

Artículo de revisión

Staphylococcus aureus, su éxito como patógeno y las implicaciones de la resistencia a los antimicrobianos

César Cruz*
Elizabeth Castañeda**

Resumen

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es considerado como el principal causante de infecciones nosocomiales. Esta bacteria ha sido involucrada en un amplio rango de infecciones que incluyen endocarditis, osteomielitis, neumonía, síndrome de choque tóxico, intoxicación alimentaria y síndrome de piel escaldada, entre otras. *Staphylococcus aureus* es un patógeno con gran virulencia y cada vez aumentan los informes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirida en la comunidad. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos en este patógeno, sumado a su alta prevalencia como patógeno nosocomial lo han convertido en un problema de salud. Actualmente, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina exhibe una capacidad única de diseminación, particular en ciertos grupos clonales de amplia circulación internacional que presentan características fenotípicas y genotípicas particulares. Hoy en día *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina exhibe una capacidad única de diseminación particular de ciertos grupos clonales de amplia circulación internacional que presentan características fenotípicas y genotípicas particulares. El estudio de la diseminación de estos clones por medio de técnicas moleculares como la electroforesis de campo pulsado, constituye una valiosa herramienta para el estudio de la dispersión de éste microorganismo y contribuye a establecer medidas efectivas para el control de las infecciones que produce. MÉDICAS UIS 2006;19(1):27-39**

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, Resistencia antimicrobiana, Antimicrobianos b-lactámicos, Factores de virulencia, Infección nosocomial, Infección adquirida en la comunidad, Epidemiología molecular.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos o antibióticos como se conocen corrientemente en nuestro medio, constituye un problema de salud pública ante la posibilidad de enfrentarnos a infecciones para las cuales no existan alternativas o herramientas terapéuticas para su tratamiento. Frente a este panorama, instituciones públi-

cas y privadas unen esfuerzos para entender la dinámica de este fenómeno y así elaborar estrategias que permitan controlarlo de manera efectiva. Por lo anterior *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, del inglés *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) es reconocido como uno de los más importantes patógenos causantes de infecciones tanto nosocomiales como en la comunidad en todo el mundo; el surgimiento y la diseminación de cepas cada vez más virulentas y multiresistentes hace necesario hacer una revisión del tema. Por ello los objetivos de este trabajo son revisar el papel que cumple *S. aureus* como comensal y patógeno humano, describir los factores que contribuyen a la patogénesis y al incremento de la resistencia en esta bacteria y mostrar algunos de los estudios Colombianos de epidemiología molecular y las herramientas usadas en el estudio de MRSA.

*MD. Servicio social obligatorio. Grupo de Microbiología. Instituto Nacional de Salud. Bogotá D.C.

**PhD. Coordinadora del Grupo de Microbiología. Instituto Nacional de Salud. Bogotá D.C.

Correspondencia: Dr Cruz, Avenida, calle 26 No. 51-60, Instituto Nacional de Salud. Bogotá D.C, Colombia. e-mail: elbuey@hotmail.com

Artículo recibido el 22 de Julio de 2005 y aceptado para publicación el 12 de Febrero de 2006.

GENERALIDADES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Staphylococcus aureus es una bacteria perteneciente a la familia Micrococcaceae, es positiva a la tinción de Gram y al microscopio de luz se le observa formando agrupaciones en forma de racimos. Se diferencia de otros *Staphylococcus* por la pigmentación dorada de sus colonias dada por la producción de compuestos carotenoides; también por la acción de enzimas como la coagulasa, la catalasa, la ADNasa y por la fermentación del manitol. Hace parte de la flora transitoria normal de la piel humana y fue reconocido como agente causal de infección de heridas quirúrgicas en 1880 por Sir Alexander Osgton basándose en estudios hechos en autopsias¹.

S. aureus también es un patógeno oportunista, responsable de un gran espectro de infecciones en humanos y otros mamíferos. Dichas infecciones ocurren cuando se pierde la integridad de la piel y mucosas que constituyen la primera línea de defensa, o también por el uso en condiciones inadecuadas de dispositivos invasivos como catéteres, sondas y líneas arteriales, entre otros^{1,2}.

Este agente es reconocido como causante de infección nosocomial y adquirida en la comunidad³. El Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de EE UU informó, que *S. aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en infecciones intrahospitalarias entre 1991-2003. Su alta capacidad de generar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos limita las herramientas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria. El porcentaje de MRSA en hospitales norteamericanos ha aumentado de 2,4% en 1975 a 55% en 2003⁴.

Con respecto a lo anterior, en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, que incluyó 15 hospitales se recuperaron 296 aislamientos clínicos de *S. aureus* entre los años 2001 y 2002, de los cuales el 52% eran MRSA multirresistentes con tasas de resistencia de 89% para eritromicina, 86% para gentamicina y 83% para ciprofloxacina. Por el contrario, se encontró que la tasa de resistencia a trimetropim sulfametoxazol y rifampicina era de 8% y 17% respectivamente; no se encontraron aislamientos resistentes a glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) ni a oxazolidinonas (linezolid)⁵.

El hombre es reservorio natural de esta bacteria y las tasas de colonización aumentan en personas con factores de riesgo como diabetes, usuarios de drogas intravenosas, pacientes en hemodiálisis, quirúrgicos y pacientes con SIDA, con lo cual se incrementa paralelamente el riesgo de infección⁶. *S. aureus* causa infecciones en piel, tejidos blandos, tracto respiratorio, sistema óseo y vascular. La tasa global de mortalidad de bacteremia por *S. aureus* oscila entre 11% y 43 %⁷.

S. aureus también produce una serie de exoproteínas que contribuyen con su capacidad de colonizar y causar enfermedades en el hospedero⁸. La mayoría de aislamientos de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas entre las que se incluyen cuatro tipos de hemolisinas (a, b, g y d), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasas y colagenasas (Tabla 1). La principal función de estas enzimas es degradar los componentes celulares, convirtiendo células y tejidos del hospedero en los nutrientes que requiere la bacteria para su crecimiento. Además algunos aislamientos producen una o más exoproteínas funcionales entre las que se incluyen la toxina del choque tóxico (TSST-1), toxinas estafilocócicas, toxinas exfoliativas y la leucocidina (Pantom-Valentine PV) las cuales contribuyen con la virulencia de éste microorganismo (Figura 1)⁹.

GENOMA

En el 2001 fueron secuenciados por el grupo de Hiramatsu en Japón los genomas de los aislamientos N315 y Mu50 como prototipos de MRSA y MRSA con Susceptibilidad Intermedia a Vancomicina (VISA) respectivamente. En ambas secuencias los cromosomas compartían un tamaño similar aproximado de 2800 kb que sumados a elementos extracromosomales como transposones, plásmidos y profagos, contienen la dinámica información genética de la bacteria¹⁰.

Los genes que determinan la virulencia y la resistencia a los antimicrobianos se encuentran primordialmente en su cromosoma; así mismo estos genes pueden ser compartidos con otras cepas de *S. aureus* y otras bacterias Gram positivas, generando transmisión horizontal de la resistencia antimicrobiana¹⁰.

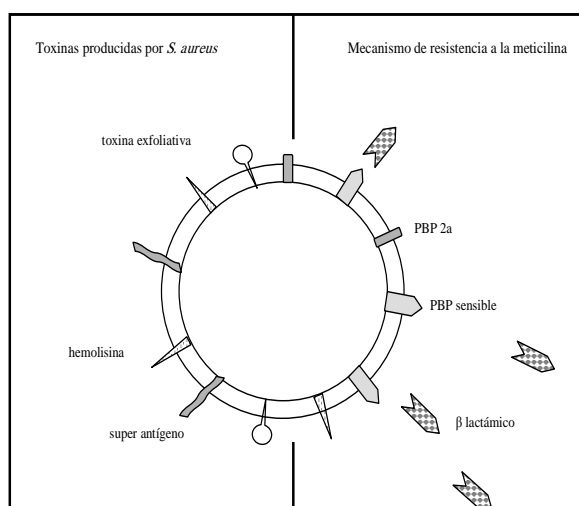


Figura 1. Mecanismos de virulencia y mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Tabla 1. Toxinas producidas por *S. aureus*.

