



## Staphylococcus aureus asociado a la comunidad (CA-MRSA)

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

**Palabras clave:**  
MRSA, meticilina, CA *Staphylococcus aureus*, infecciones.

**Key words:**  
MRSA, methicillin, CA-*Staphylococcus aureus*, infections.

\* Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:  
Estrella Cervantes García  
Facultad de Medicina, Edificio A, primer piso,  
Universidad 3000, Circuito Interior, 04510, México, D.F.  
Tel: 56232134  
Cel: 55 21 91 87 33  
E-mail: estrellacervantes@yahoo.com

Recibido:  
28/02/2015  
Aceptado:  
02/04/2015

### RESUMEN

La rápida diseminación de las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA) surgió en las décadas pasadas. Se presenta en gente joven en ausencia de factores de riesgo y sin haber asistido a algún centro de salud o haber sido hospitalizado. Las tasas de prevalencia reportadas de los CA-MRSA varían ampliamente en los estudios realizados debido a las diferentes definiciones empleadas y diversos establecimientos de los CA-MRSA en donde éstos se han realizado. La mayoría de las infecciones causadas por los CA-MRSA son en piel y tejidos blandos, pudiendo conducir, dependiendo de la severidad de las mismas, a la muerte del paciente. Asimismo, tales infecciones se han asociado a cepas de estafilococos que comparten el cassette cromosomal estafilocócico *mec* (SCC*mec*) tipo IV y a los genes que codifican la leucocidina Pantón Valentine (PVL). Actualmente, la emergencia de los MRSA prevalece en la comunidad como un problema de salud pública grave. Por lo que se necesitan tanto programas de vigilancia y diagnóstico como un manejo especial para las infecciones confirmadas por MRSA.

### ABSTRACT

The rapid dissemination of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections among young people without healthcare-associated risk factors have emerged during the past decade. Reported prevalence rates of CA-MRSA vary widely among studies, largely because of the different definitions employed and different settings in which the studies have been performed. Although the majority of CA-MRSA infections are mild skin and soft tissue infections, severe life-threatening cases have been reported. CA-MRSA infections have mostly been associated with staphylococcal strains bearing the mobile element staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type IV element and Pantón-Valentine leukocidin genes. These strains are more frequently susceptible to a variety of non-beta-lactam antibiotics. Clinicians must be aware of the wide spectrum of disease caused by CA-MRSA. Continued emergence of MRSA in the community is a public health problem, and therefore warrants increased vigilance in the diagnosis and management of suspected and confirmed staphylococcal infections.

### INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es una bacteria considerada tanto comensal como patógena. Las narinas anteriores son el nicho principal de *S. aureus*, así como otras áreas del cuerpo humano pueden ser colonizadas como: las axilas, la ingle y el tracto gastrointestinal, entre otras. Aproximadamente, 30% o más de los individuos están constantemente colonizados. La colonización proporciona un reservorio mediante el cual la bacteria puede introducirse cuando las defensas del huésped están dañadas como la piel al rasurarse, por aspiración, inserción de catéteres o por cirugía. Aunado a lo anterior, incrementa el riesgo de una infección sucesiva. Además, permite que *S. aureus* sea transmitido entre pacientes hospitalizados y entre los individuos de la comunidad.<sup>1-3</sup> En

personas infectadas, *S. aureus* se aísla más frecuentemente de piel y tejidos blandos, infecciones endovasculares, neumonías, artritis séptica, endocarditis, osteomielitis, prótesis, sepsis y en diabéticos.

Desde su descubrimiento por Alexander Ogston en 1880,<sup>4</sup> *S. aureus* sigue siendo un problema para los médicos en la era moderna. A partir del uso de la penicilina para contrarrestar las infecciones por *S. aureus* y su posterior resistencia, hasta 1960 con la aparición de la meticilina, su uso en la terapia clínica y la aparición de las primeras cepas resistentes a meticilina, se ha diseminado en los hospitales y sobre todo en las unidades de cuidados intensivos. En las últimas décadas se ha prestado gran atención a MRSA por ser el causante principal de infecciones bacterianas a nivel mundial, pues tiene la capacidad para

causar un amplio rango de enfermedades que varían en severidad. Cabe resaltar que la mayoría de los aislados de MRSA son resistentes a todas las penicilinas disponibles así como a otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos.<sup>4,6</sup>

A pesar del incremento en la prevalencia de los MRSA en los hospitales, el surgimiento de patógenos en la comunidad depende de su habilidad para sobrevivir en diferentes ambientes e interactuar exitosamente con el hospedero. Se conoce, que *S. aureus* es uno de los patógenos más exitosos y adaptables al ser humano ya que es altamente resistente a los ambientes desfavorables (ambientes secos, concentraciones altas de sales), conduciendo, así, a que la bacteria permanezca temporal o permanentemente en el ser humano colonizando tanto la piel como la mucosa del mismo.<sup>7,8</sup>

Además de producir diversas clases de infecciones en las cuales está presente la bacteria en el sitio infectado, es capaz de producir infecciones distantes del sitio infectado. Tales infecciones están mediadas por la secreción de enzimas y toxinas producidas directamente por la bacteria. La heterogeneidad de estas enfermedades y la habilidad única de *S. aureus* para desarrollar resistencia a cualquier agente antimicrobiano reflejan su extraordinaria capacidad para adaptarse y sobrevivir en una gran variedad de ambientes.

La habilidad de la bacteria para adquirir mecanismos de resistencia a los antibióticos y determinantes de virulencia ha contribuido a su emergencia tanto en el hospital como en la comunidad. Sin embargo, debido a diferentes presiones selectivas, existen diferencias notables entre los aislamientos de hospitales y las cepas aisladas en la comunidad.

Las epidemias y/o pandemias desarrolladas por *S. aureus*, se dieron a conocer cuando se introdujo la penicilina en 1940 en el tratamiento de infecciones desarrolladas por esta bacteria. A pesar de ello, al poco tiempo de su introducción surgieron cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina, convirtiéndose en un gran problema de salud en todo el mundo. A finales de 1960, se introdujo para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus*, una penicilina semisintética a meticilina. Dos años después se dio a conocer el primer reporte de cepas resistentes a ésta. Los MRSA se diseminaron por todo el mundo en las siguientes décadas. Actualmente se reconoce a MRSA como endémicos en hospitales y centros de salud en países industrializados.<sup>7,8</sup>

En Estados Unidos de Norte América, los MRSA se encuentran entre las principales causas de muerte y de infecciones sin complicaciones. En los años 90 se empezaron a describir infecciones por MRSA en grupos sin factores de riesgo como los presentes en los hospitales, iniciándose con esto el reconocimiento de infecciones por MRSA contraídas en la comunidad conociéndose como

CA-MRSA para diferenciarlos de los MRSA adquiridos en el hospital (HA-MRSA).

