

*Rev Biomed 2006; 17:287-305.*

## Staphylococcus aureus: *la reemergencia de un patógeno en la comunidad.*

Revisión

Jaime A. Bustos-Martínez<sup>1</sup>, Aída Hamdan-Partida<sup>2</sup>, Marcia Gutiérrez-Cárdenas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Depto. de Atención a la Salud, <sup>2</sup>Depto. de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México, D.F., México.

### RESUMEN.

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo que posee características particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos. En los humanos causa una amplia variedad de enfermedades infecciosas. El principal impacto de este microorganismo se debe a las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), que tradicionalmente se encontraban limitadas al ámbito hospitalario, produciendo infecciones nosocomiales a nivel mundial. Sin embargo, en años recientes las cepas MRSA han aparecido en la comunidad, provocando problemas en muchos países. La prevalencia de estas cepas en la comunidad se ha incrementado sustancialmente. Si no se toman las medidas adecuadas para entender y controlar la cambiante epidemiología y sintomatología clínica, puede convertirse en un importante problema de salud en un futuro cercano. En la presente revisión se abordan las principales características de virulencia y resistencia a los antibióticos de *S. aureus*, los cambios recientes en la epidemiología de este microorganismo, así como las características más importantes de las cepas de

*S. aureus* resistentes a meticilina adquiridas en la comunidad. (*Rev Biomed 2006; 17:287-305*)

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus*, resistencia, meticilina, MRSA, comunidad.

### SUMMARY.

***Staphylococcus aureus: the reemergence of a pathogen in the community.***

*Staphylococcus aureus* is a particularly virulent microorganism that is resistant to antibiotics. It can cause a wide variety of diseases in man. The main impact of this microorganism is due to methicillin resistant strains of *S. aureus* (MRSA), commonly found in hospitals, and they are the cause of nosocomial infections worldwide. Moreover, in recent years, strains of MRSA are starting to appear in the community, causing problems in many countries. The prevalence of these strains in the community has increased substantially. If adequate epidemiological and clinical measures are not put in place a serious health problem could arise in the near future. This revision seeks to examine current knowledge on

**Solicitud de sobretiros:** Jaime A. Bustos-Martínez. Depto. de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calzada del Hueso 1100. Col. Villa Quietud, C.P. 04960. México, D.F., México. Correo electrónico: [jbustos@correo.xoc.uam.mx](mailto:jbustos@correo.xoc.uam.mx)  
Recibido el 29/Septiembre/2006. Aceptado para publicación el 27/Noviembre/2006.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb061746.pdf>

the virulence and resistance to antibiotics of *S. aureus*, together with an analysis of recent changes in its epidemiology and the most important characteristics of community-acquired methicillin resistant *S. aureus* strains.

(*Rev Biomed* 2006; 17:287-305)

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, methicillin, resistance, community, MRSA.

## INTRODUCCIÓN.

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo de gran importancia médica. Desde hace muchos años se le ha reconocido como uno de los principales agentes patógenos para el humano. *S. aureus* forma parte de la familia *Micrococcaceae*, género *Staphylococcus*, el cual contiene más de 30 especies diferentes y muchas de éstas son habitantes naturales de la piel y las membranas mucosas del hombre. Es un coco gram-positivo, no móvil. No forma esporas, puede encontrarse solo, en pares, en cadenas cortas o en racimos. Es un anaerobio facultativo, pero crece mejor en condiciones aerobias. El microorganismo produce catalasa, coagulasa y crece rápidamente en agar sangre. Sus colonias miden de 1 a 3 mm, producen un típico pigmento amarillo debido a la presencia de carotenoides y muchas cepas producen hemólisis a las 24-36 horas. (1-3).

*S. aureus* posee un alto grado de patogenicidad y es responsable de una amplia gama de enfermedades. Produce lesiones superficiales de la piel y abscesos localizados en otros sitios. Causa infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas como osteomielitis y endocarditis. Es causante de infecciones respiratorias como neumonía, infecciones del tracto urinario y es la principal causa de infecciones nosocomiales. Provoca intoxicación alimentaria al liberar sus enterotoxinas en los alimentos y produce el síndrome del shock tóxico al liberar superantígenos en el torrente sanguíneo. Además, causa septicemia, impétigo y fiebres (2-5).

Las infecciones por *S. aureus* comienzan por la llamada colonización, la cual puede ocurrir tanto en niños como en adultos. La bacteria se encuentra generalmente en las fosas nasales y en ocasiones en la piel o en la ropa, y de estos sitios *S. aureus* puede transmitirse a otras regiones del cuerpo o membranas mucosas. Si la piel o mucosas se rompen por trauma o cirugía, *S. aureus* que es un patógeno oportunista, puede acceder al tejido cercano a la herida provocando daño local o enfermedades de amplio espectro (2, 3).

Antes del uso de los antibióticos una bacteremia causada por *S. aureus* producía una mortalidad aproximada del 82%. Aún ahora este porcentaje permanece elevado, entre el 25 y 63% (1).

En años recientes han reemergido las infecciones por *S. aureus*. Esto se debe en parte a que la bacteria se ha vuelto resistente a los antibióticos con los que normalmente se le combate, aunado a su diseminación en la población sana (1-3, 6,7).

## FACTORES DE VIRULENCIA.

*S. aureus* produce una gran variedad de proteínas que contribuyen a su capacidad para colonizar y causar enfermedades en el ser humano. Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Dentro de estas hay cuatro hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasa y colagenasa. La función principal de estas proteínas puede ser la de ayudar a degradar los tejidos locales del huésped para convertirlos en nutrientes para las bacterias. Algunas cepas producen proteínas adicionales como la toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), las enterotoxinas estafilocócicas (SE), las toxinas exfoliativas (ETA y ETB) y la leucocidina (8). En el cuadro 1 se muestra una clasificación de los factores de virulencia de *S. aureus* teniendo en cuenta si forman parte estructural de la bacteria o si son enzimas o toxinas.

Los factores de virulencia de *S. aureus*

**Cuadro 1**  
**Principales factores de virulencia de *S. aureus***

Estructurales	Enzimas	Toxinas
Peptidoglucano	Catalasa	Toxina $\alpha$ (Hemolisina $\alpha$ )
Proteína A	Hialuronidasa	Hemolisina $\beta$
Factores de adhesión	Lipasas	Hemolisina $\gamma$
Ácidos teicoicos	Coagulasa	Hemolisina $\delta$
Polisacáridos capsulares	Nucleasas	Leucocidina de Pantone-Valentine (PVL)
	Proteasas	Enterotoxinas estafilocócicas (SE)
	Estafilocinasa	Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1)
	Colagenasa	Toxinas exfoliativas (ETA y ETB)

participan en la adhesión y adquisición de nutrientes para el microorganismo y sirven también para evadir la respuesta inmune del huésped. En base a esto los factores se han clasificado en tres categorías: 1) los involucrados en la adherencia a la célula huésped o matriz extracelular, como las proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina, colágeno y coagulasa; 2) aquellos que están involucrados en la evasión de las defensas del huésped, como las enterotoxinas estafilocócicas; la TSST-1, la leucocidina de Panton-Valentine (PVL), proteína A, lipasas, y polisacáridos capsulares; 3) los involucrados en la invasión de la célula huésped y penetración de los tejidos, como la toxina  $\alpha$ , hemolisinas  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  (2, 8).

A continuación se analizan los factores de virulencia más importantes.

La coagulasa producida por *S. aureus* existe en dos formas, una forma unida (llamada también factor de aglomeración) y una forma libre. La coagulasa unida a la pared celular del estafilococo se une a la protrombina, este complejo transforma el fibrinógeno en fibrina insoluble y esto

provoca la aglomeración de los estafilococos. La coagulasa libre reacciona con el factor reactivo de la coagulasa (CRF), presente en el plasma, dando lugar a un complejo análogo a la trombina que reacciona con el fibrinógeno formando el coagulo de fibrina. La coagulasa se utiliza como marcador de la virulencia y permite diferenciar a *S. aureus* (coagulasa positivo) de otras especies estafilocócicas (coagulasa negativas). La importancia de la coagulasa en la patogenia de la enfermedad radica en que esta enzima causa la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, localizando la infección y protegiendo a la bacteria de la fagocitosis.