Hemolisinas	Clase	Efectos
Familia	Alfa	Hemólisis, queratinolisis, neurotoxicidad, vasoconstricción, procoagulante, apoptosis
	Beta	Hemólisis
	Delta	Alteración de la membrana celular
	Gama	Alteración de la membrana celular
	Leucocidina PV	Activación de respuesta inflamatoria, neumonía necrotizante, forunculos
Superantígenos pirógenos	TSST-1	Cruza mucosas, activación de MHC II, reactivación de artritis, relación con síndrome de muerte súbita y síndrome Kawasaki, reacciones autoinmunes
	Enterotoxinas (A,B,Cn,D,E,H)	Liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria y estimulación de respuesta vagal
Toxinas exfoliativas	ETA, ETB	Epidermolisis

Modificado de Flock J. Extracellular-matrix-binding proteins as targets for the prevention of *Staphylococcus aureus* infections. Mol Med Today 1999;5:532-7.

CÁPSULA

Muchas de los aislamientos causantes de infecciones invasoras producen una cápsula delgada formada por polisacáridos. Esta cápsula aumenta la virulencia y protege a la bacteria de ser fagocitada, pues los anticuerpos y opsoninas son atrapados dentro del polisacárido, impidiendo el reconocimiento por parte de las células del sistema inmune¹.

La cápsula fue descrita en 1931 por Gilbert¹¹, y en aquel entonces permitía tipificar los aislamientos como cepas Mucoideas o Difusas (M o D), encontrando que las colonias mucoideas eran resistentes a la fagocitosis y altamente virulentas en modelos animales. En 1982, Karakawa y Vaan desarrollaron un método de tipificación para *S. aureus* basados en la prueba de inmunodifusión desarrollada con antiseros de conejo, con la cual se pueden discriminar 11 tipos capsulares de *S. aureus*^{1,12}.

Actualmente se sabe que los aislamientos causantes de infección producen una delgada cápsula conformada por los serotipos 5 y 8, los cuales se presentan en el 25% y 50% respectivamente de los aislamientos clínicos recuperados como causantes de infección, haciendo de ellos un blanco potencial para el desarrollo de vacunas¹².

PARED BACTERIANA

La estructura de la pared, al igual que otras bacterias Gram positivas está compuesta principalmente de peptidoglicano y presenta un grosor de 20-40 nm. El peptidoglicano es un heteropolímero compuesto de unidades alternadas de disacáridos de *N*-acetilglucosamina y ácido-*N*-acetilmurámico unidas por enlaces b-1-4 que se unen a otras cadenas por puentes de tetrapéptidos de L-alanina, D-glutamina, L-lisina y D-alanina unidos al ácido-*N*-acetilmurámico. A su vez las cadenas de tetrapéptido están entrecruzadas por cadenas de pentaglicina, la cual es característica de la pared de *Staphylococcus*, y le confiere la forma compacta de la misma. El proceso de entrecruzamiento de la pared bacteriana está catalizado por un grupo de proteínas conocidas como proteínas fijadoras de penicilina (PBP, del inglés *Penicillin Binding Proteins*), se sabe que *S. aureus* produce cuatro tipos de PBP (PBP 1-4) y que la PBP 1 es altamente sensible a la penicilina. Otro componente importante de la pared es el ácido teicóico, que forma largas cadenas de unidades de ribitol fosfato unidas por enlaces fosfodiéster, el cual confiere rigidez y una estructura compacta ideal para poder resistir la desecación, la acción de enzimas y cambios de acidez del medio¹³.

La pared celular es una estructura dinámica en constante proceso de síntesis y degradación catalizado por hidrolasas, de cuya estabilidad depende la bacteria para poder dividirse. Se conocen la *N*-acetilglucosaminidasa, la *N*-actilmuraminidasa y algunas endopeptidasas, que hacen parte de los murosomas (puntos en donde la pared se abre durante la división celular). Se sabe que las mutaciones en genes que codifican para estas enzimas inhiben o retrasan la división celular, lo cual constituye una desventaja competitiva para la bacteria¹³.

PROTEÍNAS DE SUPERFICIE

Muchas de las proteínas de superficie de *S. aureus* comparten ciertas características, como presentar un péptido señal en el extremo N-terminal cargado positivamente, un dominio hidrofóbico y una secuencia de anclaje en el dominio carboxilo terminal. La proteína A es el prototipo de estas proteínas, confiere propiedades antifagocíticas basadas en la capacidad de fijar la porción Fc de las inmunoglobulinas. Muchas de estas proteínas relacionadas se unen a moléculas de la matriz extracelular y estudios recientes sugieren que estas cumplen un papel determinante en la habilidad de *S. aureus* para colonizar e invadir un tejido¹.

TOXINAS

Los sistemas reguladores (*agr*, *sar*) determinan la expresión de genes de virulencia en tiempos definidos durante la fase de crecimiento, en respuesta al medio ambiente local¹. *S. aureus* produce un gran número de toxinas agrupadas con base en sus efectos biológicos: hemolisinas (citotoxinas), superantígenos y toxinas exfoliativas (Tabla 1).

Hemolisinas (citotoxinas)

Las hemolisinas de *S. aureus* se dividen en cuatro clases (a, b, g y d) y la leucocidina Pantom-Valentine (PV).

La hemolisina a se presenta con alta frecuencia y produce una amplia gama de efectos tóxicos en las células, es codificada por el gen *hla* y es producida durante la fase de crecimiento exponencial. Los monómeros de hemolisina a son secretados y se integran a la membrana de la célula blanco donde forman poros con un lumen de 1-2 nm que favorecen la lisis celular de eritrocitos, linfocitos y queratinocitos^{9,14}.

Entre sus efectos nocivos se destacan la actividad dermonecrotica y neurotóxica, además al permitir la salida de iones Ca^{2+} favorece la activación de vías metabólicas como la del ácido araquidónico, formación de tromboxano y prostaciclina que generan una respuesta vasoconstrictora local. También produce una activación de las plaquetas favoreciendo la entrada de Ca^{2+} a la célula, activando mecanismos de apoptosis.

La hemolisina b o esfingomielinasa C descrita por primera vez en 1935, aunque no produce necrosis, ni es letal en modelos animales, posee una alta afinidad por la membrana eritrocítica. Es codificada por el gen *hlyB* durante la fase de crecimiento exponencial, produce b hemólisis, requiere Mg^{2+} como cofactor y presenta especificidad por esfingomielina y fosfatidilcolina⁹.

La leucocidina PV y la hemolisina g, están compuestas por dímeros secretados de forma separada, conocidos como componentes S (lento, del inglés *Slow*) y F (rápido, del inglés *Fast*), refiriéndose a la velocidad con que se extrae cada componente en una columna de intercambio de iones. La hemolisina g es producida normalmente por aislamientos de *S. aureus* y posee la capacidad de lisar la membrana de varios tipos de células mamíferas; mientras que la leucocidina PV es producida por un menor porcentaje de los aislamientos, afectando la función de neutrófilos y macrófagos. Actualmente los genes que codifican para la leucocidina PV, *lukS-PV* y *lukF-PV*, son objeto de gran interés puesto que se han encontrado en aislamientos de MRSA causantes de infección adquirida en la comunidad (CA-MRSA, del inglés Community Acquired MRSA) que bajo ciertas condiciones pro-

ducen brotes epidémicos de forunculosis y neumonía necrotizante en poblaciones hacinadas. Se sabe que el efecto de la leucocidina PV es el estimular la secreción del contenido de los gránulos de los leucocitos polimorfonucleares, que generan una respuesta exagerada dada por la liberación local de mediadores inflamatorios^{9,14}.

