



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: Resistencia a antibióticos en
***Staphylococcus aureus*. Evolución y perspectiva**
actual.

Autor: Manuel Lacueva Arnedo

Tutor: Lucía Monteoliva

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1) RESUMEN.....	2
2) INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
2.1 <i>S. aureus</i> : Características morfológicas y funcionales.....	2
2.2 Evolución de la resistencia a antibióticos en <i>S. aureus</i>	3
3) OBJETIVOS.....	4
4) METODOLOGÍA.....	4
5) RESULTADOS Y DISCUSIÓN: RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN <i>S.aureus</i>	5
5.1) ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	5
A) Mecanismo y generalidades.....	5
B) Mecanismo de resistencia a betalactámicos.....	5
-Producción de betalactamasas.....	6
-Modificación de la diana.....	6
-Otros mecanismos.....	7
C) Evolución de la resistencia a betalactámicos.....	8
5.2) ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICO.....	8
A) Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas.....	8
B) Aminoglucósidos.....	9
C) Tetraciclinas.....	9
D) Fenicoles.....	9
E) Oxazolidonas.....	11
F) Glucopéptidos.....	11
-Cepas VISA y VRSA.....	12
G) Muripocina.....	13
H) Fusidanos.....	13
I) Diaminopirimidinas.....	14
J) Quinolonas.....	14
6) CONCLUSIONES.....	17
7) BIBLIOGRAFÍA.....	17

1) RESUMEN

Desde el descubrimiento de la penicilina *Staphylococcus aureus* ha demostrado su rápida capacidad para desarrollar resistencia a antibióticos, ya sea por mecanismos intrínsecos o adquiridos. La introducción de la meticilina supuso un gran avance en su tratamiento, pero no tardó en adquirir resistencia a esta, y con ella, a todos los antibióticos betalactámicos, dando lugar a las cepas SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Estas cepas SARM no tardaron en diseminarse por todo el mundo, y en la actualidad representan uno de los principales patógenos causantes de infecciones nosocomiales. Desde ese momento se introdujeron diferentes tratamientos para intentar hacerle frente, pero consiguió hacerse resistente a gran parte de ellos. Actualmente, está desarrollando resistencia a la vancomicina, tratamiento de primera línea, dando lugar a cepas VISA (*Staphylococcus aureus* intermedio a vancomicina) y VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina), que paulatinamente van diseminándose por el entorno hospitalario a nivel mundial, como ya ocurrió con las cepas SARM. Todo esto hace que sea necesario desarrollar nuevos tratamientos frente a este patógeno, así como mantener un gran control en la diseminación hospitalaria, para poder evitar que estas cepas lleguen a ser también un gran problema a nivel comunitario.

2) INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es un coco gram positivo de la familia Micrococcaceae de unos 0.5 a 1 micrómetros de diámetro, inmóvil, y por lo general, no encapsulados.

2. 1) *S. aureus*: Características morfológicas y funcionales

Se trata de una bacteria de la familia Micrococcaceae, anaerobia facultativa, con perfil mesófilo y halotolerante, con morfología de cocos Gram positivos que crecen en forma de racimos. Es un estafilococo coagulasa y catalasa positivo (SCP), capaz de metabolizar ácidos nucleicos, debido a la producción de enzimas que degradan el ADN, por lo que es considerado DNAasa positivo, y de fermentar el manitol, lo que le permite diferenciarlo del resto del género *Staphylococcus*¹. Su crecimiento en cultivo es variable, dando lugar a colonias más o menos grandes. Para su identificación y

aislamiento se usa el medio Manitol-Sal-Agar (MSA). Otro medio es el ORSAB, que además de la presencia de *S. aureus*, determina si es resistente o no a meticilina.

Posee un genoma de un tamaño aproximado de 2800Kb en forma de cromosoma circular, con diversos elementos móviles como son plásmidos, bacteriófagos, transposones y secuencias de inserción². Sus plásmidos son de tamaño circular, de unos 2-5 Kb, y posee genes que codifican tanto para toxinas como para resistencia a antibióticos; pueden transmitirse de célula a célula mediante procesos de conjugación³.

S. aureus forma parte de la microbiota normal nasofaríngea e intestinal del ser humano (presente en un 30-50% de la población) y de muchos animales⁴. Es más frecuente encontrarlo en el medio hospitalario, donde es un importante patógeno oportunista involucrado en numerosas infecciones nosocomiales, y en menor medida en comunitarias. Esto es debido a su gran capacidad de adquirir determinantes de resistencia a antibióticos y factores de virulencia variables, con los que puede favorecer la colonización e invasión celular, degradación o evasión de células inmunes, así como alteración de tejidos o su propia multiplicación. Todo esto lo convierte en uno de los organismos patógenos más importantes causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo, especialmente en personas debilitadas o inmunodeprimidas, siendo capaz de producir infecciones piógenas, así como un amplio espectro de cuadros infecciosos y toxigénicos⁵.

2.2) Evolución de la resistencia a antibióticos en *S. aureus*:

S. aureus fue el primer microorganismo en poner en manifiesto la resistencia a antibióticos y de desarrollar diversos mecanismos, tanto intrínsecos como adquiridos para conseguir resistencia a la mayoría de los antimicrobianos existentes.