Las enterotoxinas estafilocócicas, forman parte del grupo de toxinas conocidas como superantígenos toxina pirogénicos (PTSAgs), ya que tienen actividad biológica de pirogenicidad y superantigenicidad. Se conoce una gran variedad de estas toxinas: en secuencia alfabética de SEA a SEE, de SEG a J, SEK, SEL, SEP, SEM y SEO. Cuando se consumen alimentos contaminados con *S. aureus*, las SE causan gastroenteritis, estimulan

el peristaltismo intestinal y ejercen un efecto sobre el sistema nervioso central, que se manifiesta por vómitos, los cuales acompañan a la enfermedad gastrointestinal (8).

La toxina 1 del síndrome del shock tóxico de *S. aureus* suprime la quimiotaxis de neutrófilos, induce la función supresora de los linfocitos T y bloquea el sistema reticuloendotelial. La toxina actúa como superantígeno estimulando la liberación de varias citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, los cuales producen los signos y síntomas del síndrome. Los síntomas típicos del síndrome del shock tóxico son: fiebre alta, dolor de cabeza, vómito, diarrea, mialgias y rash eritematoso. Otros síntomas incluyen meningitis, faringitis, conjuntivitis, vaginitis, edema, artralgia, irritabilidad, fatiga y dolor abdominal. En adultos puede producir síndrome de dificultad respiratoria, coagulación intravascular y falla renal. El síndrome del shock tóxico puede ser menstrual (por coincidir con el periodo menstrual), y está asociado con el uso de tampones, o bien ser no menstrual en cuyo caso se pueden producir abscesos, celulitis, bursitis, infecciones posparto, procedimientos post-quirúrgicos e infecciones vaginales (8, 9).

La leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) ocurre en menos del 5% de las cepas de *S. aureus*. La leucocidina es citotóxica para los monocitos, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares del humano. La leucocidina es una proteína que forma poros en la membrana plasmática de los leucocitos, lo cual provoca un aumento en la permeabilidad y eventualmente produce la lisis de la célula. La lisis de los leucocitos produce la liberación de mediadores de la inflamación, con una consecuente respuesta inflamatoria grave (8, 10).

La toxina  $\alpha$  o hemolisina  $\alpha$ , es considerada como el prototipo de las citotoxinas formadoras de poros, es citolítica para un gran número de células, entre las que se encuentran los monocitos, linfocitos, eritrocitos, plaquetas y células endoteliales. La toxina  $\alpha$  es secretada por *S. aureus* y se integra en la membrana de las células blanco, formando heptámeros cilíndricos que son capaces de lisar

las células eucariontes. Los poros que produce permiten la entrada y salida de iones y moléculas pequeñas que eventualmente producen la muerte de las células nucleadas y la lisis osmótica de los eritrocitos. La formación de poros también produce eventos secundarios que promueven el desarrollo de secuelas patológicas. Estos eventos incluyen la activación de endonucleasas, excitosis de plaquetas y liberación de citocinas y mediadores inflamatorios. La producción de tromboxano y prostaciclina activa los mecanismos de vasoconstricción. Además, al romper la integridad celular aumenta la permeabilidad vascular. El efecto final en el hospedero es el edema pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria. La toxina  $\alpha$  es dermonecrotica y neurotóxica y puede ser letal para ciertos animales (8, 11).

La hemolisina  $\beta$  tiene actividad de fosfolipasa c, la cual es específica para la esfingomielina y lisofosfatidilcolina. La diferencia en la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemolisina  $\beta$  se debe al diferente contenido de esfingomielina en los eritrocitos. Su función durante la enfermedad no está determinada claramente. Sin embargo, se ha visto que le produce una ventaja selectiva a la bacteria (8).

La hemolisina  $\gamma$  afecta a neutrófilos, macrófagos y a una gran variedad de eritrocitos de mamíferos. No se sabe si induce la liberación de mediadores de la inflamación. La hemolisina  $\delta$  es capaz de causar daño en la membrana de un gran número de células de mamíferos. El 97% de las cepas de *S. aureus* produce hemolisina  $\delta$ . Esta toxina es capaz de hidrolizar eritrocitos y otras células, así como estructuras subcelulares rodeadas por membrana como esferoplastos y protoplastos. Tiene actividad dermonecrotica y puede ser letal en animales de laboratorio a concentraciones elevadas. Se ha propuesto que la hemolisina  $\delta$  actúa como un surfactante disgregando la membrana celular (8).

Los genes que codifican factores de virulencia como las enterotoxinas A a I, TSST-1, las toxinas exfoliativas A y B, y las proteínas asociadas a la superficie, como la proteína de unión al colágeno,

se encuentran localizados en elementos genéticos móviles llamados islas de patogenicidad (SaPIs), los cuales se transfieren horizontalmente entre las cepas. Otros genes como los de la PVL, se localizan en bacteriofagos lisogénicos. Los genes de algunos factores asociados con la supresión de la inmunidad innata como las proteínas inhibidoras de quimiotaxis y la estafilocinasa se encuentran integrados en el cromosoma bacteriano. La expresión de los genes de virulencia en *S. aureus* está controlada por genes reguladores como el *agr* ("accessory gene regulator"). También se han descrito cuatro clases de inhibidores. El movimiento horizontal de los elementos genéticos que codifican los factores de virulencia ocurre posiblemente *in vivo*, por lo que la presencia de estos elementos genéticos accesorios en una cepa puede influir en la adquisición o pérdida de otros elementos que codifican factores de virulencia (12-14).

#### RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

En la actualidad las cepas de *S. aureus* tienen un amplio rango de resistencia a los antibióticos y se pueden encontrar cepas resistentes y multiresistentes. La adquisición de esta resistencia se debe principalmente al intercambio de manera horizontal de genes que son transportados por elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones (Tn) y secuencias de inserción (IS). En el cuadro 2 se muestra un resumen de los principales antibióticos a los que se ha encontrado resistencia en cepas de *S. aureus*. Se indican los genes involucrados, los productos del gen, su mecanismo de resistencia y la localización del gen.

La introducción de la penicilina a principios de los años 40 como tratamiento en las infecciones causadas por *S. aureus* abatió de manera importante las enfermedades ocasionadas por este microorganismo. Sin embargo, un año después de su utilización ya se tenían cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina. Para 1946, en Inglaterra se observó que aproximadamente un 60% de los

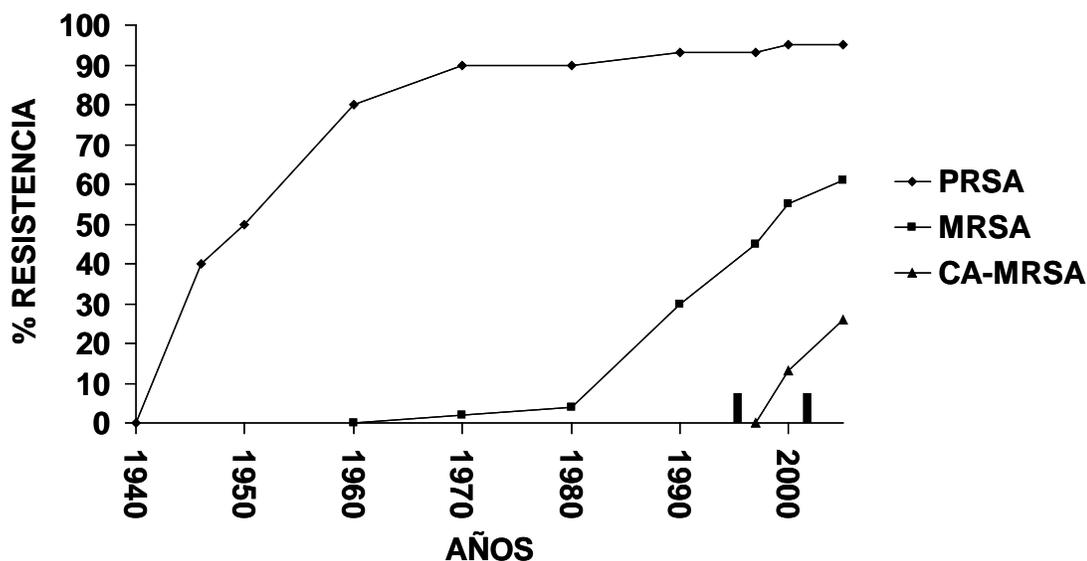
aislamientos de estafilococos fueron resistentes a la penicilina y para mediados de 1950, los aislamientos de *S. aureus* mostraron niveles más elevados de resistencia. Los primeros aislamientos de *S. aureus* multiresistentes fueron recobrados en 1957. A principios de los 60's los estafilococos habían adquirido resistencia a la gran mayoría de antibióticos disponibles. Actualmente se reporta una resistencia a la penicilina del 80%-93% o más, en cepas de *S. aureus* aisladas de hospitales y de la comunidad (2, 3). En la figura 1 se muestra la evolución de la resistencia a la penicilina.