La hemolisina d es un péptido de 26 aminoácidos, codificada por el gen *hlyD*, y pese a que aún no se ha determinado con claridad su papel en algún proceso infeccioso, la exposición de esta toxina a las membranas celulares genera la liberación de partículas de bajo peso molecular que alteran la composición de la membrana⁹.

Superantígenos

Los superantígenos son proteínas virales o bacterianas, que unen el dominio variable b del Receptor de Linfocito T ayudador (RLT), a la cadena α del receptor del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (CMH II) de un macrófago. Como resultado de esta unión o entrecruzamiento anómalo se produce una señal que induce la activación y proliferación de células T, diferente a la activación dirigida por el reconocimiento antígeno-específico por parte de las (CMH II)¹⁵.

Como la unión de estos superantígenos se realiza por fuera del sitio de reconocimiento de antígenos, se produce una activación de células T que presentan un dominio variable b particular, causando una activación policlonal de células T que resulta en una sobreproducción del interferón-g ($INF-g$). Este evento genera la activación de macrófagos que a su vez favorecen la liberación masiva de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), dando como resultado un estado de toxicidad sistémica. Dentro de las moléculas producidas en los procesos infecciosos que pueden actuar como superantígenos en *S. aureus* tenemos las enterotoxinas estafilocócicas, la toxina del choque tóxico (TSST-1) y las toxinas pirógenas estreptocócicas^{14,15}.

Cada una de las anteriores toxinas presenta como mínimo las siguientes tres características ser pirógena, superantigénica y aumentar la letalidad en conejos hasta 100 000 veces luego de ser administrada¹⁵.

Los superantígenos han sido implicados en un gran número de enfermedades agudas y crónicas como por ejemplo se ha reportado que hasta en 18% de los casos de muerte súbita del recién nacido se ha encontrado la TSST-1 en el tejido renal, en 60% de los pacientes con síndrome de Kawasaki se ha recuperado *S. aureus* productor de TSST-1¹⁵.

Enterotoxinas y toxina de choque térmico

La contaminación de alimentos por *S. aureus* causa una forma de gastroenteritis que se manifiesta con

emesis asociada con diarrea, dada por el consumo de enterotoxinas en alimentos expuestos a *S. aureus*. Rara vez se acompaña de signos sistémicos como fiebre o hipotensión, es autolimitada y habitualmente el cuadro se resuelve 24 a 48 h después del inicio de los síntomas^{15,16}.

Con respecto al Síndrome de Choque Tóxico (SCT), el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC del inglés, *Centers for Disease Control and Prevention*) creó un sistema para definir un caso, con base en un listado de signos y síntomas (Tabla 2)¹⁶. El SCT es un estado agudo, grave y potencialmente fatal que se caracteriza por presentar fiebre (usualmente mayor de 38°C), eritema cutáneo difuso, descamación de la piel 1 a 2 semanas después del inicio del cuadro clínico (cuando no es fatal), hipotensión e involucra tres o más órganos o sistemas. Esta enfermedad llamó la atención del personal de salud al observar grandes brotes epidémicos en pacientes con características similares en los que no se lograba aislar algún microorganismo causante; fue así como en 1978 fue reconocida como una enfermedad aguda potencialmente fatal y a comienzos de la década de 1980 fue registrada una serie de casos en mujeres jóvenes en Estados Unidos asociados con el uso de tampones durante la menstruación¹⁶. La incidencia de SCT ha disminuido gracias a las campañas de precaución en la fabricación y el uso de tampones; para 1997 se estimó la incidencia anual para Estados Unidos de 6000 casos, con una mortalidad de 5%. En muchos casos se observa fragilidad capilar que se manifiesta con hipotensión, hipoalbuminemia y edema¹⁷.

Toxinas exfoliativas

El Síndrome de Piel Escaldada (SPE) o "Enfermedad de Ritter" o *penphigus neonatorum*, resulta del efecto de las toxinas exfoliativas sobre la piel, descrito por el Barón Gotfried Ritter von Rittershain en el siglo XIX, se caracteriza por la formación de lesiones aisladas que dependiendo de la severidad normalmente pueden ir confluyendo hasta abarcar grandes áreas de superficie de la piel, normalmente se presenta en recién nacidos pero también han sido descritos casos en pacientes adultos. En el año 1956 Lyell y colaboradores se interesaron por el estudio de la enfermedad de Ritter, encontrando en una serie de 126 casos que cerca de un cuarto de los niños menores de 10 años habían sufrido algún tipo de infección relacionada con *S. aureus*¹⁸.

La principal característica clínica es la presentación de lesiones que varían de tamaño, generalmente se localizan en área perineal o periumbilical en recién nacidos, en niños mayores se presentan con mayor frecuencia en extremidades. Las lesiones en piel forman vejigas cuyo contenido puede variar desde líquido acuoso claro,

Tabla 2. Criterios para definir caso de SCT propuesto por el CDC.

Criterios clínicos	Descripción
Fiebre	Temperatura > 38 °C
Eritema	Enrojecimiento macular de la piel
Descamación cutánea	Se presenta 1 a 2 semanas del inicio de los síntomas, de presentación palmo plantar
Hipotensión	Presión sistólica < 90 mm Hg en adultos o cifra menor al percentil 5 en menores de 16 años; signos de ortostatismo
Compromiso multisistémico*	Gastrointestinal: diarrea o vómito al inicio de los síntomas Muscular: mialgias, aumento de los niveles normales de creatinina fosfocinasa Mucosas: hiperemia en mucosa vaginal, orofaríngea o conjuntival Renal: aumento del doble o más de los valores normales de nitrógeno ureico o creatinina o sedimento urinario y piuria (> 5 leucocitos por campo) en ausencia de infección urinaria Hepático: aumento del doble o más de los niveles normales de bilirrubina total, ALAT o ASAT Hematológico: plaquetas <100 000/mm ³ SNC†: alteración del estado de conciencia, sin focalización en ausencia de fiebre o hipotensión
Criterios de laboratorio	Cultivos negativos (hemocultivo puede ser positivo para <i>S. aureus</i>)
Clasificación del caso	Confirmado: caso que presente compromiso en seis hallazgos clínicos de los siete, órganos o sistemas incluidos en "Compromiso multisistémico". Probable: caso con cinco de los hallazgos anteriores.
Hallazgos adicionales de SCT no incluidos en la anterior†	Recuperar <i>S. aureus</i> de una mucosa o una solución estéril, desarrollo de anticuerpos durante la convalecencia

* Compromiso de tres o más órganos o sistemas.

† Sistema nervioso central. Criterios propuestos por Parsonnet *et al*¹⁶. Tomado de Fraser J, Arcus V, Kong P, Baker E and Proft T. Superantigens—powerful modifiers of the immune system. *Mol Med Today* 2000;6:125–32.

amarillento, viscoso amarillento o pus. Habitualmente se presenta luego de una infección del tracto respiratorio, otitis media, conjuntivitis, artritis séptica, piomiositis, infección del área de catéter o en lactantes cuyas madres han presentado abscesos mamarios. Los síntomas que

acompañan inician con fiebre, malestar, irritabilidad, letargia, seguidas de zonas eritematosas en cabeza o cuello que presentan signo de Nikolsky positivo (aparición de vejigas luego de digitopresión sobre áreas eritematosas)¹⁸.

Las toxinas exfoliativas como las Toxinas Epidermolíticas A y B (TEA y TEB) son las responsables del eritema y separación de las células de la epidermis. En cuanto al modo de acción las toxinas TEA y TEB se producen luego de la fase logarítmica de crecimiento en el torrente sanguíneo, migrando desde los capilares de la dermis hasta alcanzar la capa granulosa de la epidermis, luego de lo cual se observa que las toxinas son incluidas dentro de los gránulos de queratohialina, dentro de las cuales se cree se produce una activación de las toxinas en serina proteasas y se inicia una cascada que culmina con la lisis celular¹⁸.

