

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Alexandra Diederich Ríos*, Brian Donis Alvarado*, Katherine Rodríguez Ortiz**

* Estudiantes de medicina UNSLP

** Docente de Microbiología UNSLP

RESUMEN

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema de gran escala para la humanidad. *Staphylococcus aureus* es una bacteria común de la microbiota humana, y puede existir tanto como un colonizador inofensivo o un patógeno importante. Puede causar una serie de infecciones, incluyendo piel y tejidos blandos, huesos, articulaciones, además de neumonía, septicemia, constituyéndose en la principal causa de infecciones nosocomiales en América Latina. Con el transcurso de los años, fue adquiriendo resistencia a los antibióticos, empezando con la penicilina, la cual ha sido una alternativa inicial. Con el pasar del tiempo, se fueron implementando nuevas opciones para el tratamiento como la oxacilina, la vancomicina, a los cuales la bacteria también fue creando una resistencia cada vez mayor, lo cual limita mucho más las alternativas terapéuticas, principalmente en enfermedades graves.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, SARM, resistencia

INTRODUCCIÓN

Entre 1880 y 1882, sir Alexander Ogston describió la enfermedad por *Staphylococcus* y su rol en la sepsis y la formación de abscesos. Más de 130 años han pasado y esta bacteria continúa siendo uno de los patógenos humanos más peligrosos. Es una de las causas más comunes de infecciones nosocomiales y comunitarias, manifestando una carga alta de morbilidad y mortalidad.

(Enriquez et al, 2003; Lujan, 2013; Perazzi, 2010).

La penicilina demostró inicialmente una alta efectividad contra las infecciones estafilocócicas; sin embargo, cepas de *S. aureus* productoras de penicilinasas emergieron en 1944, la cual había comenzado a usarse apenas en 1941.

Para afrontar este problema, en 1959, fue desarrollado el β -lactámico semi-sintético metilicina. Sin

embargo, en 1961, se detectó la emergencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), convirtiéndose en un importante patógeno nosocomial. (Spirandelli et al, 2012).

La vancomicina, de la clase de los glucopéptidos, se introdujo en 1958 como un agente activo contra SARM.

En 1979, entre el 60 y el 80% de cepas de este microorganismo en la comunidad era resistente a la penicilina. A finales de la década del 80, el 8% de los *Staphylococcus aureus* a nivel hospitalario ya eran resistentes a la meticilina. (Rincón et al, 2014; Enriquez et al, 2013).

A finales de 1990, se informó de cepas con cierta resistencia a los glucopéptidos, llamadas *S. aureus* vancomicina intermedia o VISA y *S. aureus* glucopéptido intermedio o GISA. El primer aislamiento de VISA ocurrió en Japón en 1997 y más de un centenar de cepas VISA se han reportado en los años subsiguientes. El primer caso de resistencia a vancomicina VRSA fue encontrada en 2002.

Se prevé que en los próximos años, la utilidad de muchos antimicrobianos usados para tratar infecciones por bacterias Gram-positivas sea mínima, lo que conllevaría a la misma situación de hace más de 50 años, cuando los pacientes morían por

infecciones estreptocócicas y estafilocócicas al no disponer de tratamientos útiles. (Manfredi et al, 2010).

S. aureus ahora forma parte del grupo de patógenos definido por la "Infectious Diseases Society of America" (IDSA) como ESCAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacteriaceae*), debido a que presentan resistencia a varios antibióticos y a que 'escapan' de la acción de la mayoría de las opciones terapéuticas disponibles. (Rincon et al, 2014).

El objetivo de este artículo de revisión es actualizar la información sobre los nuevos antibióticos que se han ido desarrollando contra las cepas multirresistentes de *S. aureus*.

El manejo de los antimicrobianos es de por sí complicado, debe fundamentarse en un juicio clínico del diagnóstico y exige al médico conocimiento e integración de múltiples disciplinas, como microbiología, patología de las enfermedades infecciosas, epidemiología general, local y por grupos de edad, farmacología, alergias e interacciones medicamentosas, y comportamiento de la resistencia bacteriana; todo ello

para lograr un máximo efecto terapéutico del fármaco.