Debido a la resistencia a la penicilina de las cepas de *S. aureus*, a finales de los años 50 se introdujeron cefalosporinas estables a penicilinasas y penicilinas semisintéticas. Entre éstas estuvo la meticilina, como antibiótico de elección en el tratamiento de *S. aureus*. Esta droga fue introducida en Europa en 1959 y un año después se detectó la primera cepa *S. aureus* meticilina resistente ("methicillin resistant *S. aureus*", MRSA). Más tarde, en 1963, se reportó el primer brote nosocomial causado por cepas MRSA. Desde entonces se han notificado cepas de *S. aureus* multiresistentes en todo el mundo (2, 3).

El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (National Nosocomial Infectious Surveillance System, NNIS) de EUA determinó que en pacientes hospitalizados la prevalencia de cepas MRSA se incrementó del 4% en 1980 a 31.9% en 1996. En 2001 se tenía un 55% de prevalencia y para el 2004, llegó al 60.7%. En algunos hospitales se han reportado incidencias hasta del 80% (2, 15). Este incremento en el porcentaje de cepas MRSA a través del tiempo se observa de manera gráfica en la figura 1. La prevalencia actual de cepas MRSA está sujeta a variaciones geográficas. Por ejemplo, en Europa se tienen porcentajes elevados, como un 58% en Italia y 54% en Portugal, mientras que en Japón se tiene un 70%. Por otro lado, los países escandinavos tienen un porcentaje muy bajo de cepas MRSA, alrededor del 1% (3).

Cuadro 2. Principales antibióticos a los que se ha encontrado resistencia en cepas de *S. aureus*.

Antibiótico	Genes de resistencia	Producto del gen	Mecanismo de resistencia	Localización
Penicilina	<i>blaZ</i>	$\beta$ -lactamasa	Hidrólisis enzimática del núcleo $\beta$ -lactámico	Plásmidos; Tn552
$\beta$ -lactámicos	<i>mecA</i>	PBP2a	Afinidad reducida al antibiótico	Cromosoma SSC-mec; Tn4291
Aminoglucósidos	<i>aacA-aphD</i>	Acetiltransferasa, Fosfo-transferasa	Modificación por acetilación o fosforilación	Cromosoma; plásmidos; Tn4001, Tn5404, Tn5405
Macrólidos, lincosamidas	<i>ermA, ermB, ermC</i>	Metilasa	Metilación del rRNA 23S	Plásmidos; Tn554
Macrólidos, estreptograminas	<i>msrA, vha vat, vatB,</i>	Acarreadores ABC, Acetiltransferasa	Bomba de expulsión. Modificación por acetilación	Plásmidos
Tetraciclinas	<i>tetK, tetL, tetM</i>	Sistemas clase K, L y M	Bombas de expulsión Protección ribosomal	Plásmidos, Tn916
Rifampicina	<i>rif</i>	RNA polimerasa	Mutación en la subunidad $\beta$ de la RNA polimerasa	Cromosoma
Ácido fusídico	<i>fusA, fusB</i>	Factor de elongación G	Alteración del factor de elongación G	Plásmidos
Quinolonas	<i>par</i>  <i>gyrA</i> o <i>gyrB</i>	Componente ParC de la topoisomerasa IV Componentes GyrA o GyrB de la girasa	Mutación en la subunidad A de la girasa y topoisomerasa IV	Cromosoma
Mupirocina	<i>mupA</i>	Isoleucil tRNA sintetasa	Producción de una Isoleucil tRNA sintetasa modificada	Plásmidos
Trimetoprim-sulfametoxazol	<i>dfrA</i>  <i>sulA</i>	Dehidrofolato reductasa (DHFR) Dehidropteroato sintasa	Afinidad reducida de la DHFR.  Sobreproducción de ácido <i>p</i> -aminobenzoico	Cromosoma  C r o m o s o m a , Tn4003
Glicopéptidos	<i>van</i>	Peptidoglicano alterado D-Ala-D-Lac	Se atrapa la vancomicina en la pared celular. Síntesis de un dipéptido que reduce la afinidad de la vancomicina	Cromosoma; Plásmidos; Tn1546
Oxazolidinonas	<i>rrn</i>	rRNA 23S	Mutación en el dominio V del rRNA 23S, interfiere con la unión ribosomal	Cromosoma
Quinupristina-dalfopristina (Q-D)	Q: <i>ermA, ermB, ermC</i> D: <i>vat, vatB</i>	Metilasa ribosomal  Acetiltransferasa	Reduce la afinidad a la subunidad ribosomal 23S. Modificación enzimática de la dalfopristina	Cromosoma; plásmidos Plásmidos
Cloramfenicol	<i>cat</i>	rRNA 50S	Modificación por acetiltransferasa	Plásmidos
Fosfomicina	<i>fosB</i>	Glutación-S-Transferasa	Modificación en la síntesis de N-acetil murámico.	Plásmidos



**Figura 1.- Evolución del porcentaje de cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos más utilizados en su control.** PRSA, *S. aureus* resistente a la penicilina; MRSA, *S. aureus* resistente a la meticilina; CA-MRSA, *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad; VISA, *S. aureus* intermedio a la vancomicina, encontrado en 1997; VRSA, *S. aureus* resistente a la vancomicina, detectado en 2002. Datos adaptados de 3, 7 y 28.

En México existe un número limitado de estudios sobre la prevalencia de cepas MRSA. De acuerdo a algunos estudios realizados, se ha visto que la prevalencia de cepas MRSA se ha incrementado rápidamente en los hospitales durante los últimos años. Se estima que ha cambiado del 7% al 30% (16-19). En 1993, en el Hospital General de León, Guanajuato, se identificó una resistencia a la meticilina del 24% (20). Así mismo, en el Hospital Civil de Guadalajara, se obtuvieron resultados que indicaron un incremento en las cepas MRSA del 7% en 1989 al 20% en 1998 (21). Sin embargo, en un estudio realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, Siglo XXI-IMSS, se encontró que la frecuencia de cepas MRSA varió del 17% al 23% de 1997 a 2001. En 2002 bajó al 4% y en 2003 se tenía un 0%. Esta disminución se debió probablemente a la implementación de un comité de control de infecciones en el hospital (17).

#### Resistencia a la meticilina.

La resistencia a la meticilina se determina

utilizando el antibiótico oxacilina, por lo que se ha sugerido que estas cepas deberían llamarse *S. aureus* resistentes a oxacilina ("oxacillin-resistant *S. aureus*", ORSA), más que MRSA (22).

El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición horizontal del gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil grande, conocido como casete cromosomal estafilocócico *mec* ("staphylococcal cassette chromosome *mec*", SCC*mec*). Este casete no es endógeno de esta bacteria y se encuentra integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP) de 78 kDa, llamada PBP2a, la cual presenta baja afinidad para la meticilina y todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos que se han desarrollado, incluyendo las isoxazol penicilinas (por ejemplo, la oxacilina). La proteína PBP2a continúa sintetizando peptidoglicano para la pared celular aun cuando las PBP normales estén inhibidas por los antibióticos (2, 13, 23).