En la década de 1940 el principal antimicrobiano usado fue la penicilina, pero no tardó mucho tiempo en desarrollar resistencia a esta por la producción de betalactamasas⁶. En los años 50, comenzó el uso de nuevos antibióticos frente a *S. aureus*, pero poco después, en 1957, muchas cepas ya presentaban resistencia múltiple a penicilinas, estreptomicina, tetraciclinas, cloranfenicol y eritromicina⁷.

En 1959 se introdujo la meticilina, una penicilina semisintética resistente a la acción de las betalactamasas, permitiendo volver a tomar el control sobre las infecciones

de *S. aureus*; este control no duro mucho, porque solo dos años después ya aparecieron nuevas cepas resistentes a la meticilina, presentando además, resistencia intrínseca a todos los demás betalactámicos, incluyendo cefalosporinas y carbapenemes⁸. La resistencia a aminoglucósidos es detectada en 1959 en EEUU y en 1970 en Europa, debido principalmente a su uso tópico⁹.

A finales de la década de los 80, *S. aureus* combina la resistencia a meticilina (y con ella, a todos los betalactámicos), al cloranfenicol, macrólidos , lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas¹⁰.

En la última década está desarrollando además resistencia a glucopéptidos , y actualmente empieza a desarrollar resistencia a vancomicina^{11,12,13}.

3) OBJETIVOS

- ❖ Observar el desarrollo continuo de *S. aureus* frente a la presión antibiótica, desde el descubrimiento de la penicilina hasta la actualidad.
- ❖ Analizar los diferentes tipos de antibióticos utilizados frente a *S. aureus*, y los mecanismos que ha desarrollado este microorganismo a lo largo del tiempo para presentar resistencia a estos.
- ❖ Revisar las bases genéticas de dichos mecanismos de resistencia y la forma de adquisición de estos.
- ❖ Valorar la resistencia a antibióticos en la actualidad por *S. aureus*, así como su relevancia clínica y su perspectiva de tratamiento futuro.

4) METODOLOGÍA

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica tanto de tesis doctorales como de artículos científicos sobre el estudio de la resistencia antibiótica en *S. aureus*.

Para ello he utilizado bases de datos científicas como Pubmed, Medline o Dialnet, e información obtenida de otras fuentes, como datos de casos clínicos obtenidos en mi estancia de prácticas tuteladas en el hospital 12 de Octubre de Madrid.

5) RESULTADOS Y DISCUSIÓN: RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DE *S. aureus*

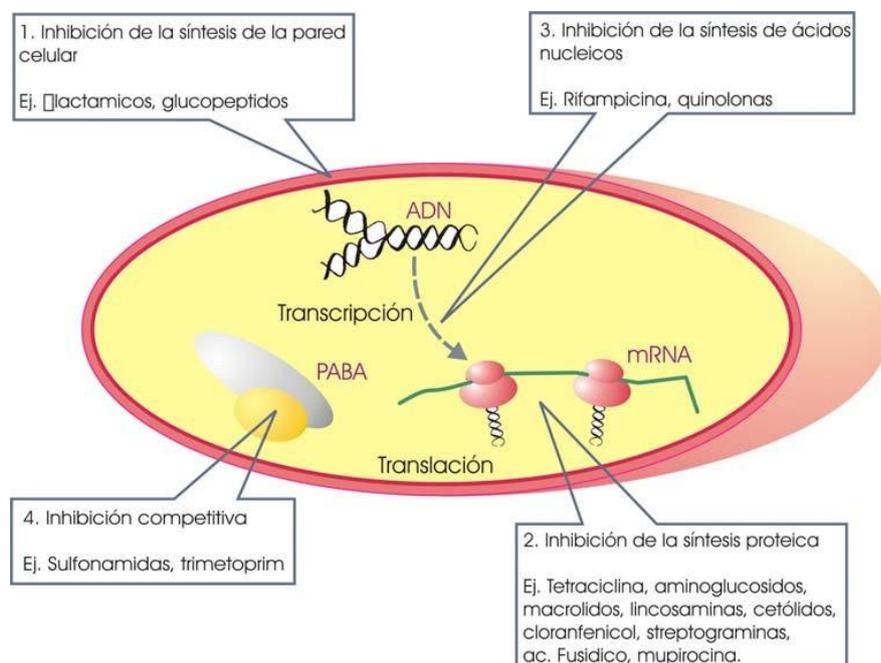


Figura 1- Dianas de los antimicrobianos usados en el tratamiento de infecciones estafilocócicas¹⁴

5.1) ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

A) Mecanismo y generalidades

Son los antibióticos más utilizados en todos los ámbitos, debido a su eficacia, baja toxicidad y amplio espectro terapéutico. Su mecanismo consiste en la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, actuando sobre el peptidoglicano, lo que produce la destrucción de la bacteria.

Para ejercer su acción, deben llegar a su diana, las PBPs (proteínas de unión a penicilinas), que se sitúan en la parte externa de la membrana citoplasmática. Una vez alcanzadas, se unen a ellas de manera covalente, inactivándolas. Esto es debido a que poseen un anillo betalactámico en su estructura, lo que les hace similar al sustrato natural de estas proteínas¹⁵.