El *Staphylococcus aureus* es clasificado como un coco Gram-positivo, coagulasa positivo, clasificado como peligroso para el hombre por su potencial patogénico, así como por su capacidad de adquirir resistencia a diferentes grupos de antibióticos. Estas bacterias pueden diseminarse en el medio ambiente por diferentes vías; un 50 % puede ser portado por los adultos en las fosas nasales o la superficie cutánea. Se puede transmitir por vía aérea, pero el medio más habitual de diseminación es a través de las manos de los profesionales de la salud. (Enriquez et al, 2013).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Específicamente el *Staphylococcus aureus*, utiliza de forma simultánea varias modalidades de resistencia, y los antimicrobianos pueden ser atacados por todos estos mecanismos, de ahí que hoy resulte tan difícil el tratamiento de las infecciones donde esta bacteria es el agente causal.

La producción de enzimas que destruyen e inactivan el antimicrobiano es un mecanismo muy común desarrollado por los diferentes grupos de bacterias; producción de enzimas permanentes (constitutivas)

o transitorias (inducibles) que se encargan de inactivar o destruir el antibiótico antes que interactúe con su sitio de acción en la célula bacteriana. Este mecanismo es muy eficiente, ya que produce daño en el medicamento sin dejar secuelas en la bacteria, por ejemplo: enzimas beta-lactamasas y enzimas fosforilantes o acetilantes que afectan a los aminoglucósidos y la cloranfenicol acetiltransferasa.

Otro mecanismo de resistencia utilizado por estas bacterias, es la reducción de la permeabilidad, que al ser modificada, disminuye la cantidad del antibiótico que alcanza el sitio diana.

La resistencia bacteriana, además de poner en peligro la eficacia de los programas de atención de salud, puede constituir un grave riesgo epidemiológico, al diseminarse de un lugar a otro, extenderse de áreas donde son más altos los reportes de resistencia, de los hospitales hacia la comunidad e, incluso, por diferentes regiones y países. (Schito, 2006).

Resistencia a meticilina

El mecanismo de resistencia a meticilina desarrollado por *S. aureus* se basa en la producción de una proteína de unión a la penicilina (PUP) adicional, la PUP2a, la cual es completamente funcional y no tiene

afinidad por los antibióticos β -lactámicos.

Esta proteína es codificada por el gen *mecA*, que está localizado en un elemento genético móvil denominado casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*). SCC*mec* transporta a los genes *mecA*, *mecI* (represor) y *mecR1* (transductor de señal); estos dos últimos regulan la expresión de *mecA*.

Resistencia a β -lactámicos

La resistencia es debido a la producción de un penicilinas (o β -lactamasas). Más del 90% de los aislamientos de estafilococos producen ahora β -lactamasas, que inactiva los antibióticos β -lactámicos por hidrólisis de su anillo β -lactámico. El gen *BlazA* codifica la β -lactamasa y es parte de un elemento transponible en un plásmido, que a menudo también contiene genes resistentes a otros antibióticos, (por ejemplo, gentamicina y eritromicina). (Schito, 2006).

Resistencia a glucopéptidos

La resistencia en las cepas VISA se cree que ocurre únicamente como resultado de alteraciones en la síntesis de peptidoglucano. La resistencia en cepas VRSA es causada por la alteración del péptido terminal de D-alanil-D-alanina a D-alanil D-lactato de la pared celular. La

vancomicina previene la inhibición de la síntesis de la pared celular. Estas cepas VISA sintetizan mayores cantidades de peptidoglucano con residuos más expuestos y gruesos de D-alanil-D-alanina. La pared celular engrosada que se encuentra en estas cepas evita que las moléculas del fármaco alcance el sitio diana. Los genes de resistencia específicos para cepas de VISA y VRSA son, hasta ahora, desconocidos. (Rincon et al, 2014; Schito, 2006).

NUEVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Quinupristina / Dalfopristina

El llamado antibiótico de las estreptograminas, quinupristina / dalfopristina, es una combinación de dos derivados semi-sintéticos de pristinamicina, representados, en una proporción 30:70. Sin embargo, la resistencia a la quinupristina/dalfopristina puede ocurrir por varios mecanismos de modificación enzimática, transporte activo de flujo específico de bombas mediadas por una proteína de unión de trifosfato de adenosina, y la alteración del sitio diana. Esta combinación actúa sinérgicamente para inhibir la síntesis de proteínas bacteriana a nivel del ribosoma. Quinupristina/dalfopristina, es activa contra *Staphylococcus aureus*

(incluyendo cepas de SARM). Quinupristina/dalfopristina se comparó a la vancomicina en pacientes con neumonía adquirida en un hospital, los resultados exitosos fueron similares, el 56% para quinupristina/dalfopristina y el 58% para vancomicina. (Manfredi et al, 2010).

Linezolid

El Linezolid es un antibiótico sintético, primer miembro del grupo de las oxazolidonas aprobado para el tratamiento de las infecciones por bacterias patógenas Gram-positivas, incluyendo SARM, y VISA. El mecanismo de acción único de linezolid implica la inhibición de la síntesis de proteínas de dichas bacterias, por lo cual tiene un efecto bactericida. La resistencia a linezolid requiere mutaciones de múltiples genes, y éste es un fenómeno poco frecuente. Linezolid es 100% biodisponible cuando se administra ya sea por vía oral o intravenosa. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 1-2 horas después de la dosificación oral. Linezolid está actualmente aprobado para infecciones de piel y tejidos blandos y neumonía debida a patógenos susceptibles.

La mielotoxicidad (especialmente la trombocitopenia), que es el evento adverso grave más común causado por linezolid; se puede mejorar o

prevenirse por la administración de piridoxina (vitamina B6). Además existe una interacción entre linezolid y los inhibidores de la re-captación de serotonina (drogas antidepresivas). En estos últimos casos, una minoría de pacientes puede desarrollar el llamado síndrome de la serotonina (fiebre, agitación con cambios del estado mental y temblores).

Estudios clínicos demuestran la superioridad de linezolid respecto de la vancomicina en el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria por SARM, con prolongación de la supervivencia. (Manfredi et al, 2010; Rincon et al, 2014).

Una de las desventajas de este antimicrobiano es su costo, unas ocho veces mayor que el de la vancomicina. A pesar del bajo nivel de resistencia ante este agente, parece prudente no utilizarlo como tratamiento de primera elección para infecciones no complicadas, sino como una alternativa a la vancomicina en los pacientes con alteraciones renales o que no toleran los glucopéptidos.

Daptomicina

La daptomicina es el primero de una nueva clase de agentes antimicrobianos. Es un antibiótico lipopéptido con actividad frente a *S. aureus* (incluyendo cepas resistentes a la meticilina y vancomicina). El

mecanismo de acción difiere de la de los glucopéptidos, que implica la interrupción del transporte de aminoácidos en la membrana celular y alteraciones del potencial de la membrana citoplasmática. Su mecanismo de acción es único, la molécula causa una perturbación dependiente de iones de calcio de potencial de la membrana celular bacteriana que resulta en un flujo de salida de potasio, que inhibe el ARN, ADN y la síntesis de proteínas. Casos raros de resistencia se han producido, aunque el mecanismo de resistencia no ha sido claramente identificado hasta la fecha. La daptomicina ha demostrado tener un efecto rápidamente bactericida in vitro frente a bacterias Gram-positivas patógenas resistentes a los fármacos. Su actividad es dependiente de la concentración y la dosificación. La daptomicina tiene una alta unión a proteínas (en torno al 92%), con una vida media terminal de 8 horas, lo que permite una dosificación una vez al día. Efecto post-antibiótico resulta ser dependiente de la dosis, y se reduce en presencia de albúmina. (Manfredi et al, 2010; Araos et al 2011).

Tigeciclina

La tigeciclina es una molécula de gliciliciclina, que es un derivado de la tetraciclina minociclina. La resistencia a esta clase de las tetraciclinas es clásicamente mediada por

mecanismos de protección ribosomal o por expulsión activa. La tigeciclina tiene una actividad más potente contra organismos resistentes a la tetraciclina, y mantiene un amplio espectro antibacteriano frente a patógenos Gram-positivos y Gram-negativo. La tigeciclina se une más ávidamente a los ribosomas y no se exporta fácilmente por las proteínas de eflujo.