SCC*mec* es una isla genómica (Gisland), que se inserta al final del extremo 3' de un marco

de lectura abierta ("open reading frame", ORF), denominado *orfX*, en un sitio único (*attB<sub>scc</sub>*), cerca del origen de replicación de *S. aureus*. *SCC<sub>mec</sub>* contiene el conjunto de genes *mec* (el gen *mecA* y sus reguladores) y el conjunto de genes *ccr*, los cuales codifican recombinasas sitio específicas responsables de la movilidad de *SCC<sub>mec</sub>* (13, 23, 24).

Existen cuatro clases genéticas del complejo del gene *mec* (A-D). En *S. aureus* sólo se han encontrado las clases A y B. La C se encuentra en *S. haemolyticus* y la D en *S. hominis*. La clase original, clase A, contiene dos genes intactos *mecI* y *mecR1*, así como el gen *mecA*. El gen *mecI* codifica una proteína represora de la transcripción: MecI. El gen *mecR1* codifica una proteína de transducción de señal: MecR1. Las proteínas MecI y MecR1 regulan la transcripción inducible de *mecA* de la siguiente manera. MecR1 registra la presencia de antibióticos  $\beta$ -lactámicos con su dominio extracelular de unión a la penicilina y activa su dominio citoplásmico en forma de proteasa, por rompimiento autocatalítico. Esta proteasa rompe la proteína represora MecI que se encuentra unida al sitio operador del gen *mecA*, liberando la represión de la transcripción, por lo que se lleva

a cabo la expresión del gen *mecA* produciéndose la proteína PBP2a. Esta es una transpeptidasa que cataliza la formación de puentes cruzados en el peptidoglucano de la pared celular bacteriana (23).

*SCC<sub>mec</sub>* recuerda una isla de patogenicidad, sin embargo, no contiene genes de virulencia. En este sentido se le conoce como una isla de resistencia a los antibióticos, ya que aparte de conferir resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, contiene genes de resistencia adicionales como consecuencia de la integración de plásmidos y transposones en el casete cromosomal. *SCC<sub>mec</sub>* también confiere resistencia a eritromicina, espectinomina, tetraciclina, kanamicina y otros (13, 22, 25).

Existen 5 diferentes casetes *SCC<sub>mec</sub>*, tipos I-V. Se ha elucidado la estructura completa de los diferentes tipos del casete cromosomal *SCC<sub>mec</sub>*. Las principales características así como el lugar y año de aislamiento se muestran en el cuadro 3 (24, 26, 27).

Los elementos *SCC<sub>mec</sub>* difieren uno de otro en su repertorio de determinantes de resistencia a los antibióticos. El tipo I, que se diseminó entre las cepas MRSA aisladas en los años 60, durante los

**Cuadro 3. Características de los diferentes tipos del casete cromosomal *SCC<sub>mec</sub>*.**

	Peso molecular kb	Clase <i>mec</i>	<i>mecA</i>	<i>mecR1</i>	<i>mecI</i>	Tipo <i>ccr</i>	Lugar y año de aislamiento
Tipo I	34	B	+*	$\Delta$ ‡	- †	1	Reino Unido, 1961 en cepas MRSA
Tipo II	52	A	+	+	+	2	Japón, 1982 en cepas MRSA
Tipo III	66	A	+	+	+	3	Nueva Zelanda, 1985 en cepas MRSA
Tipo IV	20-24	B	+	$\Delta$	-	2	EUA, 2002 en una clona pediátrica y en cepa CA-MRSA
Tipo V	28	C	+	$\Delta$	-	C	Australia, 2004 en cepa CA-MRSA

\* presencia del gen; † ausencia del gen; ‡: deleción en el extremo 3' del gen

primeros años de la quimioterapia, sólo contiene la resistencia a los antibióticos que confiere *mecA*. En cambio los SCC*mec* tipos II y III, acarreados en cepas dominantes en los años 80, contienen múltiples genes de resistencia a diferentes antibióticos. El transposón Tn554 codifica la resistencia a eritromicina, el  $\psi$ Tn554 la resistencia a cadmio, la secuencia de inserción IS431 facilita la adquisición de resistencia a los antibióticos y la resistencia al mercurio, el plásmido pUB110 codifica la resistencia a tobramicina/ bleomicina y el pT181 codifica la resistencia a tetraciclina. Tanto el SCC*mec* tipo IV como el tipo V son elementos pequeños, ya que les falta el fragmento donde se encuentran los transposones y plásmidos, por lo tanto, no acarrean resistencia a otros antibióticos diferentes a los  $\beta$ -lactámicos. Al igual que el tipo I, pero a diferencia del tipo II, los tipos IV y V son altamente transmisibles (23, 24).

Estudios recientes indican que los SCC*mec* tipos II y IV se encuentran circulando en cepas MRSA en México (17).

### Resistencia a la vancomicina.

Debido a la resistencia a la meticilina, se introdujo la vancomicina de manera global a principios de los años 90 como único antibiótico efectivo contra *S. aureus*. Sin embargo, ya en 1997 se encontraron cepas con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) y en el 2002 se detectaron las primeras cepas resistentes a este antibiótico ("vancomycin resistant *S. aureus*", VRSA) (28, 29). En la figura 1 se señala la aparición de las cepas VISA y VRSA.

La resistencia a la vancomicina se debe a la adquisición del gen *van*, el cual se transfiere a través de un plásmido. Para que la vancomicina ejerza su acción debe llegar a la membrana citoplásmica y unirse a las moléculas precursoras nacientes de la pared celular. Esta unión inhibe la incorporación de los precursores a la pared celular en formación. Al parecer, la resistencia a la vancomina se debe a cambios en la biosíntesis del peptidoglucano. Las cepas VISA producen cantidades elevadas de

peptidoglucano, dando como resultado una pared celular gruesa y de forma irregular. Además, se presenta menos entrecruzamiento entre las hebras de peptidoglucano. Esta pared gruesa y desordenada puede atrapar a la vancomicina en la periferia de la célula, con el consiguiente bloqueo de la acción del antibiótico (28-31).

En la actualidad se prueban nuevos antibióticos para combatir a este microorganismo entre los que se encuentran: quinupristina-dalfopristina, linezolido, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina y telavancina. Se espera que alguno de estos antibióticos, la mayoría todavía en estudio, sirva para controlar la infección por *S. aureus* (3, 30, 32).

### Distribución clonal de las cepas MRSA.

En la actualidad la tipificación molecular ha aportado nuevos datos que han dado origen a la epidemiología molecular. En el caso de *S. aureus* en años recientes, después de analizar una gran colección de cepas MRSA que circulan en diferentes áreas geográficas del mundo y de diferentes periodos se encontró que las cepas MRSA tienen una estructura clonal conservada y que se cuenta con un número reducido de clonas con la capacidad de diseminación global. Éstas se conocen como clonas MRSA pandémicas. Se han identificado cinco clonas pandémicas: Ibérica, Brasileña, Húngara, Nueva York/Japón y Pediátrica (2).

La clona Ibérica se describió primeramente en España en 1989 y posteriormente se reportó en Portugal, Italia, Reino Unido, Alemania, Bélgica, Suiza, Francia, Polonia, República Checa y EUA. La clona Húngara se encontró por primera vez en hospitales de Hungría en 1998 y después se localizó en Tailandia. La clona Nueva York/Japón se determinó como una clona dominante en hospitales de Nueva York en 1998 y posteriormente se encontró en Japón. La clona Pediátrica se identificó en 1992 en un hospital pediátrico de Portugal y después se ha localizado en Polonia, EUA, Argentina, Colombia y Brasil.

La clona Brasileña descrita en un principio en Brasil en 1995, se ha diseminado en Portugal, Argentina, Uruguay, Chile y República Checa (33).