El mayor interés en este tipo de cepas es el tratamiento de las infecciones desarrolladas por el incremento en la resistencia a varios antibióticos. En contraste con las infecciones MRSA asociadas a hospitales (HA-MRSA), para las cuales existe predisposición, factores de riesgo o enfermedad, las infecciones por CA-MRSA ocurren en individuos sanos, sugiriendo que estas cepas bacterianas poseen mayor virulencia que las cepas tradicionales presentes en los hospitales (HA-MRSA). Además, algunas cepas CA-MRSA como la cepa USA300 tienen la habilidad de diseminarse rápidamente. Estas características quizás pueden explicar en parte por qué las cepas CA-MRSA están presentes en muchos países.<sup>9,10</sup>

Los primeros hallazgos observados fueron en niños, homosexuales, atletas, presos de cárceles y militares. La infección se volvió más frecuente en algunos países desarrollados. Moran et al,<sup>11</sup> encontraron una prevalencia de 60% de infecciones por MRSA en piel y tejidos blandos en salas de emergencia en varios hospitales de EUA en el 2004. En el año 2003 en Sudamérica, se detectó el primer brote epidémico en dos cárceles de Uruguay. Posteriormente, se presentaron casos en Argentina, Paraguay, Chile, Ecuador, Colombia, Venezuela y Brasil.<sup>12,13</sup>

Los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad son definidos por la CDC como aquéllos con signos de infección que vienen de la comunidad o están hospitalizados menos de 48 horas, sin historia clínica de infección previa de colonización o infección por MRSA, sin antecedentes de hospitalización o internamiento en una casa de reposo en el último año y sin haber sido sometido a diálisis, cirugías o catéteres permanentes.

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer el estatus actual de las infecciones desarrolladas por cepas MRSA asociadas a la comunidad (CA-MRSA), su patogénesis y factores de virulencia.

### Microbiología de *S. aureus*

*Staphylococcus aureus* pertenece a la familia *Micrococaceae*, género *Staphylococcus*. Son cocos Gram positivos, al microscopio se pueden observar en pares o en racimos con un diámetro de 0.5 a 0.1  $\mu$ , inmóviles, aerobios y anaerobios facultativos, no forman esporas y sólo algunas cepas presentan una cápsula. El nombre del género fue designado por Alexander Ogston en 1883. El género está compuesto por 35 especies y 17 subespecies, entre ellas cabe destacar la importancia de patógenos como *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus saprophyticus*, entre otras.<sup>4,5</sup>

*S. aureus* es la especie más patógena y virulenta para el humano y animales. Las colonias presentan un color amarillo característico debido a la producción de carotenoides durante su crecimiento; de ahí su nombre, aunque existen cepas de *S. aureus* que no presentan pigmentación. *S. aureus* crece bien a altas concentraciones de NaCl, es coagulasa, DNasa y catalasa positiva; y fermenta el manitol, lo que permite diferenciarlo del resto de los estafilococos.<sup>4,5</sup>

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico de las cepas CA-MRSA suele ser similar al causado por *S. aureus* meticilina sensible (MSSA), está asociado comúnmente a infecciones piógenas de piel y tejidos blandos, en humanos sanos. A diferencia de los causados por HA-MRSA que se caracterizan por neumonías y sepsis.

Las infecciones de la piel y tejidos blandos por CA-MRSA pueden ser del tipo de celulitis, forunculitis y abscesos, que por lo general se encuentran en cuello y cabeza como una linfadenitis cervical, otitis externa o mastoiditis aguda, infecciones orbitarias y periorbitarias. Las infecciones por CA-MRSA, son leves y superficiales. Sin embargo, en algunos casos, pueden ser severos y asociarse a neumonía

necrotizante, empiema, sepsis, bacteriemia, piomiositis con o sin osteomielitis, fascitis necrotizante y púrpura fulminante, el síndrome Waterhouse-Friderichsen, tromboflebitis y artritis (figura 1a-d).<sup>14,15</sup>

La neumonía necrosante está asociada a cepas CA-MRSA productoras de la toxina LPV. Se produce con mayor frecuencia en niños y jóvenes, se caracteriza por fiebre alta, hemoptisis, hipotensión, leucopenia e infiltrados alveolares difusos que evolucionan a abscesos. La mortalidad es alta, en muchas ocasiones la neumonía necrosante se produce como complicación de una infección viral previa, como la gripe.<sup>16-18</sup>

### CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y MOLECULARES

Los aislamientos de CA-MRSA son resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos como la penicilina, oxacilina y cefalosporinas y sensibles a la mayoría del resto de los fármacos. Las cepas aisladas tanto en hospitales como en la comunidad deben su resistencia a que portan el gen *mecA*, localizado en un elemento genético móvil llamado cassette cromosomal estafilocócico (*SCCmec*). Este gen codifica



**Figura 1.**

**A)** Absceso necrosado, **B)** forunculitis profunda, **C)** absceso supurativo, **D)** absceso en pie con inflamación, eritema y pus.

una proteína de unión a la penicilina (PBP2a) que se diferencia de la PBP natural (*penicillin binding protein 2A*), no permite la unión a los  $\beta$ -lactámicos. Por lo tanto, no inhibe la síntesis de la pared celular de la bacteria. Inicialmente se describieron cinco tipos de *SCCmec*: I, II, III, IV y V. Sin embargo, en investigaciones recientes, se han encontrado más tipos del elemento *SCCmec*. En la mayoría de las cepas CA-MRSA se ha observado que portan el *SCCmec* tipo IV y algunas el tipo V. Mientras que los adquiridos en el hospital por lo general portan los *SCCmec* tipo I, II y III. Otra diferencia entre estas cepas es la presencia de la leucocidina Pantone Valentine (PVL), exotoxina específica de las cepas de *S. aureus* adquiridas en la comunidad que actúa lesionando leucocitos y posiblemente tejidos.<sup>4,5</sup>

### CA-MRSA *SCCmec* TIPO IV Y V

Los elementos genéticos móviles *SCCmec* tipo IV y tipo V son más pequeños que los tipos I, II y III. El tipo IV contiene aproximadamente 21-24 kb y está compuesto por el gen *mecA*, el complejo de genes *ccr* tipo 2 (*ccrA2-ccrB2*), el complejo *mec* clase B y la secuencia de inserción IS12272. Es el elemento más pequeño y el que tiene mayor movilidad. No tiene factores de virulencia ni genes adicionales de resistencia para antibióticos que no sean meticilina (figura 2).

Se ha sugerido que el *SCCmec* tipo IV se obtuvo por transferencia horizontal de otras especies de *S. aureus* sensibles a oxacilina que ocupaban nichos en la comunidad. Esto explica las diferentes características genotípicas y fenotípicas de los CA-MRSA. Tal vez estas características hacen que el elemento *SCCmec* tipo IV se encuentre asociado a cepas adquiridas en la comunidad. No obstante,

esta asociación no es única, puesto que el tipo IV es el más frecuente en la comunidad, también se ha observado en algunas cepas hospitalarias.<sup>19</sup>

*SCCmec* tipo V, es poco frecuente. Está compuesto de aproximadamente 28 kb. A diferencia de otros tipos, éste posee un nuevo gen *ccr* denominado *ccrC*. Se ha hallado en Australia en un pequeño número de cepas de MRSA de origen comunitario. Este elemento aún continúa siendo investigado.<sup>20</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