ESPECTRO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *S. AUREUS*

Las infecciones causadas por *S. aureus* pueden involucrar cualquier órgano o sistema. Además de ser uno de los mayores causantes de infecciones en humanos, pocos microorganismos pueden causar tan amplia gama de infecciones (Tabla 3).

PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR *S. AUREUS*

Se reconocen cinco etapas en la patogénesis de las infecciones por *S. aureus*: colonización, infección localizada, infección sistémica o diseminada, infección metastásica (siembras bacterianas a distancia) y sepsis. Se ha visto en estudios de corte transversal que hasta un 30% de la población general es portador transitorio de *S. aureus* en fosas nasales, mucosa vaginal y en el área perianal^{1,4,6}.

Se cree que la colonización usualmente precede a la infección, esta se produce por la inoculación de la bacteria desde un sitio de colonización, por ejemplo en la piel produciendo abscesos. La infección puede diseminarse localmente a través de la piel causando impétigo, celulitis, llegando a los bordes de una herida quirúrgica, luego puede alcanzar la circulación donde la bacteria se disemina rápidamente a sitios periféricos en órganos distantes (bacteremia) y desencadena una respuesta inmune exagerada como en el choque séptico. Sin un tratamiento oportuno y adecuado, la tasa de mortalidad es alta^{2,7,8}.

Esta eficiente capacidad de virulencia es paralela al desarrollo de múltiples y variados mecanismos de resistencia que le confieren una alta capacidad para disemi-

narse y establecerse en extensas áreas geográficas por largos periodos.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La característica fenotípica representativa de la resistencia en *S. aureus* a los antimicrobianos es la resistencia a las isoxazolil-penicilinas o penicilinas antiestafilocócicas derivadas de la meticilina como lo son la oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y nafcilina, que de manera común se conoce como MRSA. MRSA es por amplio margen, el microorganismo más frecuentemente aislado como causante de infección adquirida en el medio hospitalario, se estima que los costos generados por una infección causada por MRSA sobrepasa en 1000 a 20 000 dólares americanos, el costo de una infección causada por un microorganismo sensible, lo cual genera un profundo impacto económico en los sistemas de salud en todo el mundo¹⁹.

En MRSA el mecanismo de resistencia está mediado por la adquisición y expresión del gen *mecA*, que codifica para la proteína fijadora a la penicilina PBP 2a o PBP

Tabla 3. Infecciones o síndromes potencialmente causados por *S. aureus*.

Enfermedad	Implicado*
Forunculosis	Si
Impétigo	Si
Celulitis	No
Infección de herida quirúrgica	Si
Piomiositis	No
Bacteremia nosocomial	No
Endocarditis aguda de válvulas derechas	Si
Osteomielitis hematógena	No
Artritis séptica	No
Abscesos epidurales	Si
Abscesos cerebrales	No
Neumonía nosocomial	No
Empiema	No
Choque séptico	No
Síndrome de choque tóxico	Si
Síndrome de piel escaldada	Si
Intoxicación alimentaria	No
Abscesos renales	No

*Corresponde a cuadros infecciosos en los que *S. aureus* es el único microorganismo causante o el más comúnmente aislado. Modificado de Lowy F. *Staphylococcus aureus* infections. New Engl J Med 1998;339:520-32.

2', que presenta una baja afinidad de unión a los antimicrobianos b-lactámicos que incluyen (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos) y que en conjunto constituyen más del 50% de los antimicrobianos utilizados en la práctica clínica²⁰.

Otros genes del estafilococo afectan la expresión del fenotipo de resistencia en MRSA, estos incluyen el gen de la b-lactamasa (*bla*) y los genes factores esenciales para la resistencia a meticilina (*fem*). La expresión de la resistencia a meticilina es usualmente heterogénea y el porcentaje de la población bacteriana que expresa este fenotipo varía de acuerdo con las condiciones ambientales²⁰.

Los glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina) son usados en el tratamiento de infecciones causadas por MRSA y constituyen una de las herramientas terapéuticas disponibles, infortunadamente el uso extendido y muchas veces innecesario de estos antimicrobianos ha actuado como factor de presión, para la generación de susceptibilidad disminuida a los glicopéptidos. Por lo anterior, en los últimos años se ha presentado un fenómeno preocupante, que tiene que ver con la aparición de múltiples aislamientos de MRSA con susceptibilidad disminuida a vancomicina llamados (VISA o GISA), que presentan una Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) para vancomicina en un rango de 4mg/mL hasta 16 mg/mL^{20,21}.

El primer aislamiento clínico se identificó en Japón en 1997, proveniente de un neonato tratado con vancomicina para una neumonía nosocomial. Luego de éste se han informado de aislamientos clínicos VISA en varios países alrededor del mundo; pese a que en nuestro país a la fecha no se han notificado este tipo de aislamientos, no significa que estos no se puedan presentar en el medio hospitalario, dadas las condiciones favorables para su aparición^{6,22}.

En 2002 se reportó el primer aislamiento clínico de MRSA resistente a vancomicina (VRSA del inglés, vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*) con una CIM en >32 Michigan, EEUU; con diagnóstico de diabetes tipo II, enfermedad vascular periférica y falla renal crónica. La paciente fue sometida a diálisis por su enfermedad renal de base y desde abril de 2001 venía siendo tratada por úlceras crónicas en su miembro inferior derecho, para lo cual había recibido múltiples cursos de antimicrobianos sin respuesta favorable, por lo que fue sometida a amputación del quinto dedo del pie comprometido. En junio del mismo año desarrolló una infección en el sitio de la herida quirúrgica, de donde se recuperaron *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* vancomicina resistente (VRSA) y *Enterococcus faecalis* Vancomici-

na Resistente (VRE). Posteriormente se realizaron cultivos de catéter y frotis de orificios nasales los cuales fueron negativos para VRSA. El análisis molecular indicó que VRSA presentó el gen *mecA* que confiere resistencia a oxacilina y el gen *vanA*, que confiere resistencia a altos niveles de vancomicina y teicoplanina, probablemente adquirido del VRE recuperado del mismo sitio de la infección. Se administró terapia antimicrobiana sistémica con trimetropim sulfametoxazol obteniendo una respuesta favorable, también se instauraron medidas tendientes a evitar la diseminación de VRSA siguiendo las medidas de aislamiento y cuidados sugeridas por el CDC²².

En un segundo caso de VRSA recuperado del medio hospitalario, el aislamiento presentaba resistencia a glicopéptidos, b-lactámicos, quinolonas, macrólidos, lincosaminas; pero era susceptible a tetraciclina, estreptograminas, linezolid, rifampicina y trimetropim sulfametoxazol. Por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés, *Polymerase Chain Reaction*) se determinó también que portaba el gen *vanA* y por medio de la técnica de electroforesis de campos pulsados PFGE (del inglés, *Pulse Field Gel Electrophoresis*) pertenecía al clon Nueva York /Japón que es el más común entre los aislamientos de EE UU²³.

En marzo 17 de 2004 es identificado el tercer aislamiento de VRSA en la ciudad de Nueva York, el aislamiento fue inicialmente recuperado de una muestra de orina de un paciente hospitalizado, cuyo reporte de CIM para vancomicina por métodos automatizados fue de 4mg/mL. Por lo cual fue enviado al CDC de Atlanta donde se determinó una CIM para vancomicina de 64mg/mL, siguiendo la metodología de microdilución en caldo del Comité nacional para los estándares clínicos (NCCLS del inglés, *National Committee for Clinical Laboratory Standards Institute*) hoy conocido como Instituto para los estándares de laboratorio clínico (CLSI del inglés, *Clinical Laboratory Standards Institute*)²⁴. Por medio de PCR se confirmó la presencia de los genes *mecA* y *vanA*. Actualmente, han sido instauradas las medidas tendientes a evitar la diseminación de VRSA siguiendo las medidas de aislamiento y cuidados sugeridas por el CDC y hasta la fecha no se ha reportado transmisión de VRSA²⁵.

ORIGEN DE LA RESISTENCIA A LA METICILINA

Los aislamientos de MRSA son capaces de crecer en presencia de antimicrobianos b-lactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, inclusive en presencia de isoxazolilpenicilinas que son las penicilinas antiestafilococo (meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, mezlocilina, nafcilina)²⁰.

paciente

Algunos aislamientos de MRSA pueden presentar bajos niveles de resistencia a meticilina, dados por una alta producción de b-lactamasas o la producción de PBP alteradas, como se presenta en los aislamientos de *S. aureus* con resistencia en el límite a oxacilina denominados BORSA (del inglés *Border line Resistant S. aureus*) que raras veces presentan CIM superiores a 16 mg/ml, los cuales constituyen un pequeño porcentaje de los aislamientos y por lo cual son considerados para efectos prácticos como MRSA en la clínica²⁰.

La forma más común y clínicamente relevante de resistencia a la meticilina es la que es producida por la presencia de la PBP2a o PBP2'. El origen de PBP2a es actualmente discutido, se cree que por efectos recombinantes del gen de la penicilinas este haya mutado y actualmente codifique para la PBP 2a; otra hipótesis sugiere que *S. sciuri*, un *Staphylococcus* coagulasa negativa (CoNS) que hace parte de la flora normal de otros mamíferos, ha portado ancestralmente el gen *mecA* y por el contacto permanente de mamíferos con el hombre *S. sciuri* lo ha transferido a *S. aureus*. Sin embargo, aún no se ha aclarado por qué los aislamientos de *S. sciuri* portadores de *mecA* son susceptibles a la meticilina mientras que los aislamientos de *S. aureus* que tienen *mecA* son resistentes^{20,21}.

PBP2a presenta característicamente una baja afinidad por los b-lactámicos, con la capacidad de reemplazar funcionalmente las cuatro PBP nativas (PBP 1-4) del *S. aureus* lo cual permite una constante polimerización de la pared bacteriana aún en presencia de altas concentraciones de b-lactámicos. Sin embargo, la presencia única de PBP2a no es suficiente para expresar un óptimo nivel de resistencia a la meticilina, por que la PBP2 nativa continúa realizando la transglicosilación de las cadenas de péptidoglicano aun en presencia de b-lactámicos, mientras la PBP2a lleva a cabo las funciones de transpeptidación, pero a pesar de los esfuerzos realizados no se ha logrado entender completamente este mecanismo²⁰.

La producción de PBP2a por el gen *mecA* es inducible y está regulada por una región de ADN foráneo inserto dentro del cromosoma de *S. aureus*, llamado Casete Cromosomal *mec* de *S. aureus* (*SSCmec*) encontrado en aislamientos resistentes y ausente en aislamientos sensibles. La secuencia de *SSCmec* es constante entre los aislamientos de MRSA y se han identificado cuatro variantes estructurales principales (*SSCmec* I-IV). Todos los *SSCmec* tienen características comunes como la secuencia *mecA* y su región regulatoria, y los genes *ccrA* y *ccrB*. *MecR1* es una proteína transductora de señales con un dominio fijador de penicilinas y un dominio transmembranal y *MecI* es un represor de *mecA*. Los genes *ccrA* y *ccrB* codifican para enzimas recombinasas *CcrA* y *CcrB* de la familia invertasa-resolvasa que son las

encargadas de localizar el sitio y orientar la inserción de *SSCmec*¹⁶.

La expresión de la resistencia a la meticilina varía a través de los aislamientos, por ejemplo cuando éstos contienen los genes *mecR1* y *mecI* sin mutaciones son sensibles a la acción de la meticilina, entonces la expresión constitutiva de la resistencia requiere de la presencia de mutaciones en la región reguladora de *mecA* y ausencia de genes reguladores de b-lactamasas (*blaI* y *blaRI*) que pueden inhibir la expresión de *mecA*²⁰.

Se sabe que mutaciones en genes adicionales como los denominados genes *fem* (factores determinantes para la resistencia a meticilina) o genes auxiliares (*aux*) son suficientes para inhibir la formación de precursores del peptidoglicano de la pared bacteriana. También se han identificado otros genes fundamentales para la formación de las cadenas de pentaglicina de la pared bacteriana en la secuencia de los genes *fem*²⁰.

Habitualmente los aislamientos clínicos de MRSA presentan deleciones en *mecR1* y *mecI*, o mutaciones en *mecI* o la región promotora de *mecA*. Algunos aislamientos presentan resistencia heterogénea a la meticilina, esto se traduce en que sólo una pequeña población (10^3 - 10^7) presenta resistencia a altas concentraciones de meticilina. También se presentan aislamientos con poblaciones homogéneamente resistentes a altos niveles de meticilina, fenómeno que ha sido observado con relación a la susceptibilidad a glicopéptidos en aislamientos con CIM >4mg/mL y <6mg/mL denominados aislamientos hetero-VISA²⁰.

Frecuentemente los aislamientos MRSA presentan otros genes incluidos dentro de *SSCmec*, que confieren resistencia a otras familias de antimicrobianos además de b-lactámicos. Es habitual que *SSCmec* lleve múltiples plásmidos y transposones integrados. La secuencia del transposón *Tn554* que confiere resistencia a los antimicrobianos de la familia Macrólidos-Lincosaminas-Estreptograminas_B (MLS_B), normalmente se encuentra en la secuencia de *SSCmec* tipo II, III, IIIA. Se han identificado otros genes que confieren resistencia a otras familias de antimicrobianos, como el caso del gen pT181 que confiere resistencia a tetraciclina, mientras que pUB110 (*aadD* resistencia a tobramicina) o como el caso de pG01 (resistencia a gentamicina) confieren resistencia a aminoglucósidos²⁶.

MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE MRSA

El desarrollo de métodos que permitan realizar una detección temprana y oportuna de microorganismos causantes de infecciones es un área de gran interés y en permanente desarrollo. En el caso de *S. aureus* es importante establecer si el aislamiento es o no resistente a la

meticilina, porque de esto depende la elección de una terapia efectiva para el tratamiento de la infección²⁷.

Hoy se cuenta con pruebas microbiológicas manuales, automatizadas, bioquímicas y moleculares para la detección de aislamientos MRSA. Dentro de las pruebas microbiológicas manuales se encuentran la determinación de la CIM por los métodos de microdilución en caldo y difusión en agar suplementados con NaCl al 4%, así como la reciente prueba de difusión en disco con cefoxitina. Esta última utiliza un disco de cefoxitina (30mg) que debe ser leída a las 24 h e interpretada como resistente o sensible con un halo de inhibición mayor o igual a 19 mm o menor de 20 mm respectivamente, el resultado debe ser reportado como resistente a la oxacilina y no a cefoxitina; esta prueba ha sido incluida en el manual M100-S14 de 2004 del NCCLS hoy CLSI²⁴.

Los métodos automatizados están basados en la inhibición del crecimiento de la población bacteriana pura, en presencia de la concentración dada en el panel de antimicrobianos seleccionados según el microorganismo estudiado. En cuanto a los métodos bioquímicos contamos con pruebas dirigidas específicamente a la PBP2a, por lo cual presentan una alta sensibilidad y especificidad²⁷.

Las pruebas moleculares se basan en la detección del gen *mecA*, la más utilizada de éste grupo es la PCR, que cuenta con alta especificidad y sensibilidad dentro de pruebas existentes y actualmente se considera como el estándar de oro. Su principio se basa en la amplificación de un fragmento de la secuencia del gen *mecA*, esta técnica permite la amplificación de otros genes simultáneamente por lo cual se amplifican secuencias específicas del 16S ribosomal para la detección de ADN bacteriano. La implementación de la PCR en el laboratorio requiere la adquisición de equipos, reactivos y entrenamiento permanente del personal a cargo, lo cual constituye la principal limitante para implementar dicha técnica en nuestro medio²⁸.

EVOLUCIÓN DE MRSA

MRSA posee la habilidad de diseminarse clonalmente y cubrir grandes extensiones geográficas que comprenden hospitales, ciudades, países y continentes. Su comportamiento clonal indica que los aislamientos de *S. aureus* provienen de uno o unos pocos ancestros y estos a su vez han logrado mantener sus progenies por décadas. Este comportamiento particular de MRSA es materia de estudio y ha impulsado el estudio de la dinámica de poblaciones de MRSA por métodos moleculares tendientes a entender este fenómeno, dando origen a la epidemiología molecular^{26,29}.

Con el fin de establecer un árbol genealógico del MRSA se han estudiado colecciones con miles de ais-

lamientos provenientes de todo el mundo, comparando las diferencias según los diferentes periodos cronológicos. Utilizando pruebas de tipificación molecular dirigidas hacia dos elementos cromosomales relativamente constantes, con el fin de ofrecer un buen poder de resolución³⁰.

Por medio de la técnica de polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP del inglés, *Restriction Fragment Length Polymorphism*), se utilizan sondas de ADN dirigidas para el gen *mecA* y el transposón *Tn554* presentes en más del 90% de los aislamientos MRSA. Previa digestión del cromosoma bacteriano con la enzima de restricción *ClaI*, se marcan radioactivamente sondas dirigidas para *mecA*, de esta manera se han encontrado 6 patrones de RFLP designados I-VI. Empleando la misma enzima *ClaI* se marcan sondas dirigidas a *Tn554*, encontrando 29 patrones de RFLP, los cuales se agrupan individualmente con un solo patrón RFLP dirigido a *mecA*. Esto permite una mayor capacidad de discriminación con el fin de poder elaborar una huella molecular epidemiológica más precisa³⁰.

Con base en la estabilidad que ofrecen las pruebas *ClaI-mecA* y *ClaI-Tn554*, se desarrollaron metodologías que permiten discriminar los aislamientos relacionados con brotes limitados en periodos cortos. Durante la década de 1970 la tipificación por fagos en algunos casos mostraban tener algún tipo de relación epidemiológica, pero esta prueba no lograba tipificar la totalidad de aislamientos clínicos. En los años 80 la búsqueda de mejores herramientas condujo a la aplicación y desarrollo de protocolos para la tipificación molecular por PFGE^{26,30}.

La PFGE somete grandes fragmentos de ADN cromosomal, digeridos con la enzima de restricción *SmaI*, a pulsos eléctricos alternantes en un ángulo fijo (90°-180°) de 120° idealmente, creando un movimiento de *zig-zag* en los fragmentos de ADN, permitiendo que los fragmentos de menor tamaño migren a mayor velocidad que los más grandes y de esta forma se separen unos de otros. La electroforesis se realiza en un gel de agarosa de baja concentración 0,8-1,2% con el fin de permitir la migración de los fragmentos de ADN y obtener un patrón de corrido para cada aislamiento. La comparación de estos patrones se puede realizar visualmente siguiendo los criterios propuestos por Tenover, pero cuando se desean comparar más de 30 patrones es recomendable usar alguno de los programas automatizados actualmente disponibles^{30,31}.

TIPIFICACIÓN DE MRSA

Actualmente la PFGE se considera como el estándar de oro para la tipificación de MRSA, así se han identificado cinco clones de amplia circulación (Ibérico, Brasilero,

Húngaro, Nueva York/Japón y Pediátrico). Estos clones no se encuentran circunscritos en una región delimitada y de manera constante, sino que se encuentran en constante circulación. Estudios multicéntricos como el estudio RESIST llevado a cabo por el grupo CEM/NET (del inglés, *Center for Molecular Epidemiology Network*) ha organizado una red de laboratorios desde Lisboa conocida como (CEM/NET). Esta red ha reportado que los clones Ibérico y Brasileiro son los de mayor presencia internacional, estos clones se caracterizan por permanecer en áreas geográficas por periodos prolongados y ser multirresistentes, lo cual limita las alternativas terapéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por ellos^{26,32}.

En Sur América el clon de mayor circulación es el clon Brasileiro con presencia en Brasil, Argentina, Uruguay y Chile; curiosamente en nuestro país se identificó la presencia casi exclusiva de aislamientos relacionados con el clon Pediátrico, hecho que resulta interesante puesto que Colombia y Brasil son países fronterizos³³. Se desconoce la naturaleza de este fenómeno, algunas personas han inferido que si bien Colombia y Brasil son países vecinos, en la frontera la selva amazónica constituye una barrera hasta hoy insuperable para el clon brasileiro, pero no conocemos como se comporta MRSA en ciudades y poblaciones fronterizas, además desconocemos el comportamiento de MRSA en los otros países vecinos como Ecuador, Venezuela, Perú y Panamá³⁴.

En el caso de Colombia, en un estudio inicial se analizaron 76 aislamientos de MRSA recolectados entre 1996 y 1998 en cinco hospitales. Se encontró que estos MRSA colombianos eran resistentes a b-lactámicos (penicilina, oxacilina), clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, rifampicina, tetraciclina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol. Mediante PFGE se encontró que 75 de los 76 MRSA pertenecían al mismo clon, todos eran multirresistentes y presentaban propiedades moleculares indistinguibles del clon Pediátrico, sin embargo, los anteriores MRSA fueron recuperados de pacientes de todas las edades³⁵.

En un estudio realizado en un hospital universitario de Medellín en 1994, se estudiaron 64 aislamientos de pacientes infectados con MRSA y 125 aislamientos de *S. aureus* meticilina sensibles (MSSA del inglés, *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus*) como control con el empleo de PFGE; encontrando que 75% de los aislamientos MRSA mostraron un patrón electroforético idéntico y el 90% estaban relacionados genéticamente, por lo que los autores concluyeron que lo anterior se pudo presentar por fallas en las medidas para controlar la diseminación de infecciones. En cuanto a la susceptibilidad, más del 90% de los aislamientos eran sensibles a glicopéptidos, ácido fusídico, trimetoprim sulfametoxazol y rifampicina; mien-

tras que menos del 10% eran sensibles a eritromicina, clindamicina y aminoglucósidos³⁵.

Dados los altos porcentajes de MRSA y su creciente presencia en centros hospitalarios del país^{5,35}, se realizó un estudio con aislamientos de MRSA recolectados entre 2001-2003 provenientes de Cartagena, Montería, Bucaramanga, Medellín, Bogotá, Cali y Neiva; que buscaba caracterizar por medio de PFGE los patrones de dichos aislamientos y compararlos con los patrones obtenidos con aislamientos de 1996-1998³³. De esta manera se encontró que se ha presentado un cambio de clonalidad en los aislamientos de MRSA de Colombia, pues en los aislamientos de 1996-1998 se presentaba el clon Pediátrico (patrón D) en el 98,6% de los aislamientos, de amplia circulación internacional. Pero de manera sorprendente, en los aislamientos de 2001-2003 el clon Pediátrico se encontró solamente en el 20% de los aislamientos, fue reemplazado por un clon descrito por primera vez en aislamientos de MRSA recuperados en hospitales de Chile 1998³⁶ denominado "clon Chileno" (patrón F) que constituyen el 68,5% de los aislamientos MRSA recuperados en hospitales Colombianos en 2001-2003³⁷. Así mismo, se registró un aumento considerable en los porcentajes de resistencia, comparando los datos obtenidos en los grupos de aislamientos obtenidos en 1996-1998 frente a los obtenidos en 2001-2003; el incremento de aislamientos resistentes a ciprofloxacina y gentamicina fue (58% contra 98% y 58% contra 92% respectivamente), sin embargo se observó una reducción en los porcentajes de rifampicina de 58% contra 20% y susceptibilidad a trimetoprim sulfametoxazol superior al 90%, cabe señalar que no se detectaron aislamientos resistentes a vancomicina o linezolid en este estudio³⁷.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Al abordar las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus*, se debe tener en cuenta que MRSA posee una facilidad excepcional para adquirir mecanismos de resistencia a los antimicrobianos²⁰, adaptándose con facilidad a un medio más hostil dado por la presión generada por el uso excesivo y en muchos casos arbitrario de los antimicrobianos en nuestro medio (Figura 2)^{38,39}.

El primer paso es establecer si se trata de un MRSA o un MSSA, para el tratamiento de este último la primera opción son las isoxazolil-penicilinas, ó penicilinas antiestafilococo (meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, mezlocilina, nafcilina)⁴⁰.

Frente a un aislamiento MRSA, es fundamental conocer la historia clínica del paciente y con base en la información, diferenciar si el aislamiento fue adquirido en el medio hospitalario (HA-MRSA) o en la comunidad (CA-MRSA). La razón por la cual se debe esclarecer el

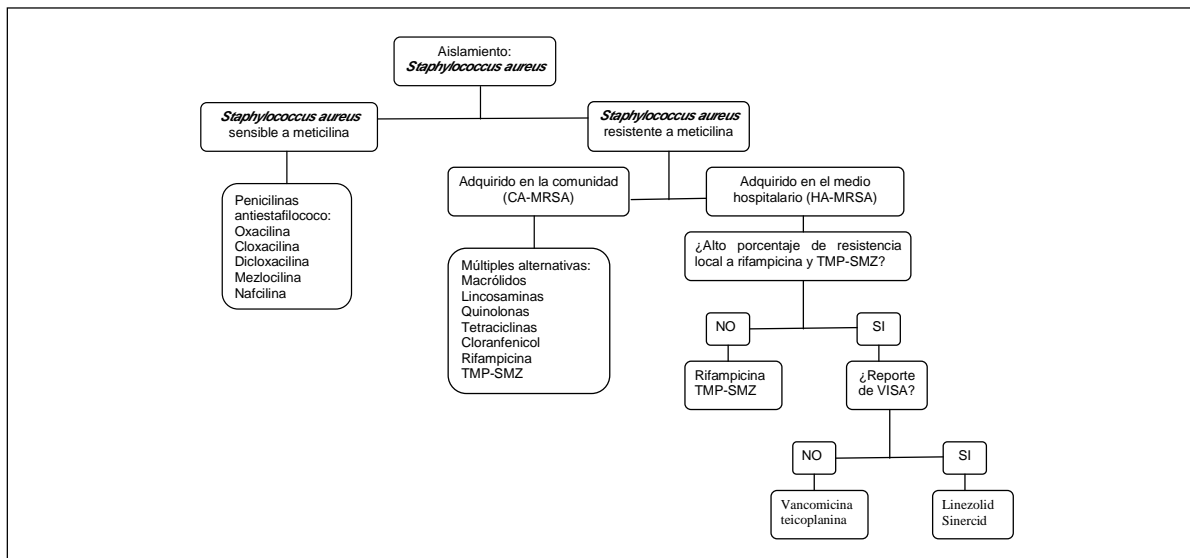


Figura 2. Guía para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*. TMP-SMZ: trimetropin-sulfametoxazol.

origen del aislamiento, se basa en las diferencias fenotípicas de cada microorganismo. Se ha visto que los CA-MRSA a pesar de ser resistentes a meticilina, aún son sensibles a otros antimicrobianos como aminoglicósidos, macrólidos, lincosaminas, quinolonas, tetraciclinas^{40,41}.

HA-MRSA habitualmente es multiresistente, limitando las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de dichos aislamientos (Figura 2). Si se conoce el grupo clonal que predomina en la institución, se puede iniciar el tratamiento con una menor probabilidad de falla terapéutica. Las alternativas terapéuticas probables son limitadas y se debe racionalizar el uso de los medicamentos disponibles en nuestro medio glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), oxazolidinonas (linezolid)⁴⁰⁻³.

CONCLUSIONES

En Colombia, como en otras partes del mundo, los HA-MRSA presentan un comportamiento clonal, lo cual permite anticipar las características genotípicas y fenotípicas del aislamiento; es decir, su grupo clonal y su perfil de resistencia⁵. Los trabajos realizados y publicados por diferentes grupos en nuestro país han mostrado que no se han presentado aislamientos VISA o VRSA, aunque esto no significa que estos aislamientos no existan o que no puedan surgir. En el mismo sentido, los trabajos coinciden en mostrar una gran sensibilidad de los aislamientos HA-MRSA a trimetropim-sulfametoxazol y a la rifampicina^{5,33,37,44,45}. Con lo cual coinciden con estudios realizados en EEUU con aislamientos con baja sensibilidad a vancomicina y en aislamientos VISA⁴⁶, para lo cual trime-

toprim-sulfametoxazol y rifampicina, constituyen una adecuada alternativa terapéutica que debe ser tenida en cuenta por médicos en las instituciones de salud de nuestro país. Estos antibióticos ofrecen la ventaja de poder tratar las infecciones intrahospitalarias a un bajo costo⁴⁶ y a su vez contribuyen a preservar glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), oxazolidinonas (linezolid)^{40,43}, como última alternativa para el tratamiento de MRSA, alternativas que son cada vez más escasas, limitadas y costosas⁴⁷.

Aunque son múltiples las estrategias que buscan de manera común controlar las infecciones causadas por MRSA, podemos decir que la mayoría de estas coinciden en la búsqueda continua que permita detectar de manera temprana la presencia de casos que potencialmente generen brotes en las instituciones de salud. Dichas estrategias deben estar dirigidas de manera conjunta por un equipo multidisciplinario que involucre al personal asistencial, técnico y administrativo; podemos citar el correcto lavado de manos, seguida de una vigilancia activa que permita identificar portadores de MRSA, además de una estricta aplicación de medidas de barrera en infecciones con MRSA, erradicación de MRSA en portadores y por último una continua educación en procedimientos tendientes a proferir una adecuada higiene en los trabajadores del área de la salud^{6,48,49}.

El impacto de las infecciones causadas por MRSA es devastador para los sistemas de salud en todo el mundo, por lo cual se han lanzado iniciativas nacionales con el fin de controlar y reducir el impacto del MRSA. En el caso específico de Gran Bretaña, el problema con MRSA ha suscitado el pronunciamiento de diferentes sectores

políticos, que de manera pública hacen un llamado a los diferentes organismos de salud, para que informen cual es la situación real del problema, con el fin de llevar a cabo un programa que controle de manera efectiva el problema de MRSA⁵⁰.

En Colombia el deterioro de los servicios de salud, la crisis del sistema hospitalario, las débiles políticas para el control en la administración y libre adquisición de antimicrobianos contribuyen con la emergencia de microorganismos multirresistentes^{5,37,38}. De la misma manera, al desconocer los factores que influyen en el desarrollo de la resistencia antibiótica en el ambiente intrahospitalario, favorece aún más la adaptación bacteriana lo que contribuye finalmente al empeoramiento del problema⁵¹.

La importancia de conocer e identificar el grupo clonal de una institución o región determinada, radica en que esta información sirve de base a la hora de tomar acciones en salud, tendientes a contener la diseminación del MRSA, identificar herramientas terapéuticas que permitan abordar empíricamente infecciones causadas por *S. aureus*, mientras se obtienen los perfiles fenotípicos de cada aislamiento⁵². Por lo anterior es importante educar a la comunidad y al personal de salud, con el fin de reducir los elevados porcentajes de aislamientos de MRSA causantes de infección hospitalaria, reducir paralelamente el costo humano y económico que traen consigo las infecciones por *S. aureus* e iniciar campañas con el fin de reducir el número de portadores en individuos sanos en la comunidad, que pueden perpetuar el problema indefinidamente⁵³.

AGRADECIMIENTOS

Al apoyo de todas las personas del Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud por su paciencia, valiosa ayuda y constante colaboración.