B) Mecanismos de resistencia a betalactámicos

Los diferentes mecanismos de resistencia a betalactámicos son los siguientes:

Producción de betalactamasas

Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico responsable de la actividad, por lo que inutilizan su actividad antimicrobiana.

En condiciones normales, el gen *blaZ* está inhibido por el represor *BlaI*, pero la presencia de penicilina y sus análogos favorecen la producción de una proteína antirrepresora, *BlaRI*, la cual al autofragmentarse degrada secuencialmente el represor *BlaI*, permitiendo la expresión del gen *blaZ*, el cual codifica la betalactamasa que hidroliza e inactiva la penicilina G, las carboxipenicilinas, y las ureidopenicilinas aunque no hidroliza las cefalosporinas, y es posible inhibir su acción por inhibidores de las betalactamasas como el ácido clavulánico o el tazobactam^{16,17}.

Modificación de la diana: Síntesis de PBPs modificadas

Es debido a alteraciones en la afinidad de las proteínas que se unen a penicilinas (PBPs), localizadas en la membrana bacteriana y que catalizan las reacciones de transpeptidación.

Los estafilococos producen al menos 4 PBPs (PBP1, PBP2,PBP3,PBP4), las cuales son inhibidas en presencia de betalactámicos. Sin embargo los SARM (*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina) se caracterizan por presentar una PBP modificada denominada PBP 2a , la cual, mientras las otras PBPs están inhibidas (PBP1, PBP2, PBP3,PBP4), sigue manteniendo la síntesis de peptidoglicano^{18,19}.

Esta PBP2a está codificada por el gen *mecA*, que se encuentra en el casete cromosómico *SCCmec*, lo cual permite la diseminación de este tipo de resistencia. Cuenta con dos genes reguladores, el gen *mecRI* y el gen *mecI*.

Cuando el betalactámico llega a la célula y se une a su receptor de unión a penicilina de la membrana citoplasmática (codificado por el gen *mecRI*), desencadena una cascada que induce a una proteasa autocatalítica a unirse al *mecI*, que básicamente bloquea el operón del *mecA*, lo que activa dicho operón y produce la síntesis de PBP2a. El gen *mecA* se encuentra ampliamente distribuido en todo el género estafilococo coagulasa-negativo resistentes a meticilina. Este gen, a la vez confiere resistencia a la

mayoría de los antibióticos betalactámicos, y a menudo, se asocia con fenotipos de multirresistencia a otras familias de antibióticos²⁰.

Otros mecanismos de resistencia:

Se asocian a CMI de meticilina entre 8 y 16 microg/ml

-Hiperproducción de betalactamasas: Cepas BORSA. Sintetizan mucha cantidad de betalactamasas, pero no contienen ni el gen *mecA* ni PBP2a. Al asociarse con un inhibidor de betalactamasa, se consigue recuperar la resistencia a oxacilina. No suele presentar resistencia a otros antibióticos²¹.

-Algunas cepas producen metilinasas en ausencia de gen *mecA*²².

- Modificación de las PBPs habituales de *S. aureus* (cepas MODSA). Estas cepas son resistentes a oxacilina pero no son productoras de betalactamasa. Presentan una modificación en sus PBPs normales por diversas mutaciones que afectan en la afinidad^{23,24}.

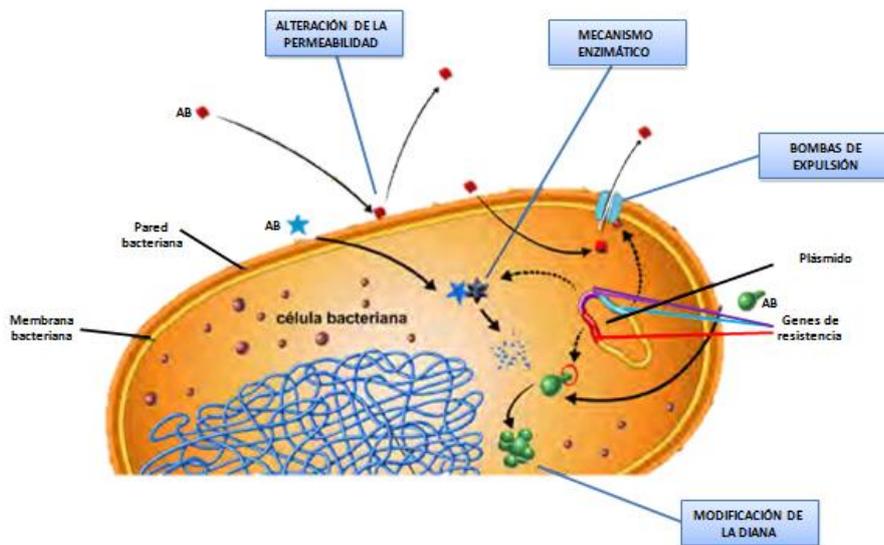


Figura 2: Mecanismos de resistencia a antibióticos en *S. aureus*²⁵

Mecanismo	Penicilina G, Carboxipenicilina Ureidopenicilina	Penicilina + Inhibidor de β -lactamasa	Oxacilina	Cefalosporinas Carbapenems
Salvaje	S	S	S	S
Penicilinasa	R	S	S	S
Modificación de las PBP, gen <i>mecA</i>	R	R	R	R
BORSA (raro)	R	S/R	R	S
MODSA (raro)	S	S	R	S

BORSA: borderline *S. aureus*; MODSA: *diana* modificada en *S. aureus*.

