

El problema del *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.

The problem of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

La emergencia de resistencia, se ve graficada en el reemplazo de las cepas bacterianas predominantes, como agentes causales de las infecciones, por cepas que tienen la habilidad de eludir o evitar ser destruidas por los antibióticos. El *Staphylococcus aureus* con habilidad para resistir a la penicilina apareció prácticamente un año después de que se iniciara el uso de ésta y reemplazó a la cepa sensible en un periodo de 20 años, siendo desde entonces la cepa predominante (1-4).

Se pudo resolver este problema con la generación de nuevos antibióticos como las penicilinas semisintéticas (metecilina e isoxasolil penicilinas), cefalosporinas y lincosamidas, entre otros, usadas para tratar las infecciones por estas cepas de *Staphylococcus aureus* denominadas metecilino sensibles (SAMS). El tratamiento de estas infecciones con estos nuevos agentes condiciona la emergencia de estafilococos multiresistentes, llamados *Staphylococcus* Meticilino Resistentes (SARM-AH), que surgen en ambientes hospitalarios y tienen la capacidad de ser resistentes a las penicilinas semisintéticas, pero adicionalmente a varias familias de antibióticos como las lincosamidas, macrólidos, rifampicina, cotrimixazole y cefalosporinas. Microbiológicamente se define resistencia a metecilina cuando la cepa tiene concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) a oxacilina $> 4\mu\text{g/mL}$ y a metecilina $> 16\mu\text{g/mL}$ (1-2). El manejo de infecciones por estas bacterias obliga al uso de antibióticos complejos como glicopéptidos, daptomicina, cefalosporinas de 5ta generación y estreptograminas. Estos SARM afectan predominantemente a personas que se exponen a ambientes ó procedimientos hospitalarios. Uno de los grandes temores de médicos y científicos era que este agente migrara hacia la comunidad, ya que se describen infecciones por SARM en personas sometidas a cuidados de la salud en ambientes no hospitalarios (como ancianos o personas institucionalizadas), o infecciones adquiridas en domicilios por personas recientemente hospitalizadas, trabajadores de salud o sus familiares; sin embargo para nuestra relativa tranquilidad el proceso de instalación de esta cepa, SARM-Relacionado a Cuidados de la Salud-Adquirido en la Comunidad (SARM-RCSAC), no fue eficiente y no fue esta la que reemplazó a la cepa SARM que se adquiere en la comunidad (SARM-AC) (5).

Desde los años 90 aparece en Australia una nueva cepa SARM, cuya particularidad es la de tener un comportamiento diferente al SARM-AH o al SARM-RCSAC. Por ahora, se adquiere en la comunidad y el enfermo no muestra precedencia de haber estado en contacto con ambientes o personas vinculadas a hospitales, por lo que se le denomina SARM-AC. Muestra un patrón de resistencia a la metecilina, pero no necesariamente a todas las otras familias de antibióticos (su patrón de resistencia es variable). Tiene un mayor *fitness* (con gran capacidad para reemplazar a las cepas SARM-CA). Suele producir una mayor frecuencia de infecciones entre sus portadores, y las infecciones suelen ser más agresivas, con destrucción tisular y mayor frecuencia de diseminación. La gran mayoría son portadoras de enzimas y toxinas; una de las más comunes (lo porta casi el 90% de las cepas) es la Panto Valentin Leucocidina (PVL), que le confiere la capacidad de causar destrucción de leucocito y además causar lesiones necrotizantes en partes blandas y a nivel pulmonar. Por su alto *fitness* se está introduciendo a los hospitales, generando mayor frecuencia de infecciones nosocomiales (endémicas y epidémicas), complicando el panorama hospitalario e interactuando con las cepas multiresistentes. Salvo por el hecho de que tiene una mayor chance de responder a

ciertas familias de antibióticos esta especie SAMR-AC tiene una serie de propiedades que la hacen más peligrosa para el ser humano, ya que produce infecciones con más frecuencia, que suelen ser más graves y con mala respuesta a los antibióticos (6-7) .

La resistencia a meticilina se codifica en el gen *mecA* y se almacena y transmite en el *cassette* del cromosoma *mec* (SSC *mec*). Este vehiculo puede llevar adicionalmente otros genes como el gen Tn554, que confiere resistencia a macrólidos, clindamicina y estreptograminas, y el gen pT181, que confiere resistencia a tetraciclinas. El mismo SSC *mec* puede transportar genes de virulencia como el Luk F o Luk-SV, que codifican la PVL, los genes para la Enterotoxina B y C y la toxina de choque tóxico (3,6).