SUMMARY

***Staphylococcus aureus* and its success as a pathogen and the clinical implications of the antimicrobial resistance**

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is major worldwide nosocomial pathogen that causes a wide range of diseases, including: endocarditis, osteomyelitis, pneumonia, toxic-shock syndrome, food poisoning, scalded skin syndrome. *S. aureus* is a virulent pathogen and the reports of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections are increasing. The increase in the resistance of this virulent pathogen to antimicrobial agents, coupled with its increasing prevalence as a nosocomial pathogen, is a major concern. Nowadays methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* shows a particular capacity for geographic expansion of particular clonal groups which shows some phenotypic and genotypic characteristics. The study of pathogen dissemination by typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates and tracking nosocomial infections with molecular techniques as the pulse field gel electrophoresis will bring the clues about the nature of its clones and will help to

provide the correct measures to containment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. MÉDICAS UIS 2006;19(1):27-39

Key words: *Staphylococcus aureus*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Resistance. Beta-lactam Antibiotics. Virulence Factors. Exfoliative Toxins. Nosocomial Infection. Community-acquired Infections. Molecular Epidemiology.

BIBLIOGRAFÍA

- Lowy F. *Staphylococcus aureus* infections. New Engl J Med 1998;339:520-32.
- Eggimann P and Pittet D. Infection Control in the ICU. Chest 2001; 120:2059-93.
- Fridkin S, Hageman J, Morrison M, Thomson L, Como-Sabetti K, Jernigan J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. New Engl J Med 2005;352:1436-44.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003;31:481-98.
- Arias C, Reyes J, Zúñiga M, Cortés L, Cruz C, Rico C, et al. Multicentre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombian hospitals, 2001–2002. J Antimicrob Chemother 2003;51:59-68.
- Tomic V, Svetina P, Trinkaus D, Sorli J, Widmer A and Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. Arch Intern Med 2004;164:2038-43.
- Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Daschner F and Rüdén H. Mortality risk factors with nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). Infection 2005;33:50–5.
- Archer G. *Staphylococcus aureus*: A well-armed pathogen. Clin Inf Dis 1998;26:1179-81.
- Flock J. Extracellular-matrix-binding proteins as targets for the prevention of *Staphylococcus aureus* infections. Mol Med Today 1999;5:532-7.
- Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The Lancet 2001;357:1225-40.
- Gilbert I. Dissociation in an encapsulated *Staphylococcus*. J Bacteriol 1931;21:157–60.
- O'Riordan K, Lee J. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. Clin Microbiol Rev 2004;1:218-34.
- Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H and Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. Microbiol Mol Biol Rev 1998;62:1371-414.
- Dinges M, Orwin P, Schlievert P. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 2000;13:16–34.
- Fraser J, Arcus V, Kong P, Baker E, Proft T. Superantigens –powerful modifiers of the immune system. Mol Med Today 2000;6:125–32.
- Chesney P, Davis J, Purdy W, Wand P, Chesney R. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. JAMA 1981;246:741-8.
- Parsonnet J. Case definition of staphylococcal TSS: A proposed revision incorporating laboratory findings, p. 15. In Arbutnot J and Furman B. (ed.), European Conference on Toxic Shock Syndrome. International Congress and Symposium Series 229. Royal Society of Medicine Press Ltd., New York, N.Y.
- Ladhani S, Joannou C, Lochrie D, Evans R, Poston S. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome. Clin Microbiol Rev 1999;12:224–42.
- Nathwani P. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? J Antimicrob Chemother 2003;51:(S2),ii37-ii44.
- Chambers H. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10:781-91.
- Lowy F. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Inv 2003;9:1265-73.
- Chang S, Sievert D, Hageman J, Boulton M, Tenover F, Downes F, et al. The vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* investigative team. Brief report: infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus au-*

- reus containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348:1342-7.
23. Tenover F, Weigel L, Appelbaum P, McDougal L, Chaitram J, McAllister S, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
 24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14th Informational Supplement. M-100-S14. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* New York, 2004. Brief Report. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:322-3.
 26. Oliveira D, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet Inf Dis* 2002;2:180-9.
 27. Sakoulas G, Gold H, Venkataraman L, DeGirolami P, Eliopoulos G, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of *mecA*-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol* 2001;39:3946-51.
 28. Martineau F, Picard F, Ke D, Paradis S, Roy P, Ouellette M, et al. Development of a PCR assay for identification of *Staphylococci* at genus and species levels. *J Clin Microbiol* 2001;39:2541-7.
 29. Klugman K. The role of clonality in the global spread of fluoroquinolone-resistant bacteria. *Clin Inf Dis* 2003;36:783-5.
 30. Kreiswirth B, Kornblum J, Arbeit R, Eisner W, Maslow J, McGeer A, et al. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Science* 1993;259:227-30.
 31. Tenover F, Arbeit R, Goering R, Mickelsen P, Murray B, Persing D, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-9.
 32. Sanches I, Mato R, De Lencastre H, Tomasz A, and CEM/NET collaborators and the international collaborators. Patterns of multidrug resistance among methicillin-resistance hospital isolates of coagulase-positive and coagulase-negative *Staphylococci* collected in the International Multicenter Study RESIST in 1997 and 1998. *Microb Drug Resist* 2001;6:199-211.
 33. Gomes AR, Sanches IS, Aires de Sousa M, Castañeda E and De Lencastre H. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombian hospitals: dominance of a single unique multi-drug-resistant clone. *Microb Drug Resist* 2001;7:23-32.
 34. Aires de Sousa M, Miragaia M, Santos Sanches I, Avila A, Adamson I, Casagrande S, et al. Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol* 2001;39:2197-205.
 35. Vélez L, Arroyave M, González G, Toro L, Robledo J. Características clínico-epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente en el Hospital Universitario San Vicente de Paul (HUSVP) durante 1994. 1er Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas Junio 1998. *Infectio*: 13;F3.
 36. Aires De Sousa M, Miragaia M, Sanches IS, et al. Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol* 2001;39:2197-205.
 37. Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new clone. *I J Antimic Ag* 2005;26:457-62.
 38. Reilley B, Morote S. Caught in Colombia's Crossfire. *N Engl J Med* 2003;351:2576-8.
 39. Fridkin S. Vancomycin-intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Inf Dis* 2001;32:108-15.
 40. Salgado C, Farr B, Calfee D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Inf Dis* 2003;36:131-9.
 41. Livermore D. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, eh, which and ether to use? *J Antimicrob Chemother* 2000;46:347-50.
 42. Wilcox M. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:(S2),ii27-ii35.
 43. Moise P, Forrest A, Birmingham M, Schentag J. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1017-26.
 44. Dworkin M, Williamson J, Jones J, Kaplan J and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole for human immunodeficiency virus-infected patients: impact on risk for infectious diseases. *Clin Inf Dis* 2001;33:393-8.
 45. Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Inf Dis* 2001;32:1608-14.
 46. Fridkin S, Hageman J, McDougal L, Mohammed J, Jarvis W, Perl T, et al. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Inf Dis* 2003;36:429-39.
 47. Wenzel R. The antibiotic pipeline - challenges, costs and values. *N Engl J Med* 2004;351:523-26.
 48. Pittet D and Boyce J. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. *The Lancet Inf Dis* 2001;1:9-20.
 49. Trautner B, Darouiche R. Catheter-associated infections. Pathogenesis affects prevention. *Arch Intern Med* 2004;164:842-50.
 50. Huskins W, Goldmann D. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, aka "Superbug". *The Lancet Inf Dis* 2004;4:1-3.
 51. Tenover F. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview. *Clin Infect Dis* 2001;33:S108-15.
 52. Courvalin P, Trieu-Cuot P. Minimizing potential resistance: the molecular view. *Clin Infect Dis* 2001;33:S138-46.
 53. Hooper DC. Minimizing potential resistance: the molecular view- a comment on Courvalin and Trieu-Cuot. *Clin Infect Dis* 2001;33:S157-60.