Tabla 1: Comparación de los diferentes mecanismos de resistencia²⁶

C) Evolución de la resistencia a betalactámicos:

En la actualidad más del 90% de las cepas de *S. aureus* presentan resistencia a penicilina por acción de betalactamasas, codificadas por el gen *blaZ*, presente en su genoma. Debido a esto, se desarrolló la meticilina, que escapaba de la acción de las betalactamasas, pero solo dos años después, aparecieron cepas resistentes a esta, denominadas SARM, capaces de sintetizar PBPs modificadas (PBP2a) que presentan menos afinidad por los antibióticos betalactámicos. Desde entonces se ha producido una gran diseminación por el entorno hospitalario, y actualmente el SARM es considerado como uno de los principales patógenos causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo. De la meticilina surgieron derivados más estables como la cloxacilina o la oxacilina; esta última es la utilizada en laboratorio para el test de sensibilidad por su mayor estabilidad²⁷.

5.2) ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS

Concepto de multirresistencia

Además de su maquinaria de resistencia a betalactámicos, *S. aureus* puede adaptarse a la presión de otros antibióticos, desarrollando múltiples mecanismos de resistencia. De hecho, la resistencia a meticilina en el SARM es de gran interés clínico ya que suele ir asociado a múltiples resistencias a otros antibióticos no betalactámicos. Se considera que SARM es multirresistente cuando además de a los betalactámicos, es resistente al menos a otros tres familias de antibióticos.

A) Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas (MLS)

Estos tres grupos, aunque presentan diferencias en su estructura química, comparten mecanismo de acción y resistencia. Su mecanismo consiste en interferir en la síntesis proteica en diferentes niveles de la traslocación peptídica, al inhibir la subunidad 50S del ribosoma, sobre todo en bacterias grampositivas.

- **Macrólidos:** Son de naturaleza hidrofóbica. Producidos por los generos *Streptomyces* y *Micromonospora* . Sus principales representantes son la eritromicina, claritromicina , azitromicina.
- **Lincosamidas:** Incluye la lincomicina y la clindamicina (mejor biodisponibilidad y mayor actividad).
- **Estreptograminas:** Producidos por diferentes especies del genero *Streptomyces*

La resistencia a todos estos antibióticos se desarrolla de 4 maneras.

A) Modificación de la diana (ARNr 23S) por la acción de metilasas codificadas por los genes *erm*, y en raras ocasiones por el gen *cfrr*, o por mutaciones en el ARNr 23s y/o en las proteínas ribosomales L3, L4 y L22. Este gen confiere resistencia cruzada a macrolidos, lincosamidas y estreptograminas).

B) Expulsión activa del antimicrobiano por bombas de flujo, codificada por los genes *msrA* (resistencia a macrolidos y estreptograminas), *msrA*, *msrB*, *mefA/E*, *erpA*, *erpB*, *vgaA*, *vgaB*, *vgaC*, *vgaD*, *vgaE* e *isaA*, *isaB*, *isaC*, *isaE*, de origen plasmídico.

C) Inactivación enzimática del antibiótico, codificado por los genes: *inuA*, *inuB*, *inuC* *vatA*, *vatB*, *vatC*, *vgbA*, *vgbB* y *mphC*. El gen *inuA* confiere resistencia a lincosamidas y los genes *vat* y *vgb* a estreptograminas.

D) Modificación de la diana por mutación del RNAr 23S y proteínas ribosomales.

Existen diferentes fenotipos de resistencia , siendo el más común el MLSb, que confiere resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B debido a los genes *erm(A)*, más común en SARM, y *erm(C)*, más común en SASM (*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina) . Pueden expresarse de manera constitutiva o inducible, siendo la eritromicina el antibiótico que provoca la expresión del mecanismo de resistencia^{28,29}.

B) Aminoglucósidos:

En este grupo encontramos la kanamicina, tobramicina, gentamicina y estreptomina. Actúan inhibiendo la síntesis proteica uniéndose de manera irreversible a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano, por lo que interfieren en la elongación peptídica y pueden inducir una traducción equivocada del ARNm, dando lugar a la síntesis de proteínas anómalas y no funcionales. Los mecanismos de resistencia incluyen defectos en la entrada de aminoglucósidos en la bacteria, alteraciones en el ribosoma y modificación del antibiótico con pérdida de la afinidad por el ribosoma.

En *S. aureus*, se produce principalmente por la acción de enzimas codificadas por los genes *aac(6')-le-aph(2')-la* (enzima bifuncional que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina y kanamicina), *ant(4')-la* (resistencia a tobramicina y kanamicina), *aph(3')-illa* (a kanamicina) y *ant(6)-la* (a estreptomina)³⁰.