Los efectos adversos esperados de tigeciclina son principalmente gastrointestinales, con náuseas, vómitos, diarrea y acidez estomacal como los más frecuentes. Al igual que con todas las tetraciclinas, la tigeciclina está contraindicada para las mujeres embarazadas y para los niños de menos de 8 años de edad. (Manfredi et al, 2010).

Dalbavancina

La dalbavancina es un verdadero lipo-glucopéptido de segunda generación con una excelente actividad contra SARM. El mecanismo de acción es la inhibición de la pared celular del peptidoglucano.

La dosis diaria es 1.000 mg la primera vez, seguida de 500 mg 7 días más tarde. Este antibiótico fue evaluado como eficaz y bien tolerado en pacientes adultos con bacteriemia relacionada con catéter causado por,

estafilococos coagulasa negativos, y SARM. (Manfredi et al, 2010).

Oritavancina

La Oritavancina es otro derivado de vancomicina: es una cloroeremomicina. Los mecanismos conocidos de resistencia de oritavancina son: 1) la eliminación completa de los precursores de D-Ala; 2) las mutaciones en el sensor de Sb VAN VAN B en racimo; o 3) la expresión de Van Z (la función precisa de esta aún se desconoce).

Oritavancina muestra actividad dependiente de la concentración bactericida con un efecto post-antibiótico dependiente de la concentración tanto contra Enterococos Vancomicina Resistente (VRE) y SARM.

Con respecto a la piel y tejidos blandos, oritavancina resultó ser al menos equivalente a la vancomicina (Manfredi et al, 2010).

Telavancina

Telavancina es un lipogluco péptido, análogo de la vancomicina, rápidamente bactericida. El mecanismo de acción de esta molécula es por inhibición de la formación de la cadena de péptidoglucano a través del bloqueo de ambos pasos de transpeptidación y transglicosilación; y por un efecto directo sobre la membrana

bacteriana efectuando cambios en la permeabilidad. (Manfredi et al, 2010).

CONCLUSIONES

La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos, que son más costosos y a veces más tóxicos que los empleados habitualmente. Es importante evitar la aparición de la resistencia bacteriana, así como disponer de antimicrobianos de reserva para enfrentar con éxito las infecciones graves provocadas por microorganismos resistentes.

Debe tenerse presente que desde el descubrimiento hasta la comercialización de un nuevo medicamento transcurre aproximadamente diez años, mientras que las bacterias producen sus variedades resistentes en períodos más cortos de tiempo, por ello es importante mantener y cumplir con los mecanismos regulatorios que permitan controlar el cumplimiento de las políticas de antibióticos a nivel de la comunidad, de las instituciones hospitalarias y a nivel de país.

En la actualidad se dispone de nuevos antimicrobianos activos frente a los cocos gram-positivos multirresistentes como: oxazolidinonas (linezolid, eperzolida), estreptograminas (dalfopristina,

quinupristina), nuevos macrólidos y daptomicina.

El linezolid, la daptomicina y la tigeciclina son agentes que tienen actividad contra los cocos Gram positivos y que fueron aprobados e introducidos en la terapia clínica en la década pasada. Además, se han probado o están en las fases finales de desarrollo otros agentes como las cefalosporinas de última generación (ceftarolina y ceftobiprol).

BIBLIOGRAFIA

- Araos Rafael, García Patricia, Leonardo Chanqueo y Jaime Labarca (2011). Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cóceas gram positivas. *Rev Chil Infect*,(2011) 29 (2): 127-131.
- Carvalho Naves Karinne Spirandelli, Natalia Vaz da Trindade and Paulo Pinto Gontijo Filho (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (2012) 45(2):189-193.
- Curcio Daniel, Francisco Fernández y Fernando Duret (2007). Uso inicial de tigeciclina en Argentina. *Rev Chil Infect*, (2007) 24 (6): 497-499.
- Enriquez Quiros, Maira; Fernandez Ruiz, Diana Rosa; Barrios Romero, Belkis; Milian Vazquez, Pedro Miguel; Cisneros Napoles, Yacelys; Noa Justafe, Lucia (2013). Las oxazolidinonas como alternativa en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* multirresistente. *medisur* (2013); 11(2), pp. 159-166.
- Garza-González Elvira, Michael Joseph Dowzickyb (2013). Changes in *Staphylococcus aureus* susceptibility across LatinAmerica between 2004 and 2010. *Braz j infect dis*, (2013) 17(1):13–19.
- Gomez Renata Tavares, Ticiano Goyanna Lyra, Noraney Nunes Alves, Renilza Menezes Caldas, Maria-Goreth Barberino, Cristiana Maria y Nascimento-Carvalho (2013). Methicillin-resistant and methicillin-susceptible community-acquired *Staphylococcus aureus* infection among children. *braz j infect dis*;(2013)17(5):573–578.
- Grinbaum Renato, Mauro José Costa Salles, Rodrigo Antônio Moreno Serra, Wilson Follador, Aline Landre Guerra (2005). Análise de minimização de custos do uso de linezolid vs