La determinación de las clonas MRSA en América Latina es reciente y se encontró que la clona Brasileña es la que predomina y persiste en Brasil (97%), Argentina (86%), Uruguay (100%) y Chile (56%). Sin embargo, en México se encontró una clona diferente denominada M (16). La clona M, detectada en 1997, en un hospital pediátrico de la Ciudad de México, logró desplazar completamente en 2002 a la cepa Nueva York/Japón, que se introdujo en el hospital en 2001 (17). En otro estudio realizado con cepas aisladas en un hospital de Guadalajara se encontró el predominio de una clona que apareció en 1997 y que se ha diseminado de tal manera que actualmente está presente en la mayoría de las unidades y espacios del hospital (34).

Se ha tratado de explicar la evolución que han sufrido las clonas de MRSA. En varios estudios se han comparado cepas de principios de la década de los años 60, en que aparecieron las primeras cepas MRSA, con clonas de epidemias contemporáneas. En estos estudios se encontró que cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (MSSA) de esa época probablemente sirvieron como receptoras del determinante de la resistencia a meticilina. El fondo genético de este grupo de aislados MSSA es muy similar al de la clona Ibérica, por lo que los determinantes genéticos presentes en esas cepas MSSA son esenciales para algunos aspectos de la patogenicidad y/o virulencia y se han conservado hasta las clonas contemporáneas (35, 36).

La diseminación de las clonas MRSA en amplias zonas geográficas probablemente refleja su amplia habilidad para causar infecciones, persistir y diseminarse de una región a otra, y aun a diferentes continentes.

### EPIDEMIOLOGÍA DE *S. aureus*.

*S. aureus* es una de las bacterias patógenas más importantes a nivel global. Cerca de un cuarto

de la población porta alguna de sus cepas en cierta etapa de su vida o todo el tiempo. Si en las personas se desarrolla una infección por esta bacteria es muy probable que la responsable sea una de las propias cepas de *S. aureus* que colonizan el organismo (37). En años recientes las infecciones por *S. aureus* han reemergido debido a que la bacteria se ha vuelto resistente a los antibióticos con los que normalmente se le combate (1, 2).

Desde hace muchos años se han reportado brotes epidémicos de *S. aureus* por todo el mundo. Estos se han detectado en una gran variedad de lugares, tales como hospitales, centros de atención y clínicas y, en años recientes, en la comunidad (3). Actualmente, estos brotes se dividen en infecciones nosocomiales e infecciones adquiridas en la comunidad.

### Infecciones nosocomiales.

Las infecciones nosocomiales son un problema relevante de salud pública de gran trascendencia económica y social. Son de importancia clínica y epidemiológica debido a que presentan altas tasas de morbilidad y mortalidad. Las infecciones nosocomiales se definen como aquellas infecciones que no estaban presentes ni en periodo de incubación al momento en que el paciente ingresó al hospital. En EUA se reporta una incidencia promedio del 3 al 5%. En México se tiene reportado un promedio del 10 al 15%. El impacto más importante de este problema es la mortalidad, la cual se estima en promedio de un 5%. Así, por ejemplo, se estima que en México, en 1996 de los 6 600 000 pacientes que recibieron atención médica hospitalaria, entre 600 000 y 750 000 presentaron infección nosocomial y de éstos murieron entre 30 000 y 45 000 por esta causa (38, 39). El área hospitalaria con mayor frecuencia de infecciones nosocomiales es la Unidad de Terapia Intensiva. Las infecciones más frecuentes son en vías urinarias, seguidas por las de herida quirúrgica, bacteremias y neumonías. Otro factor que se relaciona con el desarrollo de infecciones nosocomiales es la edad. El mayor

número de muertes se tiene en personas ancianas con infecciones severas. Así mismo, el tiempo de estancia hospitalaria se ha descrito como un factor determinante para el desarrollo de las infecciones nosocomiales (38, 40).

Los estafilococos se han reconocido como un grave problema en los hospitales y se han establecido políticas de rutina sobre la vigilancia de enfermedades estafilocócicas adquiridas en los hospitales. *S. aureus* es la principal causa de infecciones adquiridas después de una operación y la segunda causa más frecuente de neumonía nosocomial y bacteremia. *S. aureus* y los estafilococos coagulasa negativos juntos representan el 21% de los 4 millones de infecciones adquiridas anualmente en los hospitales de EUA. Las infecciones nosocomiales por *S. aureus* representan un gasto elevado. En los años 2000-2001, el costo promedio por hospitalizaciones en 994 hospitales de EUA de pacientes con infecciones de *S. aureus* fue de \$48,834 dólares, mientras que el costo de los pacientes sin esas infecciones fue de \$14,141 dólares. Además del sustancial gasto económico, existe una morbilidad y una mortalidad significativas asociadas con las infecciones estafilocócicas, particularmente con las infecciones invasivas, donde el rango de mortalidad en EUA se encuentra entre el 19 y 34% (3, 15).

En México se cuenta con la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE), la cual reportó que en el periodo de 1998-2003, *S. aureus* ocupó el tercer lugar en morbilidad y cuarto lugar en mortalidad (41). Un hospital pediátrico de tercer nivel reportó un amplio predominio de *S. aureus* en las bacteremias nosocomiales (42). En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", se encontró que *S. aureus* es el segundo microorganismo aislado en infecciones de heridas quirúrgicas y también es responsable de bacteremias primarias (38). En un estudio realizado en hospitales pediátricos, se encontró que *S. aureus* ocupa el cuarto lugar de microorganismos causantes de infecciones

nosocomiales (43). Diversos estudios de vigilancia de las infecciones nosocomiales en México indican que del 8.3 al 36% de estas infecciones se debe a *S. aureus* (2).

Entre las infecciones nosocomiales en la actualidad se tiene un aumento en el número de brotes epidémicos debido a cepas de *S. aureus* que son resistentes a la meticilina (5, 6, 44). Las cepas MRSA son el patógeno resistente a antibióticos más comúnmente identificado en los hospitales de EUA (15). A estas cepas se les denomina MRSA adquiridas en hospitales (HA-MRSA).

En el Reino Unido en 1992 menos del 3% de las cepas aisladas de *S. aureus* provenientes de septicemias fueron meticilina resistentes, pero en la actualidad se tiene una tasa cercana al 40%. En Estados Unidos y Japón se encuentran porcentajes más elevados. Este dramático aumento en infecciones de cepas MRSA se debe a varios factores, que incluyen el uso de antibióticos de amplio espectro, un mayor número de pacientes inmunocomprometidos en los hospitales y una mayor utilización de medios invasivos, como catéteres y sondas, que facilitan la entrada y colonización de cepas MRSA a la sangre y tejidos (45).

Este panorama epidemiológico ha obligado a que la mayoría de los países tomen medidas para tratar de controlar las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina.

#### **Infecciones adquiridas en la comunidad.**

Hasta hace pocos años las infecciones por *S. aureus* meticilina resistentes generalmente se adquirían dentro de los hospitales. Sin embargo, a finales de los años 90, emergieron cepas MRSA en adultos y niños sanos en las comunidades. Estas cepas originaron infecciones en la comunidad. La prevalencia de estas infecciones ha aumentado significativamente en los últimos años. La adquisición de estas cepas se realiza fuera de los tradicionales factores de riesgo de las cepas MRSA hospitalarias, son susceptibles a pocos antibióticos y presentan la inclusión de factores de virulencia

específicos (46, 47). Las cepas de *S. aureus* que causan estas infecciones se han denominado cepas MRSA adquiridas en la comunidad ("community-acquired MRSA", CA-MRSA).

Para clasificar una cepa de *S. aureus* como CA-MRSA se debe cumplir con la condición de que sea una cepa aislada en la comunidad en pacientes que no tienen los factores de riesgo de una infección nosocomial MRSA. Estos factores son: hospitalizaciones frecuentes y recientes, vivir por largos periodos en salas de cuidados especiales, estar expuesto a medios invasivos como sondas o catéteres, haber tenido cirugías recientes o diálisis, emplear drogas intravenosas o una prolongada exposición a los antibióticos (22).

