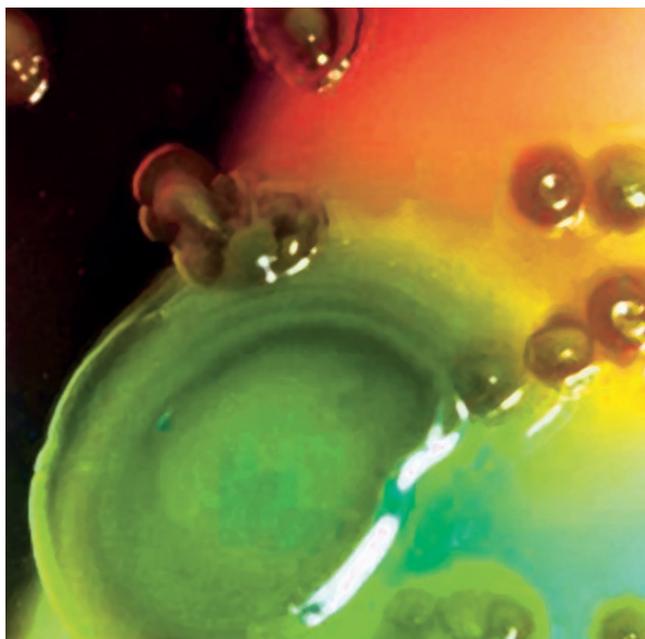


Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

FRANCESC MARCO

Servei de Microbiologia. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. España.



Las cepas de *Staphylococcus aureus* que manifiestan resistencia a la meticilina y, en nuestro medio, a la cloxacilina, son también conocidas con el acrónimo SARM (MRSA en inglés, o MARSA, si incluimos la resistencia a aminoglucósidos). Esta resistencia se debe a la presencia de una proteína fijadora de penicilinas alterada (PBP2a) que no existe en los *S. aureus* sensibles a la cloxacilina. Las cepas de SARM poseen una secuencia de ADN cromosómico que contiene diversos genes que intervienen en la síntesis y expresión de la PBP2a, que manifiesta una marcada disminución de la afinidad por los antibióticos betalactámicos¹.

Emergencia del SARM

El *Staphylococcus aureus* posee una extraordinaria habilidad para desarrollar o adquirir resistencias a los antibióticos. Un claro ejemplo de ello fue la precoz aparición de *S. aureus* con resistencia a la penicilina poco después de empezar a utilizarse este antibiótico a principios de los años cuarenta. Tan sólo una década más tarde, el porcentaje de cepas que producían penicilinasasa, una betalactamasa capaz de hidrolizar el anillo betalactámico, ya era superior al 65%. El problema generado se agravó con el desarrollo de resistencias a otros antibióticos que se consideraban una alternativa, como la eritromicina, la tetraciclina, la estreptomina y el cloranfenicol. Un fenómeno semejante ocurrió con la meticilina; así, el primer año de emplearse este antibiótico para el tratamiento de infecciones estafilocócicas ya se describieron en Gran Bretaña las primeras cepas resistentes. Poco después, se detectó su presencia en otros países de Europa, en Australia y en los Estados Unidos. Desde entonces, se ha producido una diseminación paulatina y generalizada de estas cepas, que adquieren un especial protagonismo en la década de los años ochenta, con la aparición de brotes epidémicos intrahospitalarios que afectaron a un elevado número de pacientes. En España se constata la gravedad de este

Puntos clave

- El SARM es un patógeno nosocomial prevalente en la mayor parte de los hospitales del mundo. En los últimos años se ha detectado un aumento de las infecciones comunitarias por este microorganismo.
- El principal mecanismo de transmisión del SARM son las manos del personal sanitario, que se contaminan tras el contacto con pacientes colonizados o infectados.
- La resistencia a la cloxacilina se produce por la expresión de una nueva PBP (PBP2a) con reducida afinidad por los antibióticos betalactámicos.
- El tratamiento de las infecciones por SARM no está resuelto y la vancomicina sigue siendo el antibiótico de elección. Nuevos fármacos, como el linezolid o la quinupristina/dalfopristina son posibles alternativas.