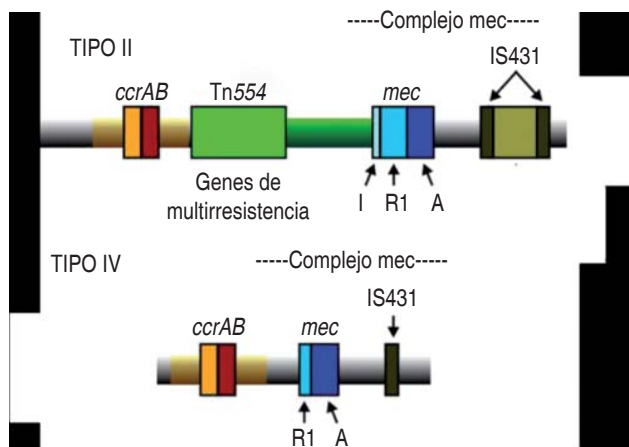
En la era preantibiótica la bacteriemia por *S. aureus* era fatal. En una revisión de casos a inicios de 1940 la mortalidad en 122 pacientes fue de 82%, se ha estimado que 25 a 35% de humanos saludables llevan *S. aureus* en piel y mucosas.<sup>21</sup> Esto significa que cerca de dos mil millones de individuos podrían llevar *S. aureus* a nivel mundial. La evidencia filogenética demostró que la diseminación intercontinental y la transmisión en hospitales correspondía a la clona CC8 (ST239) aislada en Norte América, Europa, América del Sur y Asia.<sup>22</sup>

En la última década la epidemiología de los MRSA ha cambiado. Los CA-MRSA difieren de las cepas hospitalarias en el espectro de enfermedad y en la epidemiología. Estas cepas al parecer tienen un reservorio fuera del hospital, causan principalmente infecciones de piel y tejidos blandos, generalmente forúnculos y abscesos, en ocasiones neumonía necrosante grave en niños y adultos jóvenes sanos, suelen producir pequeños brotes que se han descrito en determinados grupos de población como aborígenes australianos, indios americanos, nativos de Alaska, internados soldados, reclusos, guarderías, homosexuales, drogadictos, tatuados, deportistas.<sup>23</sup>

Se tiene conocimiento de que una exposición previa a los antimicrobianos puede ser un factor de riesgo para adquirir cepas de CA-MRSA; además, estas cepas también se pueden transmitir a partir de animales domésticos y de algunos animales de granjas como caballos y cerdos.<sup>24,25</sup>

*S. aureus* se considera parte de la flora normal del humano, debido a que uno de cada tres individuos está colonizado con esta bacteria sin estar asociado a enfermedad. Aunque las cepas CA-MRSA son similares a otras cepas de *S. aureus*, la alta prevalencia de infecciones podría ser igual a las correspondientes en los niveles de colonización de narinas.

En la actualidad la mayor incidencia de infecciones por CA-MRSA se ha observado en Estados Unidos, donde las clonas más frecuentes son la USA400 y la USA300, pertenecientes a las secuencias tipo ST1 y ST8 de MLST (*multilocus sequence typing*). Estas clonas son las respon-



**Figura 2.** Ejemplo de cassette *SCCmec* II de origen hospitalario y IV de la comunidad.

sables de la mayoría de las infecciones causadas por CA-MRSA, principalmente la USA300 cepa tipo denominada ISA300-0114, que en la actualidad ha desplazado a la cepa USA400, que se ha diseminado por los hospitales de Estados Unidos, Europa y Australia.<sup>26-28</sup>

En otros continentes las secuencias tipo (ST) más frecuentes de CA-MRSA son la ST30 (Pacífico Sur), ST59 (Taiwán), ST80 (Europa). En Europa también se han encontrado las ST8, ST30.<sup>22,23</sup>

El ST398, que históricamente no se ha asociado a infección en humanos es una clona de animales que actualmente es el más frecuente en granjeros que están en contacto con cerdos, e incluso en la población general en algunas regiones de Europa.<sup>24</sup>

Estudios centinelas realizados en portadores nasales, para valorar aproximadamente la carga de *S. aureus*, en una población asociadas al cuidado de la salud, los MRSA rara vez se aislaron en poblaciones sanas.

La primera descripción de resistencia de los MRSA, fue en 1961, éstos siguen siendo los primeros patógenos nosocomiales, que no se encontraban normalmente en la comunidad. Sin embargo, esta idea ha cambiado en los últimos años, siendo las infecciones por CA-MRSA las que prevalecen y se diseminan con mayor rapidez que las nosocomiales. Aunque las infecciones por MRSA adquiridas en la comunidad se reportaron en Detroit, EUA en 1982, se observó que todos los pacientes tenían predisposición y factores de riesgo de infecciones como una hospitalización previa, y abuso de drogas intravenosas.<sup>25</sup>

El primer caso genuino reportado de infecciones por CA-MRSA fue en individuos del poblado de Kimberly al oeste de Australia en 1990; lo notable de estos pacientes es que se encontraban en áreas separadas y lejanas, además de no haber tenido contacto con individuos con acceso a hospitales; adicionalmente los aislamientos de MRSA conocidos más tarde como cepas WA-MRSA-1 o WA-1 de pacientes no presentaban resistencia a múltiples antibióticos y eran distintos a otras cepas de MRSA presentes en Australia.<sup>26</sup> Posteriormente, durante 1997-1999 se reportaron cuatro niños sanos en EUA, que murieron de sepsis o neumonía necrotizante causada por cepas MRSA.<sup>27,29</sup> Las infecciones no fueron contraídas en el hospital, y los niños no presentaban factores de riesgo para adquirir infecciones por MRSA. Estos pequeños brotes asociadas a cepas CA-MRSA se conocieron más tarde como cepas MW2, las cuales estaban estrechamente relacionadas con WA-MRSA-1.<sup>30</sup>

Un estudio retrospectivo realizado por Herold et al, reportó un incremento en la presencia de infecciones por CA-MRSA durante 1988-1995 en niños de Chicago, EUA, quienes no presentaban factores de riesgo, ni predisposición característica sobresaliente de infeccio-

nes por HA-MRSA.<sup>31</sup> En contraste con la mayoría de los aislamientos de cepas HA-MRSA, los aislamientos obtenidos de cepas CA-MRSA fueron susceptibles a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, además de que no presentaban multiresistencia a los antibióticos. Estos brotes fueron el inicio de lo que es ahora una epidemia por CA-MRSA en Norteamérica. Al siguiente año, la CDC reportó cuatro casos fatales de neumonía o sepsis, en Dakota y Minnesota, EUA, causados por cepas del tipo USA400 tipificados por PFGE (electroforesis por campos pulsados) así como por MLST (la secuenciación tipo por multilocus) o la secuencia tipo I conocida como NW2.<sup>32</sup> La primera ola de infecciones por CA-MRSA, en EUA fue causada por las cepas USA400.

En los últimos años el número de infecciones causadas por CA-MRSA en EUA, se ha incrementado, reportándose un aislamiento de aproximadamente 0.24% de cepas de CA-MRSA de todos los aislamientos de MRSA.<sup>33</sup> Sin embargo, investigaciones recientes llevadas a cabo en tres hospitales<sup>27</sup> mostraron que la incidencia de infecciones por CA-MRSA varió entre 18 y 25% por 100,000 habitantes, mientras que 8 a 20% de todos los aislamientos de MRSA fueron clasificados como cepas CA-MRSA.