C) Tetraciclinas:

También actúan inhibiendo la síntesis proteica por su unión a la subunidad 30S del ribosoma.

S. aureus tiene dos mecanismos fundamentales a estos antibióticos³¹:

-Los genes *tet(K)* y *tet(L)* favorecen la expulsión activa del antibiótico. El *tet(k)* es el más común

-Los genes *tet(M)* y *tet(O)* producen una modificación de la diana mediante la protección del ribosoma.

D) Fenicoles:

Representados por el cloranfenicol, actúan al unirse a la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo la enzima peptidil transferasa, bloqueando la síntesis de proteínas. Su resistencia se puede mediar por modificación de la diana mediante enzimas, o mediante la disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana. En *S. aureus* son los mediados por los genes *Cat*, y en menor medida por los genes *cfr* y *fex*^{32,33}.

E) Oxazolidinonas:

Representados por el linezolid, su uso está dirigido a infecciones severas ocasionadas por patógenos multirresistentes y difíciles de tratar. Su mecanismo también se centra en la

inhibición de la síntesis de proteínas, a través de la unión de –N-formilmetionil al ARNt se la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Desde su uso muy pocas bacterias han desarrollado resistencia a este grupo, y se deben a mutaciones en la diana, en las proteínas ribosómicas, o en la adquisición de genes como *cfr*^{34,35}. En la actualidad es uno de los tratamientos utilizados en caso de no responder a los fármacos de primera línea como la vancomicina.

F) Glucopéptidos

En este grupo resaltamos la vancomicina.

Su mecanismo de acción, al igual que los betalactámicos, también consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, pero estos actúan inhibiendo la polimerización del peptidoglicano. Secundariamente también alteran la permeabilidad celular y la síntesis de RNA. Ejercen una rápida acción bactericida, pero solo en bacterias con crecimiento activo. Su mecanismo de acción es debido a la inhibición del proceso de transglicosilación en la formación de la pared celular bacteriana uniéndose a las moléculas precursoras (N-acilmurámico y N-acetilglucosamina)³⁶.

La vancomicina se ha considerado el principal soporte de tratamiento para cepas de *S.aureus* resistente a meticilina, Ya han aparecido cepas resistentes debido, entre otros mecanismos, al engrosamiento de la pared celular y un aumento de la expresión de PBP2a, o de una manera más específica, por la adquisición del gen *vanA*, que confiere mayor nivel de resistencia dando lugar a las denominadas cepas SARM mediorresistentes a vancomicina (VISA) y resistentes (VRSA)³⁷.

Cepas VISA y VRSA

Dependiendo de si la resistencia es intermedia o total , poseen diferentes mecanismo.

Las cepas VISA no poseen genes *vanA*, *vanB*, *vanC*, los cuales producen resistencia a glucopeptidos en enterococos, Las cepas VISA sintetizan grandes cantidades de peptidoglicano aumentando la cantidad de residuos de D-alanil-Dalanina que se unen a las moléculas de vancomicina y las capturan impidiendo así que estas moléculas alcances su diana en la membrana citoplasmática. El elemento regulador *tcaA* que codifica una

proteína transmembrana, y el gen regulador accesoria *agr* se asocian con una disminución en la sensibilidad de *S. aureus* a los glucopéptidos. Los cambios estructurales en los ácidos teicoicos de la pared celular pueden ser también un mecanismo complementario de resistencia, al reducir la velocidad de degradación de la pared celular, en vez de aumentar la velocidad de síntesis de esta³⁸.

Las cepas VRSA, sin embargo, sí que poseen el gen *vanA*, probablemente transferido por conjugación por el *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. Esto causa una alteración en el péptido terminal D-alanil-D-alanina a D-alanil-D-lactato, lo que impide el correcto funcionamiento de la vancomicina³⁹.

G) Muripocina

La muripocina es un antibiótico tópico de elección en la descolonización por *S. aureus*, y muy útil en la diseminación hospitalaria de SARM. Actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria mediante inactivación competitiva del enzima isoleucil-tRNA sintetasa, lo que impide la incorporación del aminoácido isoleucina a la cadena peptídica. Posee una acción bactericida pero a concentraciones elevadas⁴⁰.

Su resistencia es debido a mutaciones del gen que codifica a la enzima isoleucil-ARNt-sintetasa (*ileS*), lo que le da una resistencia de bajo nivel, o por la adquisición de genes de resistencia específicos, como *mupA* y/o *mupB* (*ileS2*) que codifican variantes de la enzima que carecen de afinidad por la muripocina, y le da una resistencia de alto nivel⁴¹.

H) Fusidanos

El ácido fusídico es un potente agente bacteriostático cuya acción se basa en la unión al factor de elongación G (FE-G), lo que impide la liberación del ribosoma durante la síntesis proteica bacteriana.

La resistencia a este se da por mutaciones en el gen *fusA*, que codifica el factor FE-G, o por la adquisición del gen *fusB*, que codifica una proteína que se une a FE-G, y lo protege del antibiótico⁴².