- vancomicina em infecções de pele e partes moles por SARM. *Rev Panam Infectol*, (2005) 7(1):16-27.
- Iyer Archana, Taha Kumosani, Esam Azhar, Elie Barbour, Steve Harakeh (2014). High incidence rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) among healthcare workers in Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries*; (2014) 8(3):372-378.
 - Lacey R. W., (1975). Antibiotic Resistance Plasmids of *Staphylococcus aureus* and Their Clinical Importance. *American Society for Microbiology*, (1975) 39(1).
 - Loeb MB, Main C, Eady A, Walkers-Dilks C (2003). Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (Review). (2003) *the Cochrane Library*, Issue 4.
 - Lujan Roca Daniel Angel (2013). *Staphylococcus aureus* resistente a metilina asociado a la comunidad: aspectos epidemiológicos y moleculares. *An Fac Med*. 2013; 74(1):57-62.
 - Manfredi Roberto, Sergio Sabbatani (2010). Novel pharmaceutical molecules against emerging resistant gram-positive cocci. *Braz J Infect Dis*; (2010) 14(1):96-108.
 - Mensa J., Barberán J, Llinares P., J. Picazo J., E. Bouza, F. Álvarez Lerma, M. Borges, R. Serrano, C. León, X. Guirao, J. Arias, E. Carreras, M. A. Sanz, J. A. García Rodríguez (2008). Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. *Rev Esp Quimioter*; (2008) 21(4):234-258.
 - Perazzi B., M. Camacho, K. Bombicino; Z. Flores, C. Vay, A. Famiglietti (2010). *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. *Revista Argentina de Microbiología* (2010) 42: 199-202.
 - Rincón Sandra, Diana Panesso, Lorena Díaz, Lina P. Carvajal, Jinnethe Reyes, José M. Munita, César A. Arias (2014). Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. *Biomédica*; (2014) 34(Supl.1):191-208.
 - Rybak Michael J., Ellie Hershberger, Tabitha Moldovan and Richard G. Grucz (2000). In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against

- Staphylococcus and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2000) 44(4):1062.
- Schito G. C. (2006). The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol infect* (2006); 12(1): 3-8.
 - Schumacher Maria A., Nam K. Tonthat, Stephen M. Kwong, Naga babu Chinnam, Michael A. Liu, Ronald A. Skurray, and Neville Firth (2006). Mechanism of staphylococcal multiresistance plasmid replication origin assembly by the RepA protein. *PNA* (2014) 111(25): 9121-91-26.
 - Sobhy Nagat, Fatma Aly, Ola Abd El Kader, Abeer Ghazal, Amira Elbaradei, (2012). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin and soft tissue infections (in a sample of Egyptian population): analysis of *mec* gene and staphylococcal cassette chromosome. *Braz j infect dis*, (2012) 16(5):426–431.
 - Suller M. T. E. and Russell A. D. (2000). Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of antimicrobial Chemotherapy* ;(2000) 46, 11-18.
 - Vanni Tazio (2005) Economic Evaluation of Linezolid versus Vancomycin in Mechanical Ventilation-Associated Nosocomial Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; *Braz J Infect Dis* (2005);9(3):191-200.
 - Yang Hang, Zhang Yun, Yu Junping, Huang Yanling, Zhang Xian-En, Wei Hongping (2014). Novel Chimeric Lysin with High-Level Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* In Vitro and In Vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2014) p. 536–542.