

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN *Staphylococcus aureus*. EVOLUCIÓN Y PERSPECTIVA ACTUAL

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Farmacia
Trabajo Fin de Grado, Febrero 2017
Manuel Lacueva Arnedo



INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1940, *S. aureus* ha desarrollado diferentes mecanismos de resistencia a la práctica totalidad de los antibióticos actuales. La introducción de la meticilina en 1959 supuso un avance en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por este organismo, pero no tardó en desarrollar resistencia a esta, y con ella, a todos los antibióticos betalactámicos (incluyendo cefalosporinas y carbapenemas), dando lugar a las cepas SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). En la década de los 80, *S. aureus* combina la resistencia a betalactámicos con la resistencia macrólidos, lincosamidas, cloranfenicol, aminoglucósidos y quinolonas. También está desarrollando resistencia a vancomicina, actual tratamiento de primera línea. Todo esto convierte a *S. aureus* en uno de los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales más importantes en la actualidad a nivel global.

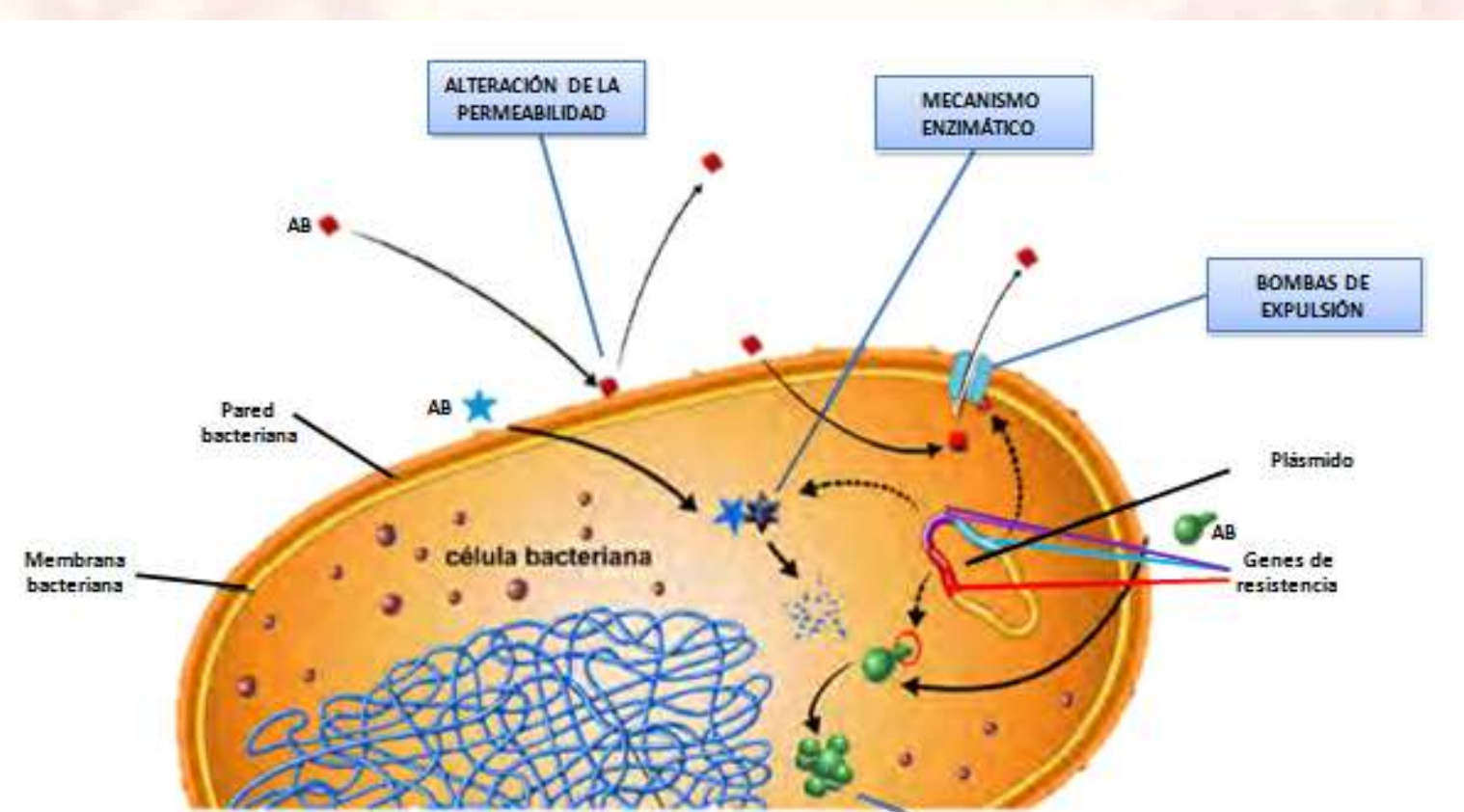
OBJETIVOS

- 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.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Son los antibióticos más utilizados en todos los ámbitos debido a su eficacia, baja toxicidad y amplio espectro terapéutico; *S. aureus* ha desarrollado diferentes mecanismos de resistencia frente a estos



Mecanismos de resistencia a antibióticos en *S. aureus*

→ **Producción de betalactamasas**, codificadas por el gen *blaZ*

→ **Síntesis de PBPs modificadas**: Codificadas por el gen *mecA*, produce la PBP2a, la cual no es inhibida por estos antibióticos, y permite continuar la síntesis de peptidoglicano; Cepas SARM

→ **Otros mecanismos**:

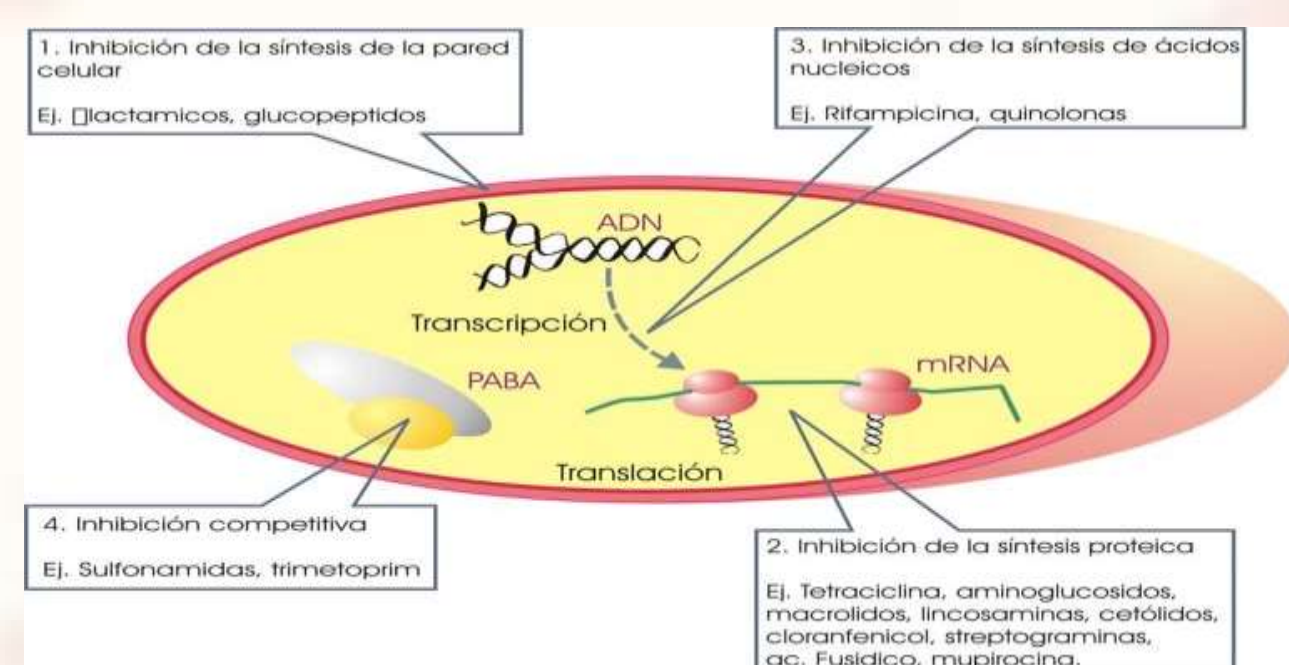
- Hiperproducción de betalactamasas; cepas BORSA
- Cepas que producen metilinasas en ausencia de gen *mecA*
- Modificación de las PBPs habituales de *S. aureus* por mutaciones puntuales; cepas MODSA

Mecanismo	Penicilina G, Carboxipenicilina Ureidopenicilina	Penicilina + Inhibidor de β -lactamasa	Oxacilina	Cefalosporinas Carbapenems
Salvaje	S	S	S	S
Penicilinasas	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*.

ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS

S. aureus ha desarrollado resistencia a los siguientes grupos de antibióticos:



Dianas de los antimicrobianos usados en el tratamiento de infecciones estafilocócicas

- Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas
- Aminoglucósido
- Tetraciclinas
- Fenólicos
- Oxazolidonas
- Mupirocina
- Fusidanos
- Diaminopirimidinas
- Quinolonas

SITUACIÓN ACTUAL

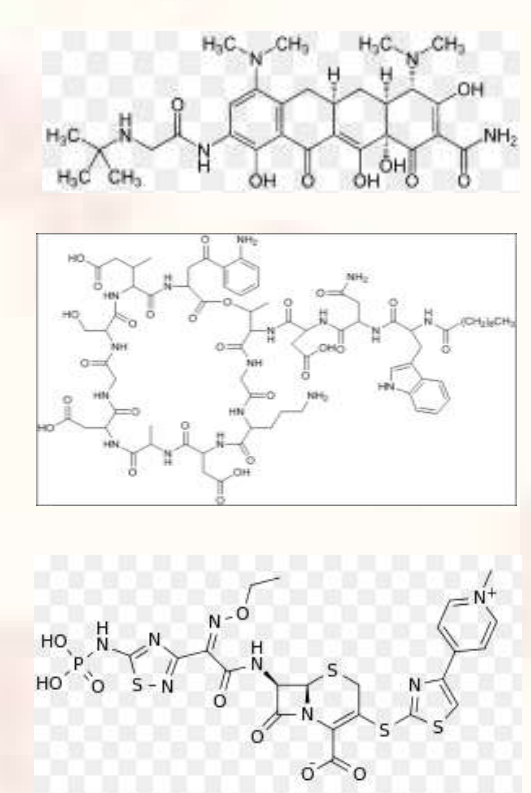
Actualmente, el tratamiento de elección contra infecciones por cepas SARM es la vancomicina, no obstante ya han aparecido cepas resistentes a esta, las denominadas cepas VISA (*S. aureus* mediorresistente a vancomicina) y VRSA (*S. aureus* resistente a vancomicina). Como otra opción, se encuentra el linezolid, con un 99.8% de eficacia en España, y la daptomicina.

	<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

TIGECICLINA

DAPOMICINA

CEFTAROLINA



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 multiresistentes, 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.

REFERENCIAS

- Shanson DC. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. 1981. *J Hosp Infect.* 2:11-36.
 - Schaeffer S. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones. *J Clin Microbiol* 1989. 27: 335-336
 - 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.
 - Borras Ordaz, C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aislados en hospitales Españoles. 2006. Tesis doctoral.
- Para revisar el resto de bibliografía, consultar el trabajo completo.