Las cepas CA-MRSA representan un problema potencialmente muy serio, y los primeros reportes que llamaron la atención sobre ellas fueron las muertes por neumonía necrotizante de cuatro niños sanos en EUA entre 1997 y 1999 (48).

La prevalencia de las cepas CA-MRSA en personas sin factores de riesgo nosocomial que viven en la comunidad está en aumento. En el Hospital General de San Francisco y clínicas asociadas, el porcentaje de CA-MRSA aumentó de 7% en 1993 a 29% en 1999 (49). En otras poblaciones como Atlanta, Baltimore y Minnesota, entre 2001 y 2002 se tuvo un aumento del 8% al 20% (50). En la figura 1 se muestra la rápida evolución de las cepas CA-MRSA.

Un estudio en niños realizado en Texas reporta un aumento de 14 veces en infecciones causadas por CA-MRSA en 2002, en comparación con años anteriores. En Los Angeles se han encontrado infecciones en la piel de recién nacidos con cepas CA-MRSA. En los adultos, la incidencia de infecciones CA-MRSA ha variado del 29% en 1997 al 74% en 2002 (3, 7, 51).

De igual manera, recientemente se han reportado infecciones con CA-MRSA en España (52), Japón (53), Grecia (54), Canadá (55) y Suiza (56), entre otros países. En 2005 se tiene el primer reporte de una infección por CA-MRSA en Sudamérica, específicamente en Brasil (57).

Se han producido varios brotes epidémicos de CA-MRSA en los últimos 6 u 8 años. Algunos de estos brotes se han registrado en: cárceles, equipos de fútbol americano; militares, homosexuales, y nativos americanos de Alaska y de las Islas del Pacífico. En todos estos casos la población afectada no tenía los factores de riesgo establecidos para adquirir infecciones por HA-MRSA. (22 49, 50, 58, 59).

Los síntomas clínicos causados por CA-MRSA son principalmente infecciones en la piel y tejidos blandos, neumonía necrotizante y septicemia. Sin embargo, se han reportado enfermedades que no son típicas de los estafilococos. Uno de estos síndromes es la fascitis necrotizante, una infección rápidamente progresiva que involucra piel, tejido blando y fascia profunda. Esta enfermedad es causada por más de un agente patógeno, pero principalmente por estreptococos hemolíticos del grupo A y algunas enterobacterias. También se han reportado casos fatales de púrpura fulminante. Está enfermedad hemorrágica está asociada con sepsis y amplia necrosis tisular. Uno de estos casos fatales se debió a la leucocidina de Panton-Valentine y la enterotoxina estafilocócica C, producidas por una cepa CA-MRSA (50).

Las cepas CA-MRSA distribuidas globalmente tienen atributos comunes. En el cuadro 4, se describen las principales características de éstas y sus diferencias con las cepas HA-MRSA. Desde el punto de vista microbiológico las cepas CA-MRSA son genéticamente diferentes del clásico *S. aureus* meticilina multirresistente que se conoce del ámbito hospitalario. Poseen atributos de virulencia específicos. Primero, existe una exotoxina, la leucocidina de Panton-Valentine, habitualmente presente en menos de 5% de *S. aureus* y asociada con procesos inflamatorios severos en piel y partes blandas, así como en la neumonía necrotizante (60, 61). Segundo, poseen mayor rapidez de duplicación celular y una alta capacidad de diseminación. Tercero, los genes de resistencia a meticilina se encuentran en una región de reciente identificación (*SCCmec*

**Cuadro 4**  
**Principales características y diferencias entre las cepas HA-MRSA y CA-MRSA.**

Cepas MRSA hospitalarias (HA-MRSA)	Cepas MRSA adquiridas en la comunidad (CA-MRSA)
Resistentes a múltiples antibióticos	Resistentes por lo general sólo a antibióticos $\beta$ -lactámicos y ocasionalmente a eritromicina
Contienen SCCmec tipos I, II y III	Contienen SCCmec tipos IV y V
Presentan una gran cantidad de toxinas	Presentan sólo unas pocas toxinas en especial la Leucocidina Pantón-Valentine
Producen una gran cantidad de procesos infecciosos	Producen principalmente infecciones en la piel y tejidos blandos, neumonía necrotizante y septicemia
Cepas aisladas en pacientes con factores de riesgo nosocomiales	Cepas aisladas en la comunidad en pacientes que no tienen los factores de riesgo de una infección nosocomial
Cinco clonas pandémicas: Ibérica, Brasileña, Húngara, Nueva York/Japón y Pediátrica	Dos clonas principales, la USA300 y la USA400.

IV o V) distinta a la que poseen los MRSA hospitalarios clásicos, que no contienen los genes de resistencia a antibióticos adicionales que son típicos de las cepas HA-MRSA. Debido a esto sólo son susceptibles a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y ocasionalmente a la eritromicina (24, 27, 45). Por lo tanto, se piensa que el origen de estas cepas no lo constituye la diseminación desde el hospital hacia la comunidad, sino que este nuevo agente nace de la asociación de dos genotipos: el genotipo resistente de un *Staphylococcus epidermidis* y el genotipo de un *Staphylococcus aureus* meticilina sensible más virulento (22).

La presencia de estos factores de virulencia en las cepas comunitarias de *S. aureus*, puede resultar de una posible adquisición a través de varios procesos. Tal es el caso del gen PVL que puede ser movilizado por el profago  $\phi$ SLT. De igual manera, los casetes cromosomales SCCmec IV y V, poseen un tamaño pequeño y contienen elementos genéticos móviles. Esto puede traer como consecuencia que se muevan rápidamente entre los diversos ambientes genéticos de las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina que circulan en la comunidad, aumentando la probabilidad de tener nuevas cepas CA-MRSA (50).

Sólo unas pocas clonas de CA-MRSA se han

diseminado a través del mundo. Se han identificado dos clonas principales, la USA300 y la USA400. La clona USA300 se ha localizado en jugadores de fútbol y presos, mientras que la cepa USA400 se ha encontrado en varias poblaciones étnicas (50). La clona USA300 ha causado brotes epidémicos de infecciones de la piel y tejidos blandos en individuos sanos en 21 estados de EUA, Canadá y Europa. Se cuenta ya con la secuencia completa de su genoma. Además del gen PVL y del SCCmec IV, cuenta con un nuevo elemento genético móvil que codifica una vía para la desaminación de la arginina. Se le denomina elemento genético móvil para el catabolismo de la arginina ("arginine catabolism mobile element", ACME), y puede contribuir al crecimiento y supervivencia de la clona USA300. Este elemento se encuentra normalmente en *S. epidermis*, por lo que se sugiere una transferencia a partir de estos estafilococos a la clona USA300 (62, 63).

El origen de las cepas CA-MRSA todavía está sujeto a debate. Una posibilidad es que sean descendientes silvestres de cepas hospitalarias, por medio de una transformación vertical. Sin embargo, en un estudio donde se compararon cepas hospitalarias con las de la comunidad, no se encontró una relación entre las cepas HA-MRSA

y las CA-MRSA (64). Otra posibilidad es que las cepas comunitarias surjan como consecuencia de una transferencia horizontal de los genes de la resistencia a la meticilina, es decir, el paso de los genes de cepas resistentes a cepas susceptibles. En el caso de la resistencia a la penicilina, los dos procesos, tanto el vertical como el horizontal, se llevaron a cabo contribuyendo al surgimiento de cepas resistentes a penicilina en la comunidad. La transferencia horizontal es posible gracias a los genes *ccr*. Éstos se encuentran en *SCCmec* y codifican proteínas que catalizan la escisión precisa y la integración sitio específica del gen *mec* en el cromosoma de *S. aureus*. Se piensa que esta transferencia ocurre poco, por lo que las cepas CA-MRSA son consecuencia de uno de estos raros eventos de transferencia del gen *mec*, de un donador a un receptor susceptible (7, 27). Esta hipótesis ya ha sido estudiada. La investigación indica que existe la posibilidad de que una cepa pandémica de *S. aureus* de los años 60's evolucionó inicialmente adquiriendo el gen PVL y posteriormente el *SCCmec* IV, dando origen a las actuales clonas CA-MRSA (65).

