



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos

Carmen Lozano<sup>a,b</sup> y Carmen Torres<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Área de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño, España

<sup>b</sup>Área de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Dalbavancina  
Glucopéptidos  
Lipoglucopeptidos  
*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
Microorganismos Gram positivos multirresistentes  
Enterococos resistentes a la vancomicina

El problema de la resistencia a los antibióticos en general, y en concreto en las especies de bacterias Gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae*, constituye una grave amenaza para la salud pública. Estos microorganismos presentan múltiples mecanismos de resistencia frente a los agentes utilizados, hoy en día, en la práctica clínica. Muchos de estos mecanismos de resistencia son comunes y se identifican en estas 4 especies bacterianas. Otros, sin embargo, parecen ser más específicos. En cualquier caso, la prevalencia de un mecanismo de resistencia y su capacidad de diseminación varían considerablemente en función del microorganismo. En esta revisión nos centraremos en los mecanismos de resistencia a los antibióticos con mayor relevancia clínica para el tratamiento de infecciones producidas por estas especies bacterianas, haciendo especial hincapié en los nuevos mecanismos descritos tanto para antibióticos de amplio uso como para los más nuevos agentes como lipopéptidos, lipoglucopeptidos, gliciliclinas u oxazolidinonas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Update on antibiotic resistance in Gram-positive bacteria

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Dalbavancin  
Glycopeptides  
Lipoglycopeptides  
Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*  
Multiresistant Gram-positive microorganisms  
Vancomycin-resistant enterococci

Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria, especially in *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, and *Streptococcus pneumoniae*, is a serious threat to public health. These microorganisms have multiple resistance mechanisms to agents currently used in clinical practice. Many of these resistance mechanisms are common to all 4 of these bacterial species, but other mechanisms seem to be more specific. The prevalence and dissemination of these mechanisms varies considerably, depending on the microorganism. This review discusses the resistance mechanisms to the most clinically relevant antibiotics, with particular emphasis on the new mechanisms described for widely used antibiotics and for newer agents such as lipopeptides, lipoglycopeptides, glycyliclins and oxazolidinones.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

Esta revisión se centra en el estudio de la resistencia antibiótica en bacterias Gram positivas y en concreto en las especies bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae*.

Aunque muchos de los mecanismos de resistencia a antibióticos son compartidos por estas especies, otros son más específicos y la prevalencia y diseminación de estos en los distintos géneros bacterianos varía considerablemente. En los últimos años están emergiendo nuevos mecanismos de resistencia a antibióticos ampliamente utilizados o mecanismos de resistencia frente a los más nuevos agentes antimicrobianos. La manera en que se propagan estas bacterias Gram positivas resistentes a antibióticos viene, además, muy marcada por la epidemiología de los diferentes géneros bacterianos.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmen.torres@unirioja.es (C. Torres).

## Resistencia antibiótica en *Staphylococcus aureus*

### Betalactámicos

Un elevado porcentaje de aislados clínicos de *S. aureus* son en la actualidad resistentes a la penicilina (> 90%) por la acción de betalactamasas codificadas por el gen *blaZ*, de las cuales existen 4 variantes (A, B, C y D).

La resistencia a meticilina en *S. aureus* (cepas de SARM [*S. aureus* resistente a meticilina]) se debe a la síntesis de una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP-2a), que presenta baja afinidad por los antibióticos betalactámicos y está codificada por el gen *mecA*, integrado en el *cassete* cromosómico SCC*mec*. Estas cepas son resistentes a prácticamente todos los betalactámicos, con la excepción de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y cefbiprole). En Europa, según los últimos datos de la EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) de 2014, la prevalencia de cepas de SARM en infecciones invasivas se encuentra entre el 1 y el 50% en función de los países y se ha detectado un gradiente creciente dirección norte-sur<sup>1</sup>. En el caso de España, los porcentajes detectados a partir de 2011 son del 10 al 25% y se ha evidenciado un descenso en relación con años anteriores, aunque siguen siendo valores elevados.

La epidemiología de SARM ha sufrido importantes cambios en las últimas décadas. Así, las cepas de SARM se identificaron primeramente en ambientes hospitalarios, pero posteriormente se empezaron a detectar también en ambientes comunitarios, en personas sin factores de riesgo típicos asociados a la infección por este microorganismo. En 2005 se describió un nuevo tipo de cepas de SARM asociadas a ganado (SARM-AG), pertenecientes a la variante genética CC398. Estas cepas de SARM CC398 se han detectado en diferentes animales de producción (especialmente en el cerdo) y también en personas en contacto con estos, tanto colonizando como causando infección. Las cepas de SARM CC398 son casi siempre resistentes a la tetraciclina (buen marcador fenotípico); suelen presentar un fenotipo de multiresistencia a antibióticos y a veces portan genes de resistencia a antibióticos inusuales (*lnuA*, *lnuB*, *vgaA*, etc.) o genes de resistencia a metales pesados<sup>2,3</sup>. Aunque CC398 es todavía una línea genética de SARM minoritaria en nuestros hospitales, cada vez se detecta con más frecuencia, sobre todo en pacientes que presentan contacto con animales de granja, y recientemente también se está describiendo en pacientes sin contacto conocido con animales<sup>4-6</sup>.

