. AUREUS*

La meticilina se empezó a comercializar en Europa en los años de 1959 a 1960. La primera cepa MRSA aislada fue en 1961 en el Reino Unido, y en 1963 se reportó el primer brote epidémico de infección hospitalaria en el Reino Unido. Desde entonces, numerosas epidemias por MRSA han ocurrido tanto en países desarrollados como subdesarrollados. Los MRSA presentan además el fenómeno de multirresistencia a antibióticos, donde la región *mec* se comporta como un reservorio genético para diferentes determinantes de resistencia.^{11,12}

A partir de este momento se ha observado la diseminación de cepas MRSA en hospitales de diversos países, pudiendo documentarse la diseminación global de diversas clonas epidémicas.

En la década de 1970 se reportó un aumento en los aislamientos de cepas de MRSA causantes de brotes infecciosos hospitalarios en diferentes países Europeos: Dinamarca, Reino Unido, Francia y Suiza. También se han aislado MRSA en otros países como Polonia, Turquía e India donde aún no utilizaban las penicilinas semisintéticas. En Estados Unidos comenzaron a aislarse cepas MRSA durante esos años, pero fue hasta la década de los años 80 cuando constituyeron una causa importante de infecciones en hospitales.

La aparición y diseminación de MRSA se ve favorecida por la falta de medidas higiénicas para prevenir la difusión de microorganismos en los hospitales y por la presión selectiva que conlleva el elevado consumo de antibióticos en dichos centros.

En la década de los 80, las cepas de MRSA se extendieron por los hospitales de Europa, Australia y EUA. En Europa se experimentó un notable ascenso en la frecuencia de los MRSA. En la década siguiente el incremento fue mayor. En América Latina, principalmente en Brasil, Argentina, Colombia y México, surgieron reportes de la resistencia de MRSA. En los años 90 se dieron a conocer los primeros reportes de MRSA adquiridos en la comunidad, denominándolos CA-MRSA, observándose que la frecuencia de aislamiento era mayor en niños y jóvenes sin factores de riesgo relacionados. Los mecanismos que originaron estas cepas no se tienen aún claros y son motivo de controversia.

En México, la red hospitalaria de vigilancia epidemiológica (RHOVE) notificó que los porcentajes de mortalidad entre pacientes infectados por *S. aureus* (MRSA) varía de 5 a 70% y el porcentaje de mortalidad atribuible puede ser de 50%.⁷ Con los datos que se tienen de varios estudios realizados en hospitales generales, pediátricos, universitarios y de especialidades, esta misma red de vigilancia reportó que en el periodo que abarca de 1997 a 2003, *S. aureus* ocupó el tercer lugar en morbilidad y el cuarto en mortalidad. En un hospital pediátrico de tercer nivel en México, se registró un importante predominio de *S. aureus* asociado con bacteriemias hospitalarias.

Un estudio retrospectivo de 23 años sobre las infecciones intrahospitalarias en un hospital pediátrico de Guadalajara, México, reconoce que actualmente *S. aureus* tiene una prevalencia de 36% en infecciones. En México, diversos estudios de vigilancia de las infecciones hospitalarias indicaron que de 8.3 a 36% son asociadas a *S. aureus*.³⁵

En un hospital de León, Guanajuato, se identificó resistencia a meticilina de 24.1%, en el Hospital Civil de Guadalajara se observó un incremento en la resistencia a oxacilina por *S. aureus*. Otro estudio realizado en un hospital de tercer nivel en México registró una frecuencia de resistencia de *S. aureus* de 14.2%. Sin embargo, en la actualidad en México existe un número limitado de estudios sobre la sensibilidad antimicrobiana de MRSA, por lo que, la ampliación de este tipo de estudios al sistema de salud mexicano es recomendable.³⁶

CLONAS DE CEPAS MRSA

Los estudios realizados por Oliveira y colaboradores sobre la evolución de las clonas pandémicas en Europa con la identificación al menos de cinco líneas genéticas divergentes de MRSA, junto con la evidencia de cuatro tipos

mayores de SCCmec en cepas de MRSA con una genética común, han sugerido que la aparición de estas clonas de MRSA se debe en parte a la transferencia horizontal del gen *mec*, junto con la capacidad de adaptarse a nuevos contextos genéticos como puede ser la transmisión eficiente de MSSA.³⁷

En estudios genotípicos basados en el análisis de secuencias por multilocus (MLST), también evidencian que los MRSA han surgido por múltiples adquisiciones del gen *mec* dentro de *S. aureus*.

