

# Infeción por grampositivos resistentes

Emilia Cercenado

## Epidemiología de la infección por grampositivos resistentes

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Departamento de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid

### RESUMEN

La resistencia de los microorganismos grampositivos a los antimicrobianos clásicos y nuevos implica retos terapéuticos. En España la resistencia a la metilina de *Staphylococcus aureus* (25-30%) y de los estafilococos coagulasa negativa (50-60%) se ha estabilizado en la última década. En los enterococos, la resistencia a la vancomicina es inferior al 5%. Tanto linezolid como daptomicina presentan, en general, buena actividad frente a estos microorganismos. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos, son preocupantes la resistencia de *Staphylococcus epidermidis* a linezolid (20,9%) y de *Enterococcus faecium* a daptomicina (10,5%).

**Palabras clave:** SARM, enterococo resistente a la vancomicina, linezolid, daptomicina.

### Epidemiology of the infection by resistant Gram-positive microorganisms

#### ABSTRACT

Resistance among Gram-positive microorganisms to classical and new antimicrobials is a therapeutic threat. In Spain, methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* (25-30%) and coagulase-negative staphylococci (50-60%) seems to have stabilized in the last decade. Among enterococci, vancomycin resistance is less than 5%. Both linezolid and daptomycin, in general, show good activity against these microorganisms. However, the resistance rates of *Staphylococcus epidermidis* to linezolid (20.9%), and of *Enterococcus faecium* to daptomycin (10.5%) in isolates from intensive care units are a worrying.

**Key words:** MRSA, vancomycin-resistant enterococci, linezolid, daptomycin.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes constituyen un problema creciente de salud pública en el mundo y suponen un reto en cuanto a su tratamiento. En el caso de las infecciones por microorganismos grampositivos, la emergencia de cepas multirresistentes es particularmente preocupante en el medio hospitalario. Según los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2015<sup>1</sup>, las infecciones por microorganismos grampositivos constituyen el 31,8% del total. Entre los agentes etiológicos, *Staphylococcus aureus* es el más frecuente, y causa el 9,47% del total de las infecciones en nuestro país, seguido de los enterococos (9,38%) y de los estafilococos coagulasa negativa (6,21%). En cuanto a las infecciones que causan, aquellas producidas por *S. aureus* resistente a metilina (SARM) y por enterococos resistentes a vancomicina (ERV) son las que plantean mayores retos terapéuticos. Además, en los últimos años se ha observado una emergencia de la resistencia a linezolid en estafilococos coagulasa negativa, principalmente en aislados procedentes de unidades de cuidados intensivos<sup>2</sup>. Aunque en España la incidencia de SARM se ha mantenido estable en los últimos años (entre el 25% y el 30%) y actualmente son poco frecuentes las infecciones por ERV (menos del 5%)<sup>3,4</sup>, la gran capacidad de *S. aureus* de adaptarse al huésped y de adquirir mecanismos de resistencia a los nuevos antimicrobianos y la capacidad de determinados clones de enterococos multirresistentes de diseminarse tanto en la comunidad como en el medio hospitalario, obligan a realizar una vigilancia continuada de la resistencia a los diferentes antimicrobianos, incluyendo la resistencia a los antimicrobianos de más reciente introducción como linezolid y daptomicina.

### STAPHYLOCOCCUS AUREUS

En el octavo estudio multicéntrico nacional de prevalencia de estafilococos, realizado en 2014<sup>5</sup>, la prevalencia de SARM alcanzó

Correspondencia:  
Emilia Cercenado  
Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Dr Esquerdo 46; 28007 Madrid  
E-mail: emilia.cercenado@salud.madrid.org