Independientemente del origen de estas cepas, el surgimiento de las cepas MRSA en la comunidad es una enorme amenaza con implicaciones clínicas importantes. Los tratamientos con antibióticos pueden fallar dando como resultado complicaciones que pueden terminar con la muerte del paciente. Las infecciones causadas por cepas resistentes a la meticilina pueden ser más difíciles de manejar y con un costo mayor. El disminuir la utilización de los antibióticos que favorecen la selección de cepas resistentes es un paso esencial para controlar el surgimiento de estas cepas en los hospitales y en la comunidad (7).

Se deben establecer las estrategias más efectivas para prevenir que emerjan y se diseminen las cepas CA-MRSA. El control de infecciones en los hospitales debe jugar un papel importante. Las estrategias en la comunidad pueden enfatizar la detección oportuna, el tratamiento adecuado de las infecciones y la optimización de las medidas

básicas de higiene. Una estrategia adicional que no se ha establecido es eliminar la colonización de *S. aureus* en portadores sanos, ya que podrían aplicarse estudios epidemiológicos a poblaciones y condiciones específicas para prevenir focos de infección.

En estudios realizados en individuos sanos para determinar los portadores nasales de *S. aureus*, se distinguen tres patrones de portadores: los persistentes, los intermitentes y los no-portadores (44, 66).

En la población adulta sana aproximadamente el 20% son portadores persistentes de *S. aureus*, el 60% son portadores intermitentes y el 20% restante son no-portadores (44, 67). Sin embargo, en estudios longitudinales se ha observado que el estado de portador muestra cambios a través del tiempo en el mismo individuo. No obstante, en los individuos con persistencia de *S. aureus*, las cepas aisladas muestran semejanzas genéticas (66). Al aplicar las técnicas de tipificación molecular en estudios longitudinales, se encontró que los portadores persistentes acarrean por lo regular una sola cepa, mientras que los portadores intermitentes pueden ser colonizados por cepas diferentes todo el tiempo (68).

En EUA los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC), han realizado recientemente un estudio nacional para determinar la prevalencia y colonización de *S. aureus* y cepas MRSA en la población (69). En este estudio se encontró que el 32.4% de la población es portadora de *S. aureus* y el 0.8% está colonizado con cepas MRSA. Se estima que 89.4 millones de estadounidenses presentan *S. aureus* y 2.3 millones son portadores de cepas MRSA. La prevalencia de colonización con *S. aureus* es mayor entre la población de 6 a 11 años de edad. Además, los varones y la población blanca no hispana presentan mayor riesgo de colonización. La colonización con cepas MRSA fue mayor en mujeres mayores de 60 años. La población negra tiene mayor riesgo de ser colonizada con cepas MRSA en comparación con los estadounidenses de

origen mexicano. En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la colonización con *S. aureus* o cepas MRSA con otros factores epidemiológicos como pobreza, educación, nacimiento fuera de los EUA, servicio militar, diabetes y condición dermatológica. De las cepas MRSA analizadas, todas presentaron el gen SCCmec tipo II o IV (50.7% y 49.3%, respectivamente). La proporción de cepas con SCCmec tipo IV varía con la edad del grupo estudiado. Fue mayor en niños de 1 a 9 años (84.6%) y en población mayor de 60 años (80%). Las cepas con SCCmec tipo IV se aislan en mayor porcentaje en personas negras no hispanas (80%), en comparación con mexico-americanos (40%) o blancos no hispanos (33.3%). Todas las cepas que presentaron el gen PVL tenían el gen SCCmec IV. La clona encontrada más comúnmente fue la USA100; sólo se encontraron 6 cepas de la clona USA300 (69).

Hasta hace poco se encontraba que las cepas MRSA estaban poco difundidas en la comunidad, por lo que se pensaba que posiblemente estas cepas presentaban una desventaja biológica en relación con las cepas susceptibles a la meticilina (67). Sin embargo, este panorama parece haber cambiado debido a una nueva aparición de las cepas CA-MRSA. Estudios recientes han demostrado un aumento sustancial en la tasa de colonización nasal de cepas MRSA en la comunidad, sobre todo en niños. En uno de ellos se reporta un aumento que va del 0.8% en 2001 al 9.2% en 2004 (3, 70). En otro estudio se reporta 6.2% en 2004 y 22% en el 2005 en una población infantil (71).

Estos estudios indican el cambio en el perfil epidemiológico de las cepas MRSA en la comunidad y sugieren que las cepas CA-MRSA han adquirido dos propiedades importantes. Primero, tienen la habilidad para colonizar eficientemente. Segundo, poseen una variedad de factores de virulencia que son necesarios para causar una serie de enfermedades, desde una simple furunculosis hasta abscesos profundos, osteomielitis, neumonía necrotizante y sepsis, con

peligro de muerte. Esta combinación de factores demuestra la profunda adaptabilidad de *S. aureus* (71).

Los portadores sanos pueden transmitir *S. aureus* en casos de inmunodeficiencia, heridas e implantaciones quirúrgicas. También pueden provocar infecciones nosocomiales (44, 72). Las personas que manejan alimentos pueden transmitir el *S. aureus* a la comida y provocar intoxicaciones alimentarias (47, 73). Se ha descrito la colonización nasal de *S. aureus* entre miembros de la misma familia sin la producción de enfermedad. Sin embargo, la transmisión intrafamiliar de cepas CA-MRSA da como resultado infecciones que incluso pueden producir la muerte (74).

Debido a esto los portadores sanos de *S. aureus* son un factor de riesgo importante en la infección por este microorganismo, tanto en la comunidad como en los hospitales.

Una de las medidas preventivas y necesarias es la interrupción del estado de portador del *S. aureus* para disminuir el riesgo de infecciones. La aparición de cepas CA-MRSA aumenta esta necesidad. Al respecto, varios productores farmacéuticos han puesto su atención en la creación de una vacuna contra los estafilococos (3).

## CONCLUSIONES.

La aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina en la comunidad, las cuales presentan características diferentes a las cepas MRSA de origen hospitalario, ha provocado una alerta entre los centros y organizaciones de salud dedicados al estudio y control de este microorganismo. Las infecciones por CA-MRSA son un problema emergente en muchas partes del mundo. Su dimensión adecuada aún no se conoce, el cambio epidemiológico, su manifestación clínica y su control pueden convertirse en un significativo problema de salud pública en un futuro cercano. Se requiere establecer medidas sanitarias para controlar la reemergencia de este agente patógeno y, de ser posible, eliminarlo a

tiempo para evitar que se convierta en una grave amenaza para la comunidad.