En 2011 se describió en *S. aureus* un nuevo gen de resistencia a la meticilina (*mecC*) que presenta una identidad del 69% con *mecA*. Dicho gen codifica una proteína con un 63% de identidad con la PBP-2a, con más afinidad por oxacilina que por cefoxitina y que está integrado en el SCC*mec* tipo XI<sup>7,8</sup>. El mecanismo *mecC* se ha detectado en determinadas líneas genéticas de SARM (CC130, entre otras), en cepas provenientes de ganado, animales salvajes y medio ambiente y se está encontrando también en cepas causantes de infecciones en humanos<sup>8,9</sup>, aunque su frecuencia es aún muy baja. La detección de SARM-*mecC* requiere pruebas específicas adicionales a las de detección de *mecA*.

En los últimos años se han detectado cepas de SARM que presentan resistencia a la ceftarolina (concentraciones mínimas inhibitorias [CMI] > 1 µg/ml), que se ha asociado con cambios aminoacídicos en la proteína PBP-2a. Determinadas sustituciones en el dominio de unión alostérico de la PBP-2a (N146K, E150K y E239K) se han relacionado con CMI a ceftarolina en el rango 2-4 µg/ml; por otro lado, altos niveles de resistencia a ceftarolina (CMI, 8 a > 32 µg/ml) se han asociado con las mutaciones en el bolsillo de unión a ceftarolina de la región transpeptidasa de la PBP-2a (E447K y Y446N/E447K)<sup>10,11</sup>. Un estudio reciente indica que mutaciones en el promotor del gen de la PBP-4 producirían la sobreexpresión de PBP-4 y se relacionaría con incrementos en la CMI a ceftarolina; se sugiere que otros mecanismos no relacionados con mutaciones en *mecA* podrían también aso-

ciarse con resistencia a la ceftarolina<sup>12</sup>. La resistencia a la ceftarolina es todavía poco frecuente y parece estar asociada a determinados complejos clonales, fundamentalmente CC5 y CC8, aunque también se ha detectado en CC22<sup>11</sup>.

Por último, existen cepas de *S. aureus* que presentan resistencia de bajo nivel a la oxacilina (BORSA, *borderline-oxacillin-resistant S. aureus*), que pueden presentar el gen *mecA*, una sobreexpresión de betalactamasas o una hiperproducción o alteración de las PBP (1, 2 o 4)<sup>13</sup>.

### Glucopéptidos y lipoglucopéptidos

Se han descrito cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina denominadas en inglés VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*) y con alto nivel de resistencia a la vancomicina (VRSA, *vancomycin resistant S. aureus*). Estas últimas se deben a la adquisición del transposón Tn1546 de enterococos, en el cual se localiza el gen *vanA*. Hasta el momento sigue siendo muy poco frecuente encontrar este tipo de cepas, aunque ya han aparecido en Estados Unidos, América del Sur, Europa y Asia<sup>14-16</sup>. El gen *vanA* se ha identificado en cepas de *S. aureus* de las líneas genéticas CC5, CC8 y CC30<sup>14,15</sup>. En cuanto a las cepas VISA, los mecanismos de resistencia causantes de este fenotipo de resistencia están menos definidos. Se ha evidenciado que cepas con resistencia intermedia a la vancomicina pueden surgir durante el tratamiento del paciente con este antibiótico. Posibles mecanismos que se han sugerido para explicar este hecho son mutaciones en determinantes que controlan la biosíntesis de la pared celular y/o mutaciones en el gen ribosomal *rpoB*. Hasta ahora, se han ido identificando cepas VISA de las líneas genéticas multiresistentes más prevalentes<sup>17</sup>.

Los lipoglucopéptidos (dalbavancina, telavancina y oritavancina) poseen una excelente actividad frente a SARM y frente a *S. aureus* resistentes a otros antibióticos, incluidos aislados multiresistentes. En el caso de la dalbavancina, solo se han detectado hasta la fecha cepas muy excepcionales con CMI algo incrementadas para este antibiótico (0,25-0,5 µg/ml)<sup>18</sup>.

### Lipopéptidos

Se han descrito cepas de *S. aureus* resistentes a daptomicina, aún poco frecuentes, y se ha sugerido como posibles mecanismos de resistencia cambios en la membrana y en la pared celular<sup>19,20</sup> y la sobreexpresión de *dltA*<sup>21,22</sup>. La tolerancia a este agente se puede deber a diversas mutaciones, y recientemente se han reportado mutaciones en los genes *vraS* y *pita*<sup>23,24</sup>.

### Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas

La resistencia a estos antibióticos es frecuente en *S. aureus*. El mecanismo de resistencia más habitual en cepas de *S. aureus* es el mediado por los genes *erm*, los cuales codifican metilasas y confieren resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B. Los genes más frecuentemente detectados en esta especie son *erm(A)* y *erm(C)*, seguidos por el gen *erm(B)*. Se ha observado que estos 3 genes aparecen tanto solos como en varias combinaciones. Otros genes *erm* que también se han detectado en este género bacteriano son *erm(F)*, *erm(G)*, *erm(T)*, *erm(Q)*, *erm(T)*, *erm(Y)* y *erm(33)*. Entre ellos, y aunque su frecuencia de detección es aún baja, destaca el gen *erm(T)*, el cual se describió por primera vez en una cepa SARM CC398 de origen porcino<sup>25</sup>. En la actualidad, este gen se asocia principalmente a cepas de SASM (*S. aureus* sensible a meticilina) de esta línea genética (CC398). Existen otros mecanismos de resistencia menos comunes —como son los mediados por los genes *msr(A)/msr(B)* y *mph(C)*— que codifican bombas de expulsión y una fosfotransferasa respectivamente y que confieren resistencia a macrólidos y estreptograminas. Los genes *msr(A)/msr(B)* se han asociado con la línea gené-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5672041>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5672041>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)