problema en los años 1988-1990, al detectarse extensos brotes hospitalarios en Madrid, Barcelona y Valencia y su posterior diseminación a otros hospitales españoles². En un principio, las infecciones por SARM estaban relegadas a hospitales de tercer nivel y solían afectar, principalmente, a pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, salas de quemados o quirúrgicas³. Con el paso del tiempo, esta situación ha experimentado un cambio notable. En primer lugar, es llamativo el incremento que se ha producido en el número de infecciones nosocomiales producidas por SARM; así, en los Estados Unidos se pasó de un 2,5% en 1975 a un 35% en 1996. En España, diversos estudios de prevalencia reflejan cifras variables según los hospitales y la zona geográfica, pero todos constatan el aumento de este tipo de infecciones. En un estudio puntual que se está llevando a cabo desde el año 1986, se ha objetivado que de sólo un 1,5% de cepas resistentes a la cloxacilina detectadas al inicio del estudio se llegó a un 17,9% en 1996⁴. Resultados preliminares del año 2002 elevan la cifra al 31,7%. En segundo lugar, también se ha producido una diseminación de estas cepas por los diferentes servicios de los hospitales, si bien los porcentajes de afectación más elevados se concentran en servicios de alto riesgo, seguidos de los médicos y quirúrgicos. Además, se constata un aumento claro de las infecciones en hospitales pequeños. En tercer lugar, se ha producido un cambio en la epidemiología de los SARM al pasar de ser un problema casi exclusivamente nosocomial a transmitirse en la comunidad cada vez con mayor frecuencia⁵. En la década de los años ochenta, las infecciones por SARM adquiridas en la comunidad afectaban a adictos de drogas por vía parenteral y a pacientes con alguno de los factores de riesgo predisponentes de la tabla 1. En la mitad de los años noventa se produce una modificación en esta situación y se describen infecciones por MRSA adquiridas en la comunidad en individuos sin factores de riesgo aparentes⁶. No obstante, debemos comentar un hecho diferencial, los SARM nosocomiales expresan resistencia a muchos más antibióticos que los de procedencia comunitaria.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con la adquisición de SARM

Estancia hospitalaria prolongada
Ingreso reciente en un hospital o unidades de larga estancia
Empleo de antibióticos de amplio espectro
Presencia de dispositivos invasivos (sonda urinaria, catéter intravascular, intubación endotraqueal, etc.)
Contacto o proximidad con un paciente colonizado o infectado con SARM
Pacientes ingresados con heridas quirúrgicas o úlceras de decúbito

Transmisión del SARM

La introducción de una cepa SARM en un hospital o institución se produce, generalmente, durante el ingreso de un paciente colonizado o infectado y que actúa de reservorio⁷. Es mucho menos frecuente que ocurra a través de un trabajador sanitario infectado o colonizado que disemina el microorganismo directamente a los pacientes. El principal mecanismo de transmisión del microorganismo en un ambiente hospitalario son las manos del personal sanitario (enfermeras, médicos, etc.), que se colonizan de forma transitoria después de examinar o cuidar a pacientes infectados o colonizados. Si el lavado de manos posterior es inadecuado, el microorganismo puede transmitirse a otros pacientes⁸. La transmisión por vía aérea se ha descrito en unidades de quemados, aunque es rara. Por ello, las principales medidas que deben adoptarse para controlar la posible diseminación de las cepas SARM en un hospital (tabla 2) se fundamentan en un correcto lavado de manos de todo el personal sanitario que atiende al paciente infec-