En Europa el análisis de los datos colectados de hospitales europeos que participaron en el *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) de enero de 1999 a diciembre de 2002 mostró una prevalencia de MRSA y CA-MRSA entre 0.5 y 44.4%. Además, la tasa de CA-MRSA permaneció baja con una prevalencia de 0.13 y 1.5 de todos los aislamientos.<sup>34</sup>

En América Latina han aumentando los problemas en los hospitales por MRSA. La información recabada por la PAHO (Organización Panamericana de la Salud) demostró que para el año 2004 la prevalencia de MRSA fue la siguiente: Argentina 42%, Bolivia 36%, Chile 80%, Colombia 47%, Honduras 12%, Nicaragua 20%, Ecuador 25%, Guatemala 64%, Paraguay 44%, Perú 80%, Uruguay 59%, Venezuela 25%. De acuerdo con estimaciones realizadas por la Asociación Panamericana de Enfermedades Infecciosas, la frecuencia de infecciones por HA-MRSA se incrementará de manera considerable para el año 2016.<sup>35</sup>

Un fenómeno interesante es el elevado nivel de colonización por cepas CA-MRSA aislados de poblaciones étnicas. Entre los indígenas residentes de Australia, el nivel es de 76%, mientras que la población de indios americanos es de 62%.

## PATOGÉNESIS Y VIRULENCIA

Entre los factores de virulencia de *S. aureus*, muchos de éstos se encuentran tanto en su estructura como en

productos que secreta esta bacteria, los cuales juegan un papel en la patogénesis. Dos características notables de *S. aureus* son, que un factor de virulencia puede tener varias funciones y múltiples factores de virulencia pueden realizar la misma función en la patogenia.

*S. aureus* posee gran número de adhesinas de superficie las cuales le ayudan a adherirse a una variedad de células del hospedero. Estas proteínas denominadas MSCRAMM se encuentran unidas covalentemente al peptidoglucano de la pared celular. Las MSCRAMM son proteínas de superficie llamadas componentes microbianos de reconocimiento de moléculas de matriz adhesivas, median la adherencia a los tejidos del hospedero, como el colágeno, la fibronectina y el fibrinógeno, estas proteínas juegan un papel clave en el inicio de las infecciones endovasculares en huesos, articulaciones y en las prótesis.

La habilidad que tienen las cepas CA-MRSA, sobre todo las conocidas como USA300 y USA400, de causar enfermedad de manera diferente en individuos sanos, sugiere que estos organismos han mejorado su capacidad de evadir la respuesta inmune innata eliminando los neutrófilos. Tanto USA300 como USA400 son ingeridas rápidamente por los leucocitos polimorfonucleares (PMN) *in vitro*. A pesar de la activación normal de los neutrófilos, hay una sobrevivencia significativa de *S. aureus* ingeridos.<sup>36-39</sup>

Las cepas USA300 y USA400 de *S. aureus* son las que mayor número de infecciones causan en EUA, aunque el número de infecciones por USA300 excede ahora a las causadas por USA400, Voyich et al, compararon la virulencia de las cepas USA300 (cepa Lac) y USA400 (cepa MW2 y MnCop) con cepas representativas de HA-MRSA como la cepa COL y MRSA252, donde encontraron que las cepas CA-MRSA incluidas la MnCop, fueron significativamente más virulentas que las cepas COL o MRSA252 en modelos de sepsis en ratón.<sup>39</sup> Aunque la activación de los neutrófilos y la fagocitosis fueron similares entre todas las cepas probadas *in vivo*, la sobrevivencia de USA300 y USA400 fue significativamente mayor después de la fagocitosis comparadas con COL o MRSA252. Comparadas con la cepa MRSA representativa de HA-MRSA COL la cepa aislada inicialmente y MRSA252 una de las clonas más abundantes en los hospitales del Reino Unido y en Estados Unidos (EUA), USA300 y USA400 han aumentado su habilidad para sobrevivir después de la fagocitosis y a la lisis por PMN.<sup>40,41</sup>

De acuerdo a los resultados obtenidos de estudios *in vitro*, usando neutrófilos humanos, las cepas USA300 y USA400 son más virulentas en modelos animales como el ratón con infecciones en piel y sepsis que las cepas COL o MRSA252.

El síntoma principal durante la infección de *S. aureus* es ocasionado por las toxinas consideradas superantígenos,

éstas se unen a regiones invariables del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, las moléculas presentadoras del antígeno y los receptores de linfocitos T, conduciendo a la liberación de citocinas por ambas células causando daño en los tejidos y liberando la toxina del síndrome del choque tóxico (SST-1).<sup>39</sup>

Una de las características más sobresalientes de *S. aureus* es su habilidad para producir una diversidad de toxinas que son el blanco de las células de la sangre humana. Estas toxinas incluyen la hemolisina- $\alpha$  (Hla- $\alpha$ ), la hemolisina- $\alpha$  y hemolisina- $\gamma$ , la leucocidina Pantón-Valentine (PVL), y las  $\alpha$ -modulinas solubles en fenol (PSM- $\alpha$ ), así como péptidos, que tienen relevancia en las infecciones por CA-MRSA, inhibiendo la quimiotaxis.<sup>39</sup>

### Quórum-sensing (QS)

Las bacterias regulan muchos procesos en respuesta a la señalización célula-célula. Estos procesos incluyen factores de virulencia, producción de antibióticos y formación de biofilm. A menudo las bacterias utilizan la señalización célula-célula, para regular la densidad de población conocida como quórum-sensing (QS).

Los sistemas QS en los estafilococos tienen un enorme impacto en el éxito del patógeno durante la infección, controlando la fisiología y los factores de virulencia de la bacteria. En los estafilococos el sistema QS es denominado *agr* (gen accesorio regulador), el que regula la expresión de toxinas y la degradación de exoenzimas como las proteasas, así como una baja regulación sobre varias proteínas de adhesión durante la fase estacionaria de crecimiento de la bacteria.

El gen regulador *agr* utiliza un péptido feromona (péptido autoinductor AIP) cuando la concentración de inicio es alcanzada a cierta densidad celular se une a la membrana donde se localiza una cinasa de histidina (AgrC), la cual activa una proteína reguladora AgrA, involucrada en la transcripción del operón Agr.

### Cápsula

La cápsula está compuesta de polisacáridos, más de 90% de los aislamientos clínicos de *S. aureus*, producen cápsulas de los cuales hay 11 serotipos reportados. Las cepas productoras de cápsulas tipo 5 y 8 de *S. aureus*, son responsables de 75% de las infecciones clínicas.

### Leucocidina Pantón-Valentine (PVL)

La biología molecular ha permitido la identificación de numerosos factores de virulencia de *S. aureus*, algunos de

los cuales se observan muy frecuentes en infecciones por MRSA. El factor de virulencia mejor descrito, más estudiado y probablemente responsable de algunas características clínicas distintivas de infecciones por CA-MRSA, son los genes que codifican la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL). La PVL es una exotoxina transmitida por bacteriófagos, codificada por dos genes *lukPV* y *lukS*. Los genes codifican una leucotoxina con dos proteínas; S y F, *LukS* y *LukF*. Los genes de la PVL y las hemolisinas alpha son toxinas formadoras de poros y lisis celular de neutrófilos, monocitos y macrófagos, provocando un aumento en la permeabilidad. Es responsable de la activación celular de la membrana a través de canales de calcio (CA-MRSA).

La toxina PVL se describió por primera vez en 1894 por van de Velde y se asoció con infecciones de piel y tejidos blandos en 1932 por Pantón-Valentine. Los genes que codifican la toxina pueden diseminarse de una cepa a otra por bacteriófagos.