- a) En la actualidad se han identificado cinco clonas MRSA pandémicas: ibérica, brasileña, húngara, New York/Japón y pediátrica.
- b) La clona ibérica se describió por primera vez en España en 1989 y posteriormente se reportó en Portugal, Italia, Reino Unido, Alemania, Bélgica, Suiza, Francia, Polonia, República Checa y EUA.
- c) La clona húngara se encontró por primera vez en hospitales de Hungría en 1998 y posteriormente en Tailandia.
- d) La clona New York/Japón se identificó como una clona dominante en hospitales de Nueva York en 1998 y posteriormente se encontró en Japón.
- e) La clona pediátrica se identificó en 1992 en un hospital pediátrico de Portugal y después se localizó en Polonia, EUA, Argentina, Colombia y Brasil.

Otras clonas pandémicas asociadas a clonas MRSA son el clon EMRSA 15 y EMRSA 16, ambas se caracterizan por ser sensibles a más grupos de antibióticos. Inicialmente, se describieron en brotes hospitalarios en el Reino Unido, posteriormente se diseminaron a otros países como Grecia, México, Canadá, EUA, Finlandia, Bélgica, Suecia y España.

La caracterización de las clonas MRSA en América Latina es reciente, la clona Brasileña es la que predomina y persiste en Brasil (97%), Argentina (87%), Uruguay (100%) y Chile (56%). Sin embargo, en México se encontró una clona diferente denominada M, detectada en 1997 en un hospital pediátrico de la Ciudad de México, logrando desplazar en 2002 a la cepa New York/Japón que fue introducida en el hospital en el 2001.

En el estudio de MRSA, se han empleado métodos de tipificación molecular que ha permitido entender mejor las relaciones evolutivas de las clonas circulantes a nivel mundial. Entre éstos, los métodos están: PFGE electroforésis en gel de campos pulsados, técnicas de PCR, técnicas de secuenciación de ADN, tipificación del gen de la proteína A y secuencia por multilocus (MLST).^{38,39}

CONCLUSIONES

El descubrimiento de nuevos factores de virulencia, el aislamiento de cepas MRSA adquiridos en la comunidad y en el hospital, así como los cambios en la sensibilidad a la vancomicina y clindamicina, como el desarrollo de nuevos antimicrobianos, continúan siendo un reto en la medicina. Existe un gran número de preguntas claves en el diagnóstico y manejo de las infecciones por MRSA que aún sigue sin respuestas, por lo que es de gran importancia la realización de más estudios que aporten nuevos datos sobre el mejor tratamiento en infecciones invasivas, el manejo de infecciones cutáneas y de tejidos blandos, como sucede en la atención del pie diabético, cuyos problemas causan un mayor número de amputaciones que cualquier otra enfermedad.