Tabla 2. Precauciones estándar para el control del SARM

<p>Lavado de manos</p> <p>Antes y después de entrar en contacto con pacientes Inmediatamente después de quitarse los guantes Después de tocar sangre, fluidos corporales, secreciones y artículos contaminados</p>
<p>Guantes</p> <p>Cuando se entra en contacto con el paciente Para tocar piel no intacta y mucosas</p>
<p>Mascarilla, protección ocular, bata</p> <p>Al realizar procedimientos y/o actividades que puedan generar salpicaduras o gotas de fluidos corporales, sangre, secreciones</p>
<p>Equipos para el cuidado del paciente</p> <p>Se deben limpiar y desinfectar los equipos reutilizables antes de usarlos en el cuidado de otros pacientes Destinar equipos de uso frecuente (estetoscopio, termómetro, esfigmomanómetro) para ser utilizados sólo en pacientes con SARM</p>
<p>Control ambiental</p> <p>Asegurar la limpieza rutinaria del ambiente con soluciones antisépticas</p>
<p>Habitación</p> <p>Aislar el paciente en una habitación individual o con otros pacientes infectados o colonizados con SARM</p>
<p>Personal</p> <p>Si es posible, destinar parte del personal sanitario para atender sólo a pacientes con SARM y así evitar que entren en contacto con otros pacientes</p>

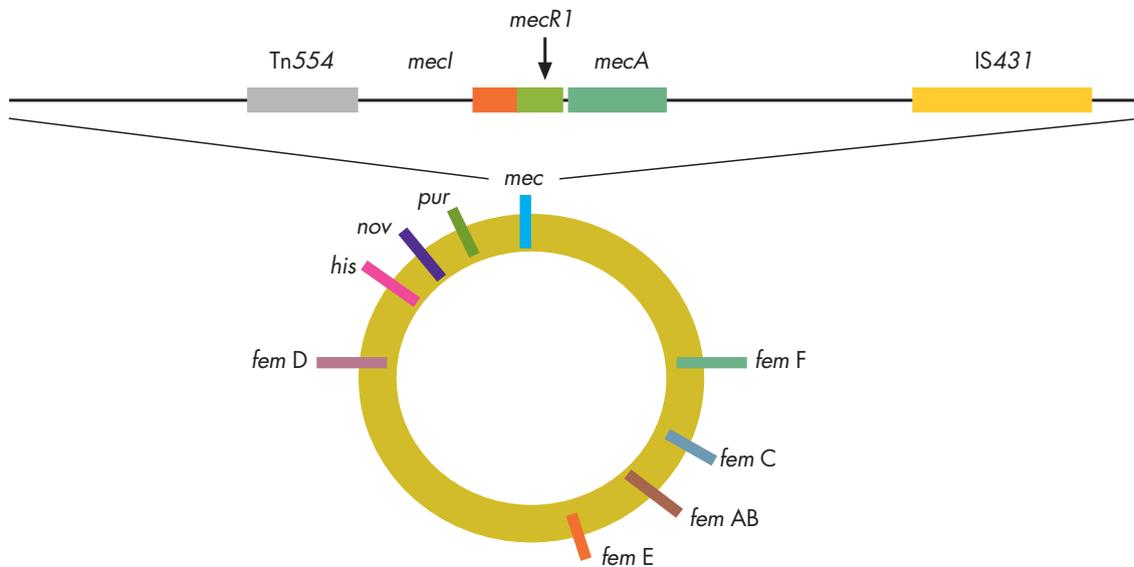


Figura 1. Representación esquemática del cromosoma de un *S. aureus* resistente a la cloxacilina. La región *mec* contiene el gen *mecA*, los genes reguladores *mecI* y *mecR1* y una región variable que termina en la secuencia de inserción IS431. En cerca del 90% de los SARM podemos encontrar el transposón Tn554, que contiene el gen *ermA*, que confiere resistencia a la eritromicina.

tado y/o colonizado (antes y después), aislamiento de los pacientes, identificación de posibles reservorios humanos (personal sanitario, otros enfermos de la misma sala), limpieza estricta del medio ambiente y notificación de portadores cuando se transfieren los pacientes a otra institución⁷.