Las funciones de la PVL, hacen que se desarrolle inflamación, quimiotaxis e infiltración de neutrófilos, así como secreción de enzimas degenerativas y generación de iones superóxidos, los cuales causan necrosis en los tejidos. La combinación de los genes *LukS* y *LukF* de la toxina PVL mostró ser un potente inductor de mediadores inflamatorios en los granulocitos humanos *in vitro*, además de causar lesiones dermonecroticas en conejos inyectados con PVL.

Los resultados obtenidos en modelos animales publicados a la fecha indican que la PVL puede o no tener un papel significativo en las infecciones, pero puede contribuir con algún tipo de infección grave, por lo que las investigaciones siguen enfocándose en el papel que juega esta citotoxina en las infecciones causadas por CA-MRSA.<sup>41</sup>

### Elemento catabólico móvil de la arginina (ACME)

El elemento catabólico de la arginina tipo I (ACME), es un segmento de DNA compuesto por 31 kb, es único en cepas USA300, contiene dos factores de virulencia potentes incluye la vía de la arginina desaminasa (ACME) y un oligopéptido permeasa (*opp3*). ACME juega un papel importante en el crecimiento, transmisión y patogénesis de las cepas de CA-MRSA, USA300, identificado por Diep.<sup>41</sup> El elemento ACME está insertado dentro del marco de lectura abierta *orfX* y sobrepuesto al elemento genético móvil *SCCmec*, codifica la vía de desaminasa de la arginina (el conjunto *arcABCD*) y el operón oligopéptido permeasa (*opp-3*) que se ha propuesto como contribuyente de la virulencia. ACME contiene un sistema de completo (*arc*) que convierte la L-arginina a L-ornitina con producción de amonio y ATP, también codifica un oligopéptido permeasa zinc que contiene un alcohol deshidrogenasa. El

papel de ACME se demostró en el modelo de sepsis en conejo. Ayuda a la colonización a través de *arc* mediando la amonificación del medio ácido de la piel.

### Hemolisina alfa (Hla- $\alpha$ )

La hemolisina  $\alpha$ , también llamada toxina  $\alpha$ , es considerada el prototipo de las citotoxinas formadoras de poros, lisan los monocitos, macrófagos, linfocitos, eritrocitos, plaquetas y las células endoteliales de humanos y animales; además, contribuye al incremento de eventos trombóticos asociados con la sepsis. En el modelo murino la toxina  $\alpha$  es significativamente grave en la enfermedad causada por CA-MRSA cepas USA300 y USA400. La cepa USA300 en particular es conocida por producir niveles significativos de esta toxina debido al alto nivel de expresión del gen regulador *agr*, un operón «*master switch*» maestro de encendido y apagado», que regula muchos factores de virulencia.

La Hla- $\alpha$ , es una toxina citolítica secretada por *S. aureus*, es letal en animales y se le ha asociado con muertes en humanos. Aunque el papel de la Hla- $\alpha$  en la virulencia de *S. aureus* se ha estudiado previamente en infecciones en modelos animales, su función en la patogénesis en cepas CA-MRSA es esencial en el desarrollo de la neumonía.

Estudios sobre la toxina  $\alpha$ , han sugerido su potencial como una estrategia nueva para una terapia antimicrobiana en infecciones de piel y tejidos blandos en humanos. En el modelo de ratón sobre dermonecrosis, un grupo de investigadores usaron anticuerpos monoclonales contra la toxina  $\alpha$ , de tres cepas de CA-MRSA incluyendo la cepa USA300, observaron que el tamaño de la lesión fue significativamente reducida en el ratón proporcionándole estos anticuerpos comparados con los controles. Estos datos son consistentes con un estudio previo que demostró que dándole al ratón la toxina  $\alpha$ , con un antisuero específico o inmunizándole activamente con una forma no toxigénica de la toxina, se observó una reducción en el tamaño de la lesión en piel causada por USA300, además de prevenirse una dermonecrosis. Estos resultados han permitido tener opciones para un nuevo tratamiento en las infecciones de piel en humanos por MRSA.

Estudios subsecuentes indicaron que la inmunización con Hla protege a los animales en la patogénesis contra *S. aureus*, además de que esta molécula se puede utilizar como candidato potencial para el desarrollo de una vacuna.

Otros estudios reportaron que la Hla promueve la neumonía por *S. aureus* a través de la generación de la quimiocina CXC que recluta neutrófilos en el pulmón. Estos estudios proporcionan un soporte fuerte de la idea de la patogénesis de la neumonía severa debido en parte

al daño causado por los neutrófilos del hospedero que por *S. aureus* o las moléculas de *S. aureus per se*.

### Modulinas tipo alfa solubles en fenol

Las modulinas son péptidos alfa helicoidales, cortos, antifipáticos, codificadas por los genes del operón *psm*  $\alpha$ , localizadas en el centro del genoma, compuestas de aproximadamente 20 aminoácidos que reclutan, activan y destruyen leucocitos. Estudios usando cepas silvestres e isogénicas de USA300 y USA400, demostraron que estos péptidos contribuían significativamente a la virulencia en modelos de infección de piel y sepsis en ratón, comparados con las cepas aisladas de HA-MRSA contribuyendo significativamente al incremento en el fenotipo de la virulencia de las cepas CA-MRSA.

### SURGIMIENTO DE CA-MRSA

Existen diferentes características clínicas y epidemiológicas, así como tipos de marcadores moleculares en MRSA. De acuerdo a la definición propuesta por la CDC (Centro de Control de Prevención de Enfermedades), las cepas CA-MRSA son aisladas de pacientes fuera del hospital o pacientes dentro de las 48 horas después de haber sido admitidos en el hospital.

Aparte del historial médico del paciente de no presentar infecciones por MRSA o estar colonizado por estas cepas, no debe estar hospitalizado por largo tiempo ni en cuidados de enfermería en casa, hospicios, diálisis y cirugía. Además, de no existir factores de riesgo para adquirir cepas de MRSA, como catéteres, agujas y dispositivos médicos que pasan a través de la piel dentro del cuerpo. En la mayoría de los casos que progresan e invaden tejidos hay presencia de bacteriemia y muerte.<sup>42</sup>

Los primeros casos de infecciones por MRSA asociados a la comunidad (CA-MRSA) ocurrieron en Australia a inicios de 1990. A partir de estos brotes las infecciones por CA-MRSA se han reportado en todo el mundo, alcanzando un carácter pandémico.

Las primeras cepas fueron USA400 (ST1) cuya característica representativa de este linaje es la llamada clona MidWest (MW2), las infecciones ocurrieron en individuos que no habían sido hospitalizados y sin terapia antimicrobiana por tiempo prolongado. Muchos de estos pacientes habitaban en áreas separadas como la región de Kimberly en el oeste de Australia en una población de aborígenes. EL análisis con la técnica de PFGE resultó que las cepas eran diferentes a las encontradas en los hospitales. Después de una década, estas cepas se diseminaron por toda Australia a otros países.

En 1990, Harold et al, reportaron un incremento en el número de infecciones por CA-MRSA en Chicago en niños sin presentar factores de riesgo para adquirir la enfermedad por CA-MRSA. Al siguiente año, la CDC reportó cuatro casos fatales de neumonía por CA-MRSA en niños en el norte de Dakota y Minnesota ocurridos entre 1997 y 1999. Estas infecciones fueron causadas por el tipo de PGFE USA400 y la secuencia tipo de Multilocus (MLSTI o STI), cepa conocida como MW2.<sup>43</sup>

Esta fue la primera ola de infecciones por MRSA en USA causada por cepas USA400. Un estudio de aislamientos en Canadá realizado de 1999 a 2002, de MRSA reportó que el patógeno causante de las infecciones eran cepas USA400.<sup>44</sup>

Aunque USA400 permanece como causa significativa de infección en Norte América, especialmente en Canadá y Alaska, esta clona ha sido reemplazada por USA300 (ST8), que muestra una alta coherencia entre las epidemias globales desarrolladas por CA-MRSA. Los brotes causados por USA300 en EUA, son más severos en términos de frecuencia y severidad de las infecciones.<sup>45,46</sup>

En un periodo de tiempo corto USA300 se ha convertido en la causa más frecuente de infecciones de la piel en pacientes reportados en urgencias en EUA causando 97% MRSA y 58% del total de infecciones reportadas. Notablemente USA300 se encuentra ahora como causa de enfermedad en hospitales en un nivel incrementado.

Sin embargo, las cepas clásicas del hospital como USA100 todavía son las principales cepas causantes de infecciones asociadas a hospitales. Los casos de USA300 al parecer se suman a estos casos causados por cepas HA-MRSA, mejor dicho reemplazan las cepas tradicionales HA-MRSA establecidas dentro de los hospitales.

En otras partes del mundo, las infecciones por CA-MRSA no tienen la misma escala que en EUA. En Europa, la mayoría de los casos por CA-MRSA son causadas por la cepa tipo ST80; en Asia y Australia las clonas CA-MRSA son diversas. En Taiwán, Vietnam y China domina la cepa tipo ST59, en Corea prevalece la ST72, en el Pacífico Sur, Australia y el este de Rusia se encuentra la clona ST30. En Camboya prevalece la ST121 y ST834. Además de que algunos tipos de CA-MRSA diferentes a USA300 pueden causar infecciones invasivas severas.

Existen múltiples clonas de CA-MRSA a nivel mundial, así como una segregación de estas clonas basadas en la técnica MLST por ejemplo USA300 (ST8), predomina en EUA, USA400 (ST1), USA1100 (ST30) y USA1000 (ST59) son clonas notables por causar infecciones por CA-MRSA. ST1 y ST30 son la causa de las principales infecciones por CA-MRSA en Australia y Oceanía, mientras que la clona ST80 predomina en Europa (*figura 3*).<sup>43</sup>



Se han detectado muchos tipos de secuencias (STs) de CA-MRSA en todo el mundo, cubriendo un amplio espectro de diversidad genética de *S. aureus*.

### Origen de los MRSA asociados a la comunidad (CA-MRSA)

El antibiograma y la composición de los genes de MW2 permitió sustentar la hipótesis de que esta nueva clona MRSA surgió como resultado de la integración de *SCCmec* en el genoma en cepas MSSA, en un paciente fuera del hospital. Una segunda hipótesis propone que las CA-MRSA se originaron de una cepa del hospital. La hipótesis más probable sobre el origen del cassette cromosomal estafilococal *mec* (*SCCmec*) es que fue introducido independientemente en los genomas de diferentes cepas de *S. aureus* meticilina susceptible (MSSA), en varias regiones geográficas.

Se han propuesto dos teorías que describen el origen del *SCCmec* en las cepas CA-MRSA. La primera teoría fue propuesta por Okuma et al.,<sup>47</sup> en la cual el elemento *SCCmec* tipo IV se incorporó en el genoma de las cepas MSSA para producir la toxina PVL (leucocidina de Pantón-Valentine).<sup>48</sup>

Estudios japoneses confirmaron la presencia de la toxina PVL en cepas MSSA en 1960 el cual se convirtió en la cepa ST30-MRSA-IV. Esta hipótesis se confirmó por estudios de Monecke et al.<sup>49</sup> quienes sugirieron que las cepas dentro del genoma de *S. aureus* producía la toxina PVL.

La segunda teoría nos dice que de las cepas CA-MRSA aparecieron dentro del hospital donde ambas cepas HA-MRSA y CA-MRSA tienen un ancestro común. Quizás fue una cepa penicilina resistente que apareció tanto en pacientes externos como en los hospitalizados en 1959, como

resultado de la introducción de antibióticos  $\beta$ -lactámicos en 1960, la cepa desapareció o reapareció después de incorporar los genes que codifican para la toxina PVL y el cassette *SCCmec* tipo IV por transferencia horizontal del gene a través del fago  $\phi$ SLT, dando origen a las cepas CA-MRSA, ST30-MRSA-IV. Se ha sugerido que ambas cepas HA-MRSA y CA-MRSA tienen un ancestro común.

Actualmente se cree que los CA-MRSA tienen un origen clonal, por evolución de cepas sensibles a la meticilina en la comunidad, que incorporan en su genoma el *SCCmec* tipo IV o V. 20% del genoma de CA-MRSA es debido a la adquisición horizontal de elementos genéticos móviles, ausentes en las cepas HA-MRSA.

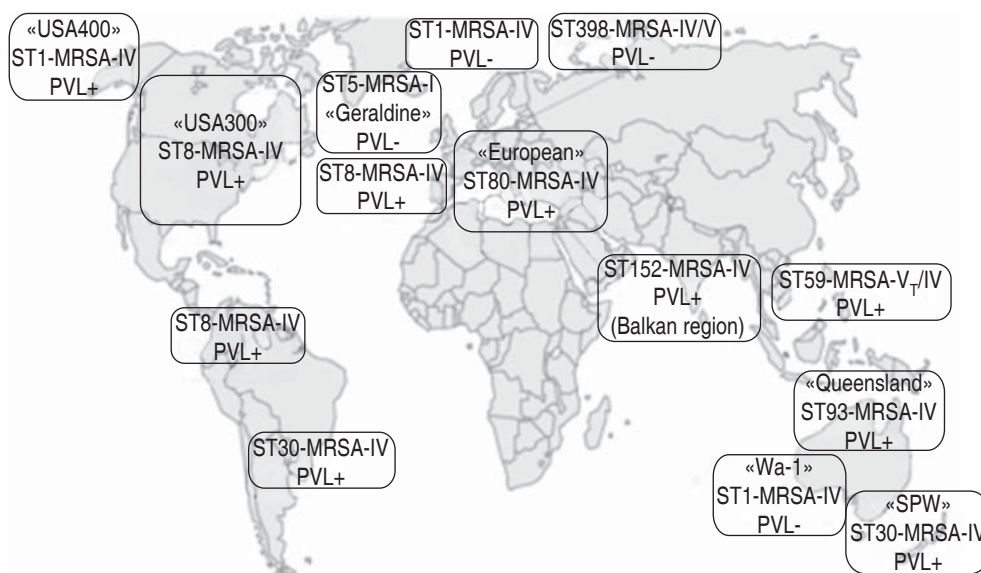
### Genoma CA-MRSA

Los intentos por entender las bases moleculares de la patogenia exitosa de CA-MRSA se iniciaron al analizar y comparar el contenido genético de las cepas CA-MRSA con otras cepas de *S. aureus*, incluyendo las de HA-MRSA.

Estos análisis se enfocaron en conocer los genes de virulencia y después en la secuenciación del genoma de cepas representativas de CA-MRSA y HA-MRSA.<sup>50,51</sup>

Un resultado inicial fue que casi todas las cepas CA-MRSA conocidas en ese tiempo contenían los genes que codifican para la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL).

Con la secuenciación del genoma y el análisis clonal de dos cepas de CA-MRSA de diferentes regiones de EUA como la cepa MW2 USA400 y la clona pandémica USA300 cepa FPR374, se reveló que 20% del contenido del genoma de las cepas CA-MRSA se debe a la adquisición horizontal de múltiples elementos genéticos móviles, como



**Figura 3.**

Diseminación de las clonas CA-MRSA a nivel mundial.

profagos e islas de patogenicidad, los cuales están ausentes en las cepas tradicionalmente asociadas a la hospitalaria (HA-MRSA) como las cepas COL, N315 y MRSA 252. Los profagos y la islas de patogenicidad contienen un gran número de factores especializados en la patogenicidad como las enterotoxinas y exoproteínas que le ayudan a las cepas CA-MRSA a evadir la defensas del hospedero.<sup>51,52</sup>

La cepa MW2 USA400 contiene 18 toxinas que no se encuentran en las cepas asociadas al hospital (HA-MRSA).

De estos superantígenos, la enterotoxina H ha sido reportada por tener una alta afinidad de unión al complejo principal de histocompatibilidad clase II. Es la molécula que se encuentra únicamente en MW2 y no en otras cepas de CA-MRSA o cepas HA-MRSA.

Las cepas MW2 y USA300 tienen dos elementos genéticos móviles en común, el profago  $\phi$ SA2pvl que codifica la toxina citolítica, la leucocidina Pantón-Valentine (PVL) y el cassette cromosomal estafilocócico (SCCmec) tipo IV, que le confiere resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

El SCCmec IV está presente en los cinco linajes clonales de CA-MRSA y casi en todas las cepas CA-MRSA que causan enfermedades esporádicas en la comunidad. El SCCmec tipo IV encontrado en las cepas CA-MRSA es el más pequeño en tamaño con respecto a los otros elementos SCCmec I, II, III encontrados en las cepas hospitalarias tradicionales, lo cual puede explicar su transferencia horizontal extensa entre los linajes de *S. aureus* para generar una amplia diversidad de cepas CA-MRSA, además la secuenciación del genoma de la clona pandémica USA300 reveló la adquisición horizontal del elemento catabólico móvil de la arginina tipo I, a través de *S. epidermidis* que es comensal de la piel en el humano; se ha postulado que el ACME tipo I ayuda al crecimiento y sobrevivencia de USA300 dentro del hospedero, y de promover la colonización en la piel y su diseminación.

### Vacunas

Durante varias décadas la meta de muchos investigadores ha sido desarrollar una vacuna anti-*Staphylococcus aureus*. El blanco para las infecciones por cepas de CA-MRSA es la toxina PVL. Sin embargo, en un estudio realizado los niveles de anticuerpos contra la toxina PVL en niños con infecciones por CA-MRSA, no protegieron contra infecciones de piel primaria o recurrente por CA-MRSA.

Otros investigadores que usaron el modelo murino con dermonecrosis, evaluaron un antagonista de C5a llamado EP67 por su habilidad de inducir una respuesta inmune en el humano contra CA-MRSA. EP67 fue efectiva limitando la infección y promoviendo la síntesis de

citocinas y neutrófilos; estos resultados prometedores garantizan el desarrollo de más investigaciones en humanos.

Otros estudios trataron de desarrollar una vacuna basados en el peptidoglicano de la pared celular de la bacteria la A170PG, la cual mostró ser protectora en el modelo murino contra varias cepas de MRSA incluyendo A174, A175, A176 y RIMD31092.

En junio de 2011, Merck e Intercell anunciaron el término de la fase II/III del desarrollo de V170, una subunidad de la vacuna conteniendo el antígeno IsdB localizado en la superficie celular de la proteína reguladora del hierro de *S. aureus*. Sin embargo, hubo una gran preocupación por la gran mortalidad y disfunción de órganos en los individuos que recibieron esta vacuna contra los que recibieron sólo placebo. Hay un consenso para el futuro de las vacunas las cuales necesitan que contengan múltiples antígenos como proteínas de superficie, toxoides, polisacáridos capsulares entre otros, y que el papel biológico que median las células de la respuesta inmune hacia la infección por MRSA necesita entenderse mejor para desarrollar una vacuna efectiva y exitosa.

### MRSA en animales

Los MRSA también se han aislado de animales domésticos y en el ganado. Se ha encontrado que estas cepas de MRSA son una fuente de infección para el humano. En el caso de animales domésticos la clona EMRSA-15 (ST22/SCCmec IV/PVL-negativo) se ha aislado de perros y gatos en Europa, incluyendo el Reino Unido, Irlanda y Alemania, la cepa epidémica canadiense MRSA-2 clona (ST5-/SCCmec II/PVL-negativa) se aisló de perros y gatos y la cepa epidémica canadiense MRSA-5 clona (ST8/SCCmec IV/PVL-negativa) se aisló de caballos en Norte América. Además, las clonas CA-MRSA, PVL-positivas se han aislado de animales domésticos, de los cuales se han reportado infecciones recurrentes como el caso de las ST80-PVL-positiva a través de transmisión intrafamiliar entre las amas de casa y gatos. Para prevenir infecciones recurrentes es importante la erradicación de MRSA de animales de compañía, así como de pacientes y sus amas de casa.

Además, del aislamiento de MRSA del ganado, también se han obtenido cepas de cerdos, y pollos, en Holanda, Bélgica, Alemania, Hungría, EUA, Australia y Corea.

Un estudio realizado por van Rijen concluyó que el riesgo de infecciones en los granjeros por cerdos y vacas era mayor que en la gente que no tiene contacto con animales, la clona ST398 y el elemento SCCmec IV o V como las clonas CA-MRSA asociadas a animales se han diseminado ampliamente en el ganado y animales de compañía convirtiéndose en un potencial de riesgo de infección en humanos.

## TRATAMIENTO

En infecciones de piel y tejidos blandos se recomienda una incisión y drenaje, puede ser lo adecuado para niños y pacientes jóvenes con abscesos cutáneos no complicados y sin signos de infección sistémica.

Cuando el paciente no responde al drenaje adecuado, el tratamiento consiste en la administración de antibióticos orales, con o sin incisión y drenaje.

La administración de un antibiótico junto con el drenaje de la lesión está recomendada en casos de gravedad de los síntomas locales, presencia de signos o síntomas de la infección sistémica.

El principal reto en el tratamiento es la sospecha de este patógeno y el uso de alternativas terapéuticas como la clindamicina, que se ha mostrado ser eficaz en infecciones desarrolladas por CA-MRSA, ya que penetra bien en los tejidos, incluyendo pulmón, líquido pleural, tejido subcutáneo y hueso, tiene la ventaja de actuar sobre el ribosoma bacteriano inhibiendo la producción la LPV.

La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol, tiene excelente actividad contra tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, pero no para infecciones sistémicas. Sin embargo, hay que hacer pruebas de sensibilidad, ya que se ha observado cierta resistencia de algunas cepas de CA-MRSA a la doxiciclina.

La utilización de rifampicina como monoterapia, se ha observado que genera resistencia, por lo que si se llega a utilizar se debe asociar con otro antimicrobiano.

El linezolid tiene una eficacia superior a la vancomicina en la neumonía nosocomial por MRSA, su uso se debe limitar a infecciones graves causadas por CA-MRSA, especialmente en neumonías de elevado costo y a su toxicidad con el uso prolongado, este antimicrobiano inhibe la producción de la LPV.

Los nuevos antimicrobianos usados como terapia contra infecciones causadas por CA-MRSA, como la daptomicina han mostrado ser eficaces contra éstas, aunque no se puede utilizar en el caso de neumonía. Otro antibiótico es la tigeciclina que presenta actividad contra infecciones desarrolladas por CA-MRSA.

Las tetraciclinas como doxiciclina o minociclina son una opción para el tratamiento de estas infecciones.

## CONCLUSIONES

En la última década se ha producido un aumento en las infecciones por MRSA en la comunidad, cuyo origen no está relacionado con el hospital. Estas infecciones producidas por CA-MRSA en pacientes que no presentan factores de riesgo establecidos para la infección por

MRSA constituyen actualmente una epidemia en países como Estados Unidos. Aunque estos microorganismos generalmente producen infecciones leves de piel y tejidos blandos, también, son agentes causales de neumonía necrosante, sepsis y otras enfermedades invasivas. Las cepas de CA-MRSA tienen elementos genéticos y toxinas distintas de los HA-MRSA, estas diferencias se consideran las causas de las variaciones en la epidemiología y en la enfermedad. La detección temprana de la enfermedad por CA-MRSA, es crucial pero difícil, además, se necesita más trabajo de reconocimiento de estas infecciones para entender a *S. aureus*, endémico, ya que en países en vías de desarrollo los sistemas de vigilancia de salud son escasos y no se tiene conocimiento de estas infecciones.

## REFERENCIAS

1. Pahissa A. Infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. Barcelona, España: ICG, Marge, SL; 2009.
2. Moreillon P, Que Y, Glauser M. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Olin R. Principles and practice of infectious diseases. 6a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.
3. Crossley KB, Jefferson KK, Archer GL, Fouler VG Jr. *Staphylococci in human disease*. 2nd edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
4. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Características generales de *Staphylococcus aureus*. Rev Latinamer Patol Clin. 2014; 61: 28-40.
5. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. Rev Latinamer Patol Clin. 2014; 61: 196-204.
6. Daum R. Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Am Med Association. 2007; 35: 380-390.
7. Davis S, Perris M, Donabedian S, Manierski C, Singh A, Vager D. Epidemiology and outcomes of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. J Clin Microbiol. 2007; 45: 1705-1711.
8. Klevens M, Morrison M, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. J Am Med Association. 2007; 298: 1763-1771.
9. Kuehnert M, Kruszon-Moran D, Hill H, McQuillan G, McAllister S, Fosheim G. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis. 2006; 193: 171-179.
10. Hiramatsu K, Cuil L, Kuroda M, Ito T. The emergent and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 2001; 9: 486-493.
11. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwit RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med. 2006; 355: 666-674.
12. Reyes J, Rincón S, Díaz L. Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1861-1867.
13. Ma XX, Galiana A, Pedreira W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 973-976.
14. Moellering RC Jr. The growing menace of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med. 2006; 144: 368-370.

15. Growitz RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 1-7.
16. Crawford SE, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: Scheld WM, Hooper DC, Huges JM editors. *Emerging infections*. Washington, DC: ASM Press; 2007.
17. van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Heck ME, Wannet WJ. Transmission of Pantone valentine leukocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 6209-6211.
18. Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2008; 16: 361-368.
19. Hanssen AM, Ericson-Sollid JU. *SCCmec* in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 46 (1): 8-20.
20. Ito T, Ma XX, Tekeuchi 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.
21. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Rev Microbiol*. 2009; 7: 629-641.
22. Uhlemann AC, Otto M, Lowy FD, DeLeo FR. Evolution of community and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Gen Evolution*. 2013; 21: 563-574.
23. Nami TS, Le Dell KH, Sabatti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Elianne J. Comparison of community and health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003; 290: 2976-2984.
24. Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol*. 2008; 128: 298-303.
25. Anderson ME, Lefabre SL, Weese JS. Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending and international equine veterinarians conference. *Vet Microbiol*. 2008; 129: 410-417.
26. Tenover F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: it's not just in communities anymore. *Clin Microbiol Newsletter*. 2006; 28: 33-36.
27. Faria NA, Oliveira DC, Westh H, Monnet DL, Larsen AR, Skov R. Epidemiology of emerging methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a nationwide study in a country with low prevalence of MRSA infection. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 1836-1842.
28. Kennedy AD, Otto M, Braughton KR, Whitney AR et al. Epidemic community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* recent clonal expansion and diversification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 1327-1332.
29. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1436-1444.
30. Udo EE, Rearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp*. 1993; 25: 97-108.
31. Herold B, Immergluck L, Laurdeldale K, Gaselin R, Boyle-Vavra S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with unidentified predisposing risk. *J Am Med Assoc*. 2007; 299: 593-598.
32. von Eiff C, Becker K, Machaka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 11-16.
33. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 131-139.
34. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS). Summary of latest data on antibiotic resistance in the European Union 2010. Available in: <http://www.ecdc.europa.eu>
35. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the western Pacific region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001; 32 (Suppl 2): S114-32.
36. Kennedy AD, De Leo FR. Epidemiology and virulence of community-Associated MRSA. *Clin Microbiol Newsletter*. 2009; 31: 153-159.
37. De Leo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23: 17-34.
38. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3: 948-958.
39. Voyich JM, Braughton KR, Sturdevant DE, Whitney AR. Insights mechanisms used by *Staphylococcus aureus* to avoid destruction by human neutrophils. *J Immunol*. 2005; 175: 3907-3919.
40. Li M, Diep BA, Villaruz AE, Braughton KR, Jiang X, DeLeo FR et al. Evolution of virulence in epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 5883-5888.
41. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Hefferan H et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 978-984.
42. King MD, Humprey BJ, Wang YF, Kourbatova EV. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft tissue infections. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 309-317.
43. Takano T, Higuchi W, Otsuka T, Baranovich T, Enany S, Saito K. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. *Antimicrob Agen Chemoth*. 2008; 52: 837-845.
44. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. *Lab Invest*. 2007; 87: 3-9.
45. Tenover FC, Goering RV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA 300: origin and epidemiology. *J Antimicrobial Chemoter*. 2009; 64: 441-446.
46. Tewhey R, Cannavino CR, Leake JA, Bansal V, Topol EK. Genetic structure of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300. *BMC Genomics*. 2012; 13: 508-514.
47. Okuma K, Iwakawa K, Tumidge JD. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in community. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 4289-4294.
48. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 222-235.
49. Monecke S, Slickers P, Ellington MJ, Kearns AM, Ehrlich R. High diversity of Pantone-Valentine leukocidin-positive, methicillin susceptible isolates of *Staphylococcus aureus* implications for the evolution of community-associated methicillin resistant *S. aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 1157-1164.
50. Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2006; 367: 731-739.
51. Baba T, Takeuchi F, Kurdo M. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*. 2002; 359: 1819-1827.
52. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 7687-7692.