I) Diaminopirimidinas

Representado por el trimetoprim, agente bacteriostático, que inhibe la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), importante en la síntesis de precursores de bases nitrogenadas.

S. aureus posee varios mecanismos de resistencia frente a este antibiótico, como la expulsión directa por eflujo o permeabilidad reducida, por la mutación en los genes codificantes de la DHFR (*dfr*), o por la producción de enzimas DHFR adicionales o sobreproducción de estas, por los genes *dfrA*, *dfrD*, *dfrG* y *dfr*⁴³.

J) Quinolonas

Destaca el ciprofloxacino. Actúan sobre las enzimas ADN-girasa cromosómica y ADN topoisomerasa IV, inactivándolas, lo que impide la multiplicación bacteriana y la replicación del DNA.

S. aureus desarrolla mutaciones en las subunidades *GrlA* y *GrlB*, subunidades que conforman el ADN topoisomerasa IV, o por *GyrA* y *GyrB*, que forman el ADN girasa. También puede ser debido a la mutación del gen *norA*, que altera la difusión de las quinolonas a las bacterias por bombas de eflujo⁴⁴.

Antimicrobiano	Diana celular	Genes de resistencia	Mecanismo de resistencia
β -lactámicos	β -lactamasa	<i>blaZ</i>	Hidrólisis enzimática del núcleo β -lactámico
	PBP2a	<i>mecA</i>	Baja afinidad para PBPs
Aminoglucósidos	RNAr 30S	<i>aacA-aphD</i> , <i>aadA</i> , <i>aadD</i> , <i>aphA</i> , <i>aphC</i> , <i>spc</i> , <i>strA</i> .	Modificación por acetiltransferasas, adeniltransferasas o alteración ribosomal de las fosfotransferasas
Cloranfenicol	RNAr 50S	<i>cat</i>	Modificación por acetiltransferasa
Fluoroquinolonas	DNA girasa	<i>gyrA /gyrB</i> <i>norA</i> <i>grlA</i> (ó <i>parC</i>)	Mutaciones en los genes de la DNA girasa, Bombas de expulsión, Mutaciones en el gen de la DNA topoisomerasa IV
Fosfomicina	Síntesis del ácido N-acetil murámico	<i>fosB</i>	Modificación por una glutatone-S-transferasa
Ácido fusídico	Factor de elongación G	<i>fusA/fusB</i>	Alteración en el factor de elongación G / disminución de la permeabilidad
Glucopéptidos	Complejos D-Ala-D-Ala	Desconocido <i>vanA</i>	Secuestro por la pared celular
Macrólidos, lincosamidas	RNAr 50S	<i>ermA</i> , <i>ermB</i> , <i>ermC</i> , <i>msrA</i>	Metilación del RNAr. Bombas de expulsión
Mupirocina	Isoleucil-RNAr-sintetasa	<i>mupA</i>	Producción de una isoleucil-RNAr-sintetasa modificada
Rifampicina	Subunidad β de la RNA polimerasa	<i>rif</i>	Alteraciones en la RNA polimerasa
Sulfonamidas	Síntesis de ácido tetrahidrofólico	<i>sulA</i>	Sobreproducción de ácido p-aminobenzoico
Tetraciclinas	RNAr 30S	<i>tetA(K)</i> / <i>tetA(L)</i> <i>tetA(M)</i>	Bombas de expulsión Protección ribosomal
Trimetoprim	Síntesis del ácido tetrahidrofólico	<i>dfrA</i>	Bypass, por una dihidrofolato reductasa

Tabla 2 .Mecanismo de resistencia a antibióticos en *S. aureus* y genes asociados⁴⁵.

5.3) SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Actualmente, el tratamiento de elección para las cepas SARM es la vancomicina, pero su limitada actividad en tratamientos prolongados, el aumento prolongado de la CMI, su nefrotoxicidad y la aparición y diseminación de las cepas VISA y VIRSA ha hecho necesario la búsqueda de nuevos tratamientos contra las infecciones de *S. aureus*.

Como se puede observar en la tabla 3, fármacos como la vancomicina y el linezolid siguen siendo activos frente *S. aureus*, pero es predecible que las cepas VISA y VIRSA se diseminen como ocurrió con las cepas SARM.

<i>Staphylococcus aureus</i>		
	Valoración	C.M.I.
Penicilina	R	>8
Oxacilina	R	>2
Gentamicina	R	>2
Levofloxacina	R	>4
Eritromicina	R	>4
Clindamicina	R	>2
Vancomicina	S	1
Teicoplanina	S	<=1
Linezolid	S	2
Daptomicina	S	0.5
Trimeto/Sulfa	S	<=1/19
Tetraciclina	S	<=1

Tabla 3. Ejemplo de antibiograma obtenido en el hospital 12 de Octubre de Madrid

El linezolid presenta una eficacia del 99.8% en España⁴⁶, pero los antecedentes no permiten confiar en que este sea el tratamiento definitivo contra *S. aureus*, por lo que se están desarrollando nuevos fármacos frente a las bacterias multirresistentes que se comentan a continuación.