Resistencia a antibióticos

Como hemos comentado, los SARM son resistentes a la cloxacilina y a todos los antibióticos betalactámicos, porque expresan una nueva PBP (PBP2a) con baja afinidad por estos compuestos¹. El mecanismo intrínseco de la resistencia a la cloxacilina es complejo y no del todo comprendido. Para que un SARM exprese la PBP2a debe contener en su cromosoma un fragmento de ADN (*mecADN*) de un tamaño aproximado de 30 a 50 kb. La región *mec* contiene el gen *mecA*, responsable de la síntesis de la PBP2a, los genes *mecI* y *mecR1*, que son elementos reguladores de la transcripción de *mecA* y un ADN asociado con 20–45 kb (fig. 1). Este fragmento asociado contiene elementos genéticos (transposones y secuencias de inserción) que, aparte de conferir una elevada variabilidad a la región, actúan como una trampa para captar determinantes genéticos (genes) que confieren resistencia a otros antibióticos, como las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos, la clindamicina, las tetraciclinas y el cotrimoxazol. Es por esto que la resistencia a la cloxacilina suele acompañarse de resistencia a muchos otros antibióticos que podrían ser útiles para el tratamiento de una infección estafilocócica. Por último, para que se exprese correctamente la resistencia a la meticilina es necesaria la cooperación de

unos genes auxiliares diseminados en el cromosoma, que actúan cooperando con el gen *mecA* y que se denominan genes *fem* (factores esenciales para la expresión de la resistencia a la meticilina)¹.

Un fenómeno nuevo es la detección de cepas SARM que expresan una resistencia intermedia a la vancomicina (CMI = 8 µg/ml). La primera cepa con esta característica se describió en Japón en 1997 y en años posteriores se han comunicado casos en Estados Unidos y diversos países europeos⁹. Estas cepas, aisladas en pacientes que recibieron tratamientos prolongados con vancomicina, son poco frecuentes y se las conoce con el nombre de VISA o GISA (*S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina o glucopéptidos). El mecanismo intrínseco de resistencia es poco conocido pero parece estar relacionado con un atrapamiento del antibiótico en la pared celular de la bacteria que impide su actuación.

Tratamiento de las infecciones por SARM

El tratamiento de las infecciones por SARM no está resuelto. Como consecuencia de las resistencias asociadas a otros antibióticos, el antibiótico de elección es la vancomicina. Pero este glucopéptido tiene diversos inconvenientes. Es un antibiótico bactericida lento, sobre todo si lo comparamos con los antibióticos betalactámicos, debe administrarse por vía intravenosa, no está exento de diversos efectos secundarios o potencialmente tóxicos, y por último, se han detectado cepas que expresan cierta resistencia a este antibiótico. La vancomicina se administra a dosis de 1 g cada 12 h por vía in-

travenosa, asociada, si es posible, con gentamicina a dosis de 5-7 mg/kg/día por vía intravenosa/intramuscular en 1-2 dosis. La teicoplanina, el cotrimoxazol y la rifampicina, siempre asociada a otros antibióticos, son posibles alternativas en casos muy concretos. La mupirocina, aplicada tópicamente en las fosas nasales,

es muy útil para conseguir una descolonización nasal¹⁰. Nuevos fármacos, como el linezolid, una oxazolidinona, y la quinupristina/dalfopristina, una combinación de estreptograminas, no han demostrado ser superiores a la vancomicina, pero deben contemplarse como posibles alternativas en determinados casos.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología

1. ●● Chambers HF. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-91.
2. ● Trilla A, Marco F, Moreno A, Prat A, Soriano E, Jiménez de Anta MT, et al. Epidemiología clínica de un brote de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y aminoglucósidos: eficacia de las medidas de control. *Med Clin (Barc)* 1993;100:205-9.
3. ● Jernigan J, Clemence M, Stott G, Titus M, Alexander C, Palumbo C, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:686-96.
4. ● Cercenado E, Sánchez-Carrillo A, Alcalá L, Bouza E. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. *Rev Clin Esp* 1997; 197(Supl 2):18-24.
5. ● Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1308-12.
6. ● Herold B, Immergluck L, Maranan M, Lauderdale D, Gaskin R, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279:593-8.
7. ●● Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:725-37.
8. ● Afif W, Huor P, Brassard P, Loo VG. Compliance with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* precautions in a teaching hospital. *Am J Infect Control* 2002;30:430-3.
9. ●● Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki H, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-3.
10. ● Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 1412-6.