#### REFERENCIAS.

- 1.- Howe RA, Brown NM, Spencer RC. The new threats of Gram positive pathogens: re-emergence of things past. *J Clin Pathol* 1996; 49:444-9.
- 2.- Velázquez-Meza ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente. *Salud Pública Méx* 2005; 47:381-7.
- 3.- Kanafani ZA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:182-93.
- 4.- Foster T. *Staphylococcus*. En: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4a ed. [online] [Cited 2006 August 20]. Available from: URL: <http://gsbs.utmb.edu/microbook>
- 5.- Shospin B, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infect Dis* 2001; 7:323-6.
- 6.- Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microb Rev* 1997; 10:781-91.
- 7.- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-82.
- 8.- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:16-34.
- 9.- Herzer CM. Toxic shock syndrome: broadening the differential diagnosis. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 131-6.
- 10.- Saïd-Salim B, Mathema B, Braughton K, Davis S, Sinsimer D, Eisner W, *et al.* Differential distribution and expression of Panton-Valentine leucocidin among community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3373-9.
- 11.- Schmitt CK, Meysick KC, O'Brien AD. Bacterial toxins: friends or foes? *Emerg Infect Dis* 1999; 5:224-34.
- 12.- Moore PCL, Lindsay JA. Genetic variation among hospital isolates of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: evidence for horizontal transfer of virulence genes. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2760-7.
- 13.- Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* "superbug". *J Clin Invest* 2004; 114:1693-6.
- 14.- Bronner S, Monteil H, Prévost G. Regulation of virulence determinants in *Staphylococcus aureus*: complexity and applications. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28:183-200.
- 15.- National Nosocomial Infectious Surveillance System (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-85.
- 16.- Aires de Sousa M, Miragaia M, Santos SI, Avila S, Adamson I, Casagrande ST, *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.
- 17.- Velázquez-Meza ME, Aires de Sousa M, Echaniz AG, Solórzano SF, Miranda NG, Silva SJ, de Lencastre H. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico City a 7 year period (1997 to 2003): Clonal evolution and impact of infection control. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3877-80.
- 18.- Alpuche-Aranda C, Avila-Figueroa C, Espinoza-De los Monteros L, Gómez-Barreto D, Santos-Preciado JI. Perfiles de sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* en un hospital pediátrico: prevalencia de resistencia a meticilina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46:700-4.
- 19.- Calderón JE, Espinoza DM, Avila BR. Epidemiology of drug resistance: the case of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci infections. *Salud Pública Méx* 2002; 44:108-12.
- 20.- Macia H, Medina V, Gaona R. Estafilococos resistentes a meticilina en un hospital general de León, Guanajuato. *Enfer Infect Microbiol*. 1993; 3:123-7.
- 21.- Urdez HE, Sifuentes OJ, Calva J, Villalobos ZY. Epidemiological and biological characteristics of methicillin-resistant staphylococcal infections in Mexican Hospital. *Arch Med Res* 1999; 30:325-31.
- 22.- Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:451-5.
- 23.- Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001; 9:486-93.

*Reemergencia de S. aureus*

- 24.- Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2004; 48: 2637-51.
- 25.- Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, *et al.* Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 357:1225-40.
- 26.- Oliveira DC, Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2002; 46:2155-61.
- 27.- Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, *et al.* Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicro Agents Chemoter* 2002; 46:1147-52.
- 28.- Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance. *Surgical Infect* 2005; 6:283-95.
- 29.- Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol* 2002; 15:430-8.
- 30.- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111:1265-73.
- 31.- Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicro Agents Chemo* 2003; 47:3040-5.
- 32.- Wilcox MH. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in Gram-positive infections. *J Antimicro Chemo* 2003; 51 (Suppl. S2): ii27-ii35.
- 33.- Marcos Vivoni A, Meurer Moreira B. Application of molecular techniques in the study of *Staphylococcus aureus* clonal evolution – A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100:693-8.
- 34.- Echániz Aviles G, Velázquez Meza ME, Aires de Sousa M, Morfín Otero R, Rodríguez Noriega E, Carnilla Barajas N, *et al.* Molecular characterisation of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in a Mexican hospital (1999-2003). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:22-8.
- 35.- Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, de Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and –resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9865-70.
- 36.- Enright MC, Ashley AD, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:7687-92.
- 37.- Johnson DRP, Howden PB, Bennett CM. *Staphylococcus aureus*: a guide for the perplexed. *Med J Aust* 2006; 184: 374-5.
- 38.- Ponce de León S, Rangel-Frausto M, Elías-López JI, Romero-Oliveros C, Huertas-Jiménez M. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Salud Pública Méx* 1999; 41 (Suppl 1): S5-S11.
- 39.- Tapia CR. Infecciones nosocomiales. *Salud Pública Méx* 1999; 41 (Suppl 1):S3-S4.
- 40.- Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999; 20:303-16.
- 41.- Díaz Ramos RD. Las actividades del epidemiólogo en el comité de infecciones nosocomiales. [Cited 2006 August 20] Available from: URL: [www.respyn.uanl.mx/especiales/ee-6-2003/08.pdf](http://www.respyn.uanl.mx/especiales/ee-6-2003/08.pdf)
- 42.- Díaz Ramos RD, Solórzano Santos F, Padilla Barrón G, Miranda Novales MG, González Robledo R, Trejo y Pérez JA. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud Pública Méx* 1999; 41 (Suppl 1):S12-S17.
- 43.- Ávila Figueroa C, Casta Cruz M, Aranda Patrón E, León RA, Justiniano N, Pérez Ricárdez L, *et al.* Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales en México. *Salud Pública Méx* 1999; 41 (Suppl 1):S18-S25.
- 44.- Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:505-20.
- 45.- Enright MC. Genome of an epidemic community-acquired MRSA. *Lancet* 2006; 367:705-6.

---

**JA Bustos-Martínez, A Hamdan-Partida, M Gutiérrez-Cárdenas**

- 46.- Naimi T S, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, *et al.* Comparison of community and health care-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290: 2976-84.
- 47.- Weber TJ. Community-Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005; 41:S269-72.
- 48.- Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Minnesota and North Dakota, 1997-1999. Morb Mortl Wkly Rep 1999; 48: 707-10.
- 49.- Charlebois ED, Bangsberg DR, Moss NJ, Moore MR, Moss AR, Chambers HF, Perdreau-Remington F. Population-based community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the urban poor of San Francisco. Clin Infect Dis 2002; 34:425-33.
- 50.- Shukla SK. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its emerging virulence. Clin Med Res 2005; 3:57-60.
- 51.- Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns-Chicago and Los Angeles County, 2004. Morb Mortl Wkly Rep 2006; 55:329-32.
- 52.- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24:31-5.
- 53.- Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamanoto M, Ito T, Nakatomi Y, Cui L, *et al.* Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. J Clin Microbiol 2005; 43:3364-72.
- 54.- Vourli S, Perimeni D, Makri A, Polemis M, Voyiatzi A, Vatopoulos A. Community acquired MRSA infections in a paediatric population in Greece. Euro Surveill 2005; 10: 78-9.
- 55.- Wylie JL, Nowicki DL. Molecular epidemiology of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Manitoba, Canada. J Clin Microbiol 2005; 43:2830-36.
- 56.- Aramburu C, Harbarth S, Liassine N, Girard M, Gervaix A, Scherenzei J, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. Euro Surveill 2006; 11:42-3.
- 57.- Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Soares Santos RN, *et al.* First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J Clin Microbiol 2005; 43:1985-8.
- 58.- Graham PL, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. Ann Intern Med 2006; 144:318-25.
- 59.- Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005; 41:S269-72.
- 60.- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: world emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9: 978-84.
- 61.- Lina G, Piémont Y, Godail-Gamont F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, *et al.* Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29: 1128-32.
- 62.- Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, *et al.* Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2006; 367:731-9.
- 63.- King MD, Humprey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as the predominant cause of skin and soft tissue infections. Ann Intern Med 2006; 144:309-17.
- 64.- Fey PD, Saïd-Salim B, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC, *et al.* Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:196-203.
- 65.- Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, *et al.* Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. Lancet 2005; 365:1256-8.
- 66.- VandenBergh MFQ, Yzerman EPF, van Belkum A, Boelens HAM, Sijmons M, Verbrugh HA. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. J Clin Microb 1999; 37:3133-40.

67.- Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? Trends Microbiology 2001; 9:605-10.

68.- Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K. Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis. J Med Microbiol 1995; 42: 235-7.

69.- Kuehnert MJ, Kruzon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, *et al.* Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis 2006; 193:172-9.

70.- Creech CB 2nd, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:617-21.

71.- Creech CB 2nd, Talbot TR, Schaffner W. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the way to the wound is through the nose. J Infect Dis 2006; 193:169-71.

72.- Corbella X, Domínguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:351-7.

73.- Tondo EC, Guimaraes MC, Henriques JA, Ayub MA. Assessing and analysing contamination of a dairy products processing plant by *Staphylococcus aureus* using antibiotic resistance and PFGE. Can J Microbiol 2000; 46:1108-14.

74.- Jones TF, Creech CB, Erwin P, Baird SG, Woron AM, Schaffner W. Family outbreaks of invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis 2006; 42:76-8.