REFERENCIAS

- Moreillon P, Que YA, Glauser MP. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Churchill Livingston: New York; 2005. pp. 2321-2351.
- Kloss WE, Schleir KH, Goertz F. The genus *Staphylococcus*. In: Balows A, Truper HG, Dwoeckin M, eds. The prokaryotes. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1992.
- Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001; 357: 1225-1240.
- Fitzgerald JR, Reid SD, Ruotsalainen E. Genome diversification in *Staphylococcus aureus*: molecular evolution highly variable chromosomal region encoding the staphylococcal exotoxin in like family of protein. *Infect Immun*. 2003; 71: 2827-2838.
- Jevons MP. Celestin-resistant staphylococci. *Br Med J*. 1961; 1: 124-125.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Infect*. 2003; 111: 1265-1273.
- Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 781-791.
- Hiramatsu K, Cui L, Kuorda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2001; 9: 486-493.
- Rahman M, Kobayashi N, Alan M, Ishino M. Genetic analysis of *mecA* homologue in *Staphylococcus sciuri* strains derived from mastitis in dairy cattle. *Drug Resistance*. 2005; 11: 205-214.
- Nami TS, Le Dell KH, Sabetti K, Borchadt SM, Boxrud DJ, Eianne J. Comparison of community and health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003; 290: 2976-2984.
- Chambers HF. Community-associated MRSA-resistance and virulence converge. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1485-1487.
- Crechen CB 2nd, Talbot TR, Schaffner W. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* the way to wound is through the nose. *J Infect Dis*. 2006; 193: 169-171.
- Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME, Hiurich SH, Boxrud DJ, Davis CC. Comparative molecular analysis of community or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 196-203.
- Washington W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G. Kone-man's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzova H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from a whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Update*. 2003; 6: 41-52.
- Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010; 34: 256-267.
- Ponce de León S, Rangel-Frausto M, Elías-López JI, Romero-Oliveros C, Huertas-Jiménez M. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Salud Pública Mex*. 1999; 41: S5-S11.
- Díaz-Ramos RD. Las actividades del epidemiólogo en el Comité de Infecciones Nosocomiales. Disponible en: www.respyn.uanl.mx/especiales/ee-6-2013/08.pdf
- Kennedy AD, DeLeo FR. Epidemiology and virulence of community-associated MRSA. *Clin Microbiol Newsletter*. 2009; 31: 153-159.
- Velázquez-Meza ME, Aires de Sousa M, Echaniz-Avilés G. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric hospital in Mexico City during a 7-year period (1997-2003): clonal evolution and impact of infection control. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 3877-3880.
- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998; 339: 520-532.
- King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as the predominant cause of skin and soft tissue infections. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 309-317.
- Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, De Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 9865-9870.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1445-1453.
- Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, Schuvent PM. Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 941-947.
- Diep AB, Otto M. The role of virulence determinants in community associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2009; 16: 361-369.
- Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*. 2002; 359: 1819-1827.
- Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuna K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Chemoter*. 2004; 48: 2637-2651.
- Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as community acquired methicillin-resistant clone. *Lancet*. 2005; 365: 1256-1258.
- Tenover FC, Goering RB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300: origin and epidemiology. *J Antimicrob Chemoter*. 2009; 64: 441-446.
- Oliveira DC, Tomasz A, De Lencastre H. The evolution of pandemic clones of *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic background and the associated *mec* elements. *Microb Drug Resist*. 2001; 7: 349-361.
- Crossley KB, Jefferson KK, Archer G, Fouler VG Jr. *Staphylococci* in human disease. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2009.

33. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Foil EJ. The evolutionary history of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 7687-7692.
34. Aires de Sousa M, De Lencastre H. Bridges from hospitals methicillin-resistant to the laboratory: genetic portraits of *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 40: 101-111.
35. Kreiswirth B, Kornblum J, Arbeit RD, Eisner W, Maslow JN, McGeer A. Evidence for a clonal origin of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Science*. 1993; 259: 227-230.
36. Wu S, De Lencastre H, Tomasz A. Expression of high level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* from the *Staphylococcus sciuri* *mecA* homologue: role of mutation in the genetic background and the coding region of *mecA*. *Microb Drug Resist*. 2005; 11: 215-224.
37. Hanssen A, Kjeldsen G, Ericson SJ. Local variants of staphylococcal cassette chromosome *mec* in sporadic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant coagulase-negative staphylococci: evidence of horizontal gene transfer? *Antimicrob Agent Chemoter*. 2004; 48: 285-296.
38. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 616-687.
39. David MZ, Alexis T, Lynfield R, Boxrud DJ. Comparing pulse field gel electrophoresis with multilocus sequence typing, spa-typing staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typing and PCR for Panton-Valentine leukocidin isolates at a U.S. medical center. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 814-819.