Tigeciclina

La tigeciclina es una nueva tetraciclina semisintética derivada de la minociclina. Es bacteriostática frente a la mayoría de los gérmenes y actúa impidiendo la síntesis proteica mediante su unión a la subunidad 30s del ribosoma, superando los mecanismos de resistencias típicos de las tetraciclinas. Tiene una amplia cobertura que abarca grampositivos y gramnegativos, incluyendo a SARM⁴⁷.

Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido con acción bactericida con un amplio espectro frente a grampositivos tanto sensibles como resistentes. No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos. Es activo en la fase estacionaria del crecimiento bacteriano. Actúa despolarizando la membrana bacteriana e inhibiendo la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos⁴⁸. No produce lisis de la bacteria, evitando el

estímulo de las citoquinas y la respuesta inflamatoria. Actualmente ya está siendo utilizada como tratamiento en hospitales españoles como en el 12 de Octubre de Madrid.

Ceftarolina

Nueva cefalosporina de quinta generación.. Presenta afinidad por la PBP2a producida por SARM, por lo que produce la inhibición de la síntesis de peptidoglicano, lo que produce la lisis de la bacteria. Esta afinidad sobre la PBP2a hace que sea una de los antibióticos más prometedores en el tratamiento de las infecciones de SARM⁴⁹.

6) CONCLUSIONES

- ❖ *S. aureus* ha puesto de manifiesto su capacidad de evolución frente a la presión antibiótica desde el descubrimiento de la penicilina hasta la actualidad.
- ❖ La resistencia a antibióticos de microorganismos multirresistentes, como las cepas SARM, es una cuestión de creciente relevancia que afecta principalmente al ámbito sanitario, y en menor medida al comunitario.
- ❖ La pérdida de eficacia de tratamientos de primera línea como la vancomicina, ha obligado a la comunidad científica a desarrollar nuevos fármacos frente a *S. aureus*, y ha creado la necesidad de investigar en posibles nuevas dianas terapéuticas como la PBP2a.

7) BIBLIOGRAFÍA

- 1) Daum RS. Removing the Golden Coat of *Staphylococcus aureus*. Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Chicago, Chicago, USA. N Engl J Med 2008; 359(1):85-7
- 2) Pattee PA, Lee CH, and Bannantine JP.. Genetical and physical mapping of the chromosome of *Staphylococcus aureus*. P. 41-48. A: Molecular Biology of the *Staphylococci*. Editor: Novick RP. VCH publishers. New York (EEUU) 1990 .
- 3) Archer GL, and scout J.. Conjugate transfer genes in *staphylococcal* isolates from the United States. Agents and Chemother 1991 . 35:2500-2504.
- 4) Lozano C, Gómez-Sanz E, Benito D, Aspiroz C, Zarazaga M, Torres C. *Staphylococcus aureus* nasal carriage, virulence traits, antibiotic resistance mechanisms, and genetic lineages in healthy humans in Spain, with detection of CC398 and CC97 strains. Int J Med Microbiol 2011; 301, 500-505.
- 5) Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Clin Infect Dis 2008; 46:350-359

- 6) Barber M.. *Staphylococcal* infection due to penicillin-resistant strains. Br Med J .1947 . 2:863-865
- 7) Shanson DC. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. 1981. J Hosp Infect. 2:11-36.
- 8) Jevons MP. "Celbenin"-resistant *staphylococci*. Br Med J 1961; 1: 124-125
- 9) Crossley K, Landesman B, Zaske D.. An outbreak of infection caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. J Infect Dis 1979 . 139: 280-287
- 10) Schaeffler S. . Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones. J Clin Microbiol 1989. 27: 335-336.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention -CDC-. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: New York, 2004. MMWR morb Mortal Wkly Rep 2004. 53: 322-323.
- 12) Chang S, et al.. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vana* resistance gene. N Engl J Med. 2003, 348: 1342- 1347
- 13) Tenover et al. Characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* from Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother, 2004. 48: 275-280.
- 14) Borrás Ordaz, C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aislados en hospitales Españoles. 2006.
- 15) Nester EW, Anderson DG, Evans Roberts C, Pearsall NN, Nester MT. Microbiology: A human perspective. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 2001:820.
- 16) Imsade J. Repressor and antirepressor in the regulation of *staphylococcal* penicillinase synthesis. Genetics 1973; 75: 1-17
- 17) Imsade J. Genetic regulation of penicillinase synthesis in gram-positive bacteria. Microbiol Rev 1978; 42:67-83.
- 18) Hartman A, Tomasz B. Altered penicillin-binding-proteins in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1981; 19:726-735.
- 19) De Lencastre H., Figueiredo A.M.S., Urban C., Rahal J. and Tomasz A.. Multiple mechanisms of methicillin resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 1991. 35: 632-639.
- 20) Zhang HZ, Hackbarth CJ, Chansky KM, Chambers HF. A proteolytic transmembrane signaling pathway and resistance to β -lactams in *staphylococci*. Science 2001; 291:1962-1965.
- 21) McDougal LK, Thomsberry C. The role of β -lactamase in *staphylococcal* resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins. J Clin Microbiol.1986. 23: 832-839
- 22) Massidda O, Montanari MP, Mingoia M, and Varaldo PE.. Borderline methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strain have more in common that reduced susceptibility to penicillinase-resistant penicillins. Antimicrob Agents Chemother. 1996. 40: 2769-2774
- 23) Sierra-Madero JG, Knapp C, Karaffa C, Washington JA.. Role of β - lactamase and different testing conditions in oxaciline-bordeline- susceptible *staphylococci*. Antimicrob Agents Chemother. 1988. 32: 1754- 1757.

- 24) Tomasz A, Druegeon HB, De Lencastre HM, Jabes D, McDougal L, Bille J.. New mechanisms for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989. 33: 1869-1874
- 25) Benito Pascual, D. Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* de diferentes orígenes. Análisis de marcadores de adaptación al huésped y comportamiento en *Caenorhabditis elegans*. 2015. Tesis doctoral.
- 26) Borrás Ordaz, C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aislados en hospitales Españoles. 2006. Tesis doctoral.
- 27) Jevons MP. Celbenine-resistant *Staphylococci*. *BMJ* 1961; 1:124-125
- 28) Sábada B, Azanza JR. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Velásquez; Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA (Eds). *Farmacología básica y clínica*, 17ª edic. Ed. Médica Panamericana. 2004. Buenos aires; Madrid. Pag 825-839
- 29) San Román L, Martín ML, Morán A. Antibióticos IV: tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol, otros antibióticos. En: Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Serra R, Cadaviz I (Eds). *Farmacología fundamental* Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2003. Madrid, España. Pag 801-820
- 30) Benito Pascual, D. Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* de diferentes orígenes. Análisis de marcadores de adaptación al huésped y comportamiento en *Caenorhabditis elegans*. 2015. Tesis doctoral.
- 31) Lozano C, Aspiroz C, Sáenz Y, Ruiz-García M, Royo-García G, Gómez-Sanz E. et al. Genetic environment and location of the *lnu(A)* and *lnu(B)* genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci of animal and human origin. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67, 2804-2808
- 32) Kehrenberg C, Schwarz S. Distribution of florfenicol resistance genes *fexA* and *cfr* among chloramphenicol-resistant *Staphylococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1156-1163
- 33) Schnellmann C, Gerber V, Rossano A, Jaquier V, Panchaud Y, Doherr MG, Thomann A, Straub R, Perreten V. Presence of new *mecA* and *mph(C)* variants conferring antibiotic resistance in *Staphylococcus spp.* isolated from the skin of horses before and after clinicadmission. *J Clin Microbiol* 2006; 44:4444-4454.
- 34) Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, Gold HS. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis* 2004; 190:311-317.
- 35) Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, Fenner I, Lensing C, Dagwadordsch U, Kekulé AS, Werner G, Layer F. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two *cfr*-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(6):1630-8
- 36) Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* . 1989; 8(11):943-50.
- 37) Appelbaum PC.. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 12 (suppl. 1). 2006. 16-23.

- 38) Hiramatsu K.. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2001. 1: 147-155.
- 39) Arthur M, Molinas C, Depardieu F, and Courvalin.. Characterization of Tn1546, aTn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol.* 1993. 175: 117-127.
- 40) Morton TM, Johnston JL, Patterson J, Archer GL. Characterization of a conjugative *staphylococcal* mupirocin resistance plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1272- 1280.
- 41) Seah C, Alexander DC, Louie L, Simor A, Low DE, Longtin J, Melano RG. MupB, a new high- level mupirocin resistance mechanism in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2012; 56(4):1916-20
- 42) McLaws FB, Larsen AR, Skov RL, Chopra I, O'Neill AJ. Distribution of fusidic acid resistance determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2011; 55(3):1173-6.
- 43)Kadlec K, Schwarz S. Identification of a plasmid-borne resistance gene cluster comprising the resistance genes *erm(T)*, *dfrK*, and *tet(L)* in a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2010b; 54:915-918
- 44) Zou D, Xie K, Wang H, Chen Y, Xie M. [Inhibitory effects of biochanin A on the efflux pump of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)]. *Wei Sheng Wu Xue Bao* 2014; 54(10):1204-11.
- 45) Benito Pascual, D. Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* de diferentes orígenes. Análisis de marcadores de adaptación al huésped y comportamiento en *Caenorhabditis elegans*. 2015. Tesis doctoral.
- 46) Mensa J; Soriano A; Llinares P; et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia.* 2013; 26(Suppl.1):1-84.
- 47) F. Barcenilla Gaité, A. Jover Sáenz, M. Vallverdú Vidal D. Castellana Perelló. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. Unidad Funcional de Infección Nosocomial, Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Arnau de Vilanova Lleida. 2008. *Rev Esp Quimioter*; 21 (Num. Ext. 1) 9-13.
- 48) F. Barcenilla Gaité, A. Jover Sáenz, M. Vallverdú Vidal D. Castellana Perelló. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. Unidad Funcional de Infección Nosocomial, Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Arnau de Vilanova Lleida. 2008. *Rev Esp Quimioter*;21 (Num. Ext. 1) 9-13
- 49) Jose Maria Gutiérrez Urbón. 56 Congreso Nacional SEFH, Santiago de Compostela, Octubre 2011.