el 27,6%, cifra similar a las obtenidas en anteriores estudios, lo que indica que la resistencia a meticilina se ha estabilizado en la última década. En general, las cepas de SARM presentaban también resistencia a ciprofloxacino y a eritromicina y, por el contrario, tanto las cepas sensibles como las resistentes a meticilina eran uniformemente sensibles, con algunas excepciones, a cotrimoxazol, rifampicina, vancomicina, linezolid y daptomicina (tabla 1). Por otra parte, el 16% de las cepas eran sensibles a la penicilina, lo que indica una mayor sensibilidad que la observada en estudios anteriores. En los últimos años, se ha producido un cambio en la epidemiología de las infecciones por SARM, de modo que ha pasado de ser un microorganismo principalmente nosocomial, a aumentar de modo importante su prevalencia en la comunidad, lo que ha sido debido a la diseminación de los clones hospitalarios en la comunidad (SARM relacionado con la atención sanitaria), pero también a la diseminación de diferentes clones comunitarios y de clones asociados al ganado. La resistencia a meticilina se debe principalmente a la presencia del gen *mecA*, que codifica una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP2a) con baja afinidad por los beta-lactámicos. El gen *mecA* está integrado en un elemento genético móvil, denominado casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*). Estos elementos genéticos son muy diversos en cuanto a su organización estructural y su contenido genético y se han clasificado en tipos y subtipos, desde el tipo I al tipo XII<sup>6,7</sup>. En general, las cepas de SARM relacionadas con la atención sanitaria portan SCC*mec* de los tipos I al IV, y las cepas de origen comunitario generalmente portan los tipos IV y VII, mientras que las asociadas al ganado portan el tipo V (aquellas asociadas a ganado porcino, clon ST398), así como el tipo XI (aquellas asociadas a ganado vacuno, clon ST130). El SCC*mecXI*, a diferencia de los demás, integra una variante del gen *mecA*, denominado gen *mecC* y aunque su prevalencia todavía es baja en el mundo, en España se han descrito cepas de SARM con el gen *mecC* responsables de infecciones graves<sup>8</sup>. Otro de los aspectos importantes de la infección por *S. aureus* es la emergencia de cepas con resistencia de alto nivel a vancomicina, que aunque son muy poco frecuentes, anulan a vancomicina como opción terapéutica. También son cada vez más frecuentes, aunque con importantes variaciones geográficas, las cepas con sensibilidad intermedia o que presentan heteroresistencia a los glucopéptidos (GISA y hGISA), aquellas tolerantes a vancomicina, y las que aunque son sensibles a vancomicina presentan unos valores de CMI superiores a 1 mg/L. En todas estas situaciones el fracaso del tratamiento con vancomicina no es infrecuente<sup>8</sup>. Las cepas GISA y hGISA se caracterizan por presentar mutaciones, inactivaciones o una expresión alterada del sistema regulador *graRS*, lo que conduce a un engrosamiento de la pared celular que previene la difusión de vancomicina y, en consecuencia, su actividad terapéutica. Las cepas frente a las que la CMI de vancomicina es elevada, aunque dentro del rango de sensibilidad, también presentan alteraciones en los sistemas reguladores de la expresión de múltiples mecanismos de virulencia (sistema *agr*). La disfunción del sistema *agr* parece estar más frecuentemente asociada a determinados clones. Vancomicina podría favorecer la expresión de determinados factores de virulencia y la formación de biopelículas que contribuirían al fracaso terapéutico. Estos fenómenos se producen tanto en cepas de *S. aureus*

sensibles como resistentes a meticilina. En el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN 2014), la incidencia de *S. aureus* sensibles a meticilina con disminución de la sensibilidad a vancomicina fue del 3,33%<sup>1</sup>.

En lo que respecta a linezolid, la resistencia es prácticamente anecdótica a nivel mundial, a pesar de que se han descrito múltiples mecanismos de resistencia frente a este antimicrobiano, incluyendo mutaciones en la subunidad 23S del ARN ribosómico, mutaciones en las proteínas ribosómicas L3, L4 y L22, y metilación ribosómica mediada por el gen *cfr*. En un estudio multicéntrico que analizó la actividad de linezolid frente a *S. aureus* en 33 países de los 5 continentes desde 2004 a 2012, la resistencia a linezolid fue inferior al 0,1%<sup>9</sup>, aunque es de destacar que se han descrito brotes de cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid en todo el mundo, y con una mayor frecuencia en Estados Unidos, España y Japón<sup>10</sup>. Del mismo modo, la existencia de cepas con sensibilidad disminuida a daptomicina es muy poco frecuente en el mundo, aunque las cepas GISA y hGISA presentan valores más elevados de CMI de daptomicina que aquellas que no tienen este mecanismo de resistencia<sup>8</sup>. En el estudio multicéntrico nacional de 2014, no se detectó ninguna cepa resistente a linezolid, pero sí dos cepas de *S. aureus* con un valor de CMI de daptomicina de 2 mg/L (tabla 1). En cuanto a la ceftarolina, es de destacar que su actividad está disminuida frente a determinados clones de *S. aureus* (ST228 y ST247) y ocasionalmente se han descrito algunas cepas frente a las cuales la CMI de ceftarolina es >32 mg/L; en todos los casos la resistencia se debe a mutaciones en la PBP2a<sup>11</sup>.

## ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVA

El protagonismo de los estafilococos coagulasa negativa (ECN) como patógenos nosocomiales es creciente, especialmente como agentes causales de bacteriemia y de infecciones asociadas a dispositivos médicos, a lo que hay que añadir su resistencia a múltiples clases de antimicrobianos. En el estudio multicéntrico realizado en 2014 y anteriormente citado<sup>5</sup>, la resistencia de los ECN a meticilina fue del 51%, observándose una disminución de esta resistencia en la última década, aunque en cualquier caso, muy superior a la observada en *S. aureus* (tabla 1). Del mismo modo, los ECN presentaron mayores tasas de resistencia a todos los antimicrobianos evaluados, con la excepción de vancomicina<sup>5</sup>. Un aspecto importante a destacar es la emergencia de cepas resistentes a linezolid. Si bien en el estudio multicéntrico mundial la resistencia de ECN a linezolid fue del 0,9%<sup>9</sup>, los datos recogidos en el estudio ENVIN en España dan una cifra del 20,9% de cepas de *Staphylococcus epidermidis* resistentes a este antimicrobiano. Sin embargo, en el estudio de prevalencia multicéntrico nacional realizado en 2014 esta resistencia fue del 2,1% y supone una disminución significativa respecto a la obtenida en el estudio previo realizado en 2010, que fue del 4,3%. Del mismo modo, la resistencia (o disminución de sensibilidad) a daptomicina en el estudio ENVIN fue del 1,6% y en el estudio de prevalencia nacional fue del 0,3% (1 cepa de *S. epidermidis*)<sup>2,5</sup>.

Antimicrobianos	Año		
	2006	2010	2014
Penicilina	89/87	89/79	84/74
Oxacilina	29/70	28/60	27,6/51
Eritromicina	32/66	24/60	28/51
Clindamicina	20/46	20/50	15/29
Gentamicina	9/44	7/36	8/36
Tobramicina	26/50	15/52	18/44
Ciprofloxacino	37/54	31/50	33/43
Rifampicina	1/7	1/9	1/6
Cotrimoxazol	1/31	0/30	0/23
Vancomicina	0/0,5	0/0	0/0
Linezolid	0,2/0,2	0/4,3	0/2,1
Daptomicina	0/0	0/0	0,35/0,3*

\*Sensibilidad disminuida a daptomicina (CMI= 2 mg/L)

## ENTEROCOCCUS SPP.

Los enterococos son importantes patógenos nosocomiales debido a la dificultad de tratamiento condicionada por su multirresistencia intrínseca, incluyendo resistencia a todas las cefalosporinas, y a la adquisición de nuevos genes de resistencia. La resistencia adquirida a  $\beta$ -lactámicos se debe a la hiperproducción o a alteraciones en la PBP5, mientras que la producción de betalactamasa es anecdótica en estos microorganismos. Mientras que la mayoría de los aislados de *Enterococcus faecium* son resistentes a ampicilina, la resistencia de *Enterococcus faecalis* a este antimicrobiano es muy poco frecuente<sup>4,12</sup>. La resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (RAN) se debe a la producción de enzimas inactivantes de estos antibióticos y anula el efecto sinérgico con agentes activos en la pared celular. En general, en los hospitales españoles, la RAN de los enterococos oscila entre el 25% y el 30%<sup>3</sup>. La resistencia adquirida a glucopéptidos se debe a la adquisición de operones de resistencia denominados *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* y *vanN*. En España, la resistencia de los enterococos a los glucopéptidos es poco frecuente y generalmente inferior al 5%, con la excepción de brotes ocasionales en determinados centros debidos a la diseminación de clones de alto riesgo<sup>3,12</sup>. En el estudio ENVIN de 2014, la resistencia de *E. faecalis* a vancomicina fue del 2,02% y no se detectó resistencia en *E. faecium*<sup>1</sup>. La resistencia a linezolid en los enterococos es anecdótica (inferior al 1%)<sup>9</sup>. Por el contrario cada vez es más frecuente la descripción de cepas de enterococo resistentes a daptomicina. En el estudio ENVIN anteriormente citado, la resistencia de *E. faecalis* y de *E. faecium* a linezolid fue del 1,47%

y del 3,33%, respectivamente, mientras que la resistencia de *E. faecalis* a daptomicina fue del 3,23% y en *E. faecium* alcanzó el 10,53%<sup>1</sup>. La gran diseminación actual de los complejos clonales de alto riesgo como el CC2 y CC9 (*E. faecalis*) y el CC17 (*E. faecium*) hace necesario realizar estudios tanto para vigilar la diseminación de genes de resistencia a antimicrobianos como para detectar estos CC de alto riesgo y predecir tendencias futuras en la adquisición de genes de resistencia<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

En definitiva, durante la última década, los microorganismos grampositivos han presentado una gran capacidad de adaptación, lo que ha llevado al desarrollo rápido de mecanismos de resistencia a los diferentes antimicrobianos, incluyendo a los de más reciente introducción en el arsenal terapéutico. A pesar de todo, actualmente, existen alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. <http://hws.vhebron.net/epine/>.
2. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS). Informe 2014. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). [hws.vhebron.net/envin-helics](http://hws.vhebron.net/envin-helics).
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. <http://www.ecdc.europa.eu>
4. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. *Med Clin (Barc)* 2010;135(Supl 3):10-15.
5. Cercenado E, Cuevas O, Vindel A, Román F, Marín M, Bouza E y Grupo Español para el Estudio de *Staphylococcus*. Situación actual de la resistencia de los estafilococos en España (2014): octavo estudio nacional de prevalencia. En: abstracts del XIX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sevilla, Mayo 2015.
6. García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Trincado P, Corredoira et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:45-50.
7. Wu Z, Li F, Liu D, Xue H, Zhao X. Novel type XII staphylococcal cassette chromosome *mec* harbouring a new cassette chromosome recombinase, CcrC2. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 12:7597-7601.
8. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: Resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:99-139.

9. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Zyvox annual appraisal of potency and spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004–12). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:582-1588.
10. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:4-11.
11. Kelley WL, Jousselin A, Barras C, Lelong E, Renzoni A. Missense mutations in PBP2A affecting ceftaroline susceptibility detected in epidemic hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonotypes ST228 and ST247 in Western Switzerland archived since 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1922-1930.
12. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(Supl 5):59-65.