La emergencia de esta especie ha sido heterogénea, ya que la posibilidad de que se combine estos genes originaron varias tipos de SARM (hay 7 ó más combinaciones descritas). Las tipo I, II y III portan los genes Tn554 y gen pT181 de multiresistencia y generan los SARM-AH o SARM-RCSAC (hospitalarios o relacionados a los cuidados de la salud), que al ser grandes y pesados tienen problemas de reproducción por su replicación lenta y no tiene buena opción de trascendencia comparado con los otros tipos. Las cepas del SARM-AC tienen los SCC*mec* tipo IV, V, que no portan genes de multiresistencia, son muy livianos, por tanto su replicación es más ligera y ha podido instalarse con mucha facilidad en la comunidad (6).

Su alta capacidad de reemplazar a las otras cepas y de transmisión entre los seres vivos, ha hecho de que este agente rápidamente se globalice. Hay 5 cepas predominantes en el mundo, todas ellas portadoras del SSC*mec* Tipo IV (y usualmente portadoras del gen para PVL) (3,8): 1)La cepa que causó la epidemia en Dakota (la MW2) que deriva de un tipo ST1/USA400; 2)La variante ST8/USA 300 que está en este momento predominado en Estados Unidos; 3) La cepa Ibérica que es ST247; 4) La cepa francesa predominante en Europa que es la ST80; y 5) La cepa brasileña que es la ST30, que está siendo remplazada por la clona Uruguaya denominada SARM-com y que está peleando espacios con la cepa cordovesa que se viene posicionando en Chile y Argentina.

En este número se presenta información importante de lo que estuvo ocurriendo en Perú, entre setiembre 2005 y mayo del 2006. Tamaris y col (9) aíslan 276 cepas de 3 hospitales de Lima y las agrupan en 81 aisladas de infecciones comunitarias y 176 de infecciones hospitalarias. El 73,3% de las cepas hospitalarias eran SAMR, cifras que concuerdan con lo reportado en la literatura para nuestro medio (2, 10-11). En 9/81 (11,1%) cepas comunitarias se encontró resistencia a meticilina (SAMR-AC) y de estas 4/9 eran portadoras de PVL; ambos datos son interesantes, ya que a pesar de lo pequeño de la muestra y de las definiciones operacionales, evidencia la existencia de este nuevo agente en nuestro medio.

Esta información debe haber variado a la fecha, dada la capacidad del agente. Es de importancia vital que los médicos estemos informados y conozcamos el perfil de los agentes que generan enfermedad tanto a nivel de la comunidad como dentro de los hospitales, para optar por la mejor decisión en el manejo de nuestros pacientes y para desarrollar estrategias que permitan controlar o atenuar la diseminación de estas cepas emergentes. El artículo de Tamaris no sólo nos alerta sobre este hecho, si no que además nos muestra que en nuestro medio contamos con equipamiento, personal y tecnología suficiente para valorar este problema.

Juan Echevarria Zarate ¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Echevarría J. Estado actual de la resistencia bacteriana. *Diagnóstico* 2008; 47: 164-74.
2. Echevarría J, Iglesias D. Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. *Rev Med Hered* 2003; 14: 195-203.
3. Maltezou HC and Gismarellou H. Community acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Int Journal of Antimicr Agents* 2006; 27:87-96.
4. Gorwitz RJ. Understanding the Success of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* strains causing Epidemic disease in the community. *JID* 2008; 197: 179-81
5. Chambers HF. The Changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emer Infect Dis* 2001; 7: 178-82.
6. Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, Epidemiologic and Therapeutic Odyssey. *CID* 2005; 40: 562-72.
7. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: An emerging Threat. *The*

- Lancet Infec Dis 2005; 5: 275-86.
8. Miller LG, Diep DA. Colonization, Fomites, and virulence: Rethinking the pathogenesis of Community Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. CID 2008; 46: 752-60.
 9. Tamariz J, Agapito J, Horna G, et al. *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. Rev Med Hered 2010; 21(1):4-10.
 10. Mamani E, Lujan D, Pajuelo G. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*: Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. An Fac Med 2006; 67:120-124.
 11. Seas C, Hernandez K, Ramos R, et al. Oxacillin Resistance and Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus* in Lima-Peru. Infection Control and Hospital Epidemiology 2006; 27: 198-200.

¹ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú