



# Resistencia antibiótica: el caso de los estafilococos meticilino-resistentes

**MARÍA TERESA MATILLA PINTO**  
Clínica Veterinaria Dovet  
Badajoz

**MARÍA BRAVO SANTILLANA**  
Unidad de Patología Infecciosa. Departamento de  
Sanidad Animal. HCV. UEX

## Aspectos clínicos de las infecciones estafilocócicas

Los estafilococos son agentes oportunistas ubicuos de la piel y mucosas tanto de animales como de seres humanos. *Staphylococcus aureus* es la especie con mayor relevancia clínica debido a su implicación en infecciones nosocomiales. Además, *Staphylococcus pseudintermedius* cuenta con gran capacidad patogénica constatada recientemente en la clínica veterinaria.

La infección ocasionada por *S. aureus* resistente a la meticilina es comúnmente denominada como MRSA, en inglés, *Methicillin-Resistant S. aureus*. Las infecciones producidas por *S. aureus* resistentes a la meticilina son en la actualidad una seria amenaza para la salud pública. Asimismo,

se engloba por sus siglas MRSP a los aislados de *S. pseudintermedius* resistentes a meticilina que han emergido en el ámbito veterinario.

De manera fisiológica, la piel y mucosas constituyen la barrera de defensa mecánica que previene la penetración de un patógeno. La solución de continuidad en estas, ya sea por un traumatismo, alteración mucocutánea o por incisión quirúrgica, produce que el microorganismo pueda colonizar los tejidos blandos subyacentes. Mediante la liberación de toxinas en la piel y la multiplicación del patógeno, pueden ser neutralizados los mecanismos locales de defensa. Estos hechos les permiten diseminarse a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo, ocasionando una bacte-

riemia estafilocócica que puede conllevar al shock y fallo multiorgánico. Han sido aisladas cepas resistentes en casos de infecciones respiratorias, urinarias, dermatitis o artritis séptica.

## Desarrollo de la aparición de resistencias

Para comprender el mecanismo de acción de los antibióticos betalactámicos es necesario conocer que las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, *Penicillin Binding Protein*) cuentan con un papel fundamental en el ensamblaje de la pared celular bacteriana. La unión de los antibióticos betalactámicos a las PBP inhibe la formación de los peptidoglicanos y, por tanto, la síntesis de la pared celular bacteriana. Las cepas estafilocócicas se conforman por cuatro PBP nativas. Con la acción

del antibiótico la pared bacteriana se debilita y, por tanto, su disolución se produce fácilmente. La resistencia a la penicilina ocurre en las cepas productoras  $\beta$ -lactamasa (o penicilinas). Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que ocasionan la hidrólisis del anillo de la  $\beta$ -lactamasa, inactivando al antimicrobiano.

Las infecciones estafilocócicas, en primera instancia, fueron combatidas mediante la administración de penicilina pero, poco después de su introducción, fue publicada la aparición de la resistencia frente dicho fármaco. Por consiguiente, fueron empleados otros antibióticos como la eritromicina, tetraciclina o aminoglucósidos para el tratamiento de pacientes infectados por cepas estafilocócicas resistentes a la penicilina. No obstante, en la década de 1950, fue identificada la creación de la multiresistencia. En consecuencia, se desarrolló la meticilina, una penicilina semisintética capaz de combatir la infección hasta el año 1961, cuando fue detectada la infección MRSA en un hospital de Londres.

De la misma manera que ocurrió en la especie *S. aureus*, en los estudios iniciales de los aislados de *S. pseudintermedius* se demostraban la sensibilidad de la especie frente betalactámicos; no obstante, la resistencia a meticilina fue en creciente aparición. Actualmente, se ha determinado *S. pseudintermedius* resistente a meticilina tanto en perros y gatos, como en humanos.

Desde el punto de vista genético, el componente fundamental del mecanismo de resistencia de las especies estafilocócicas a la meticilina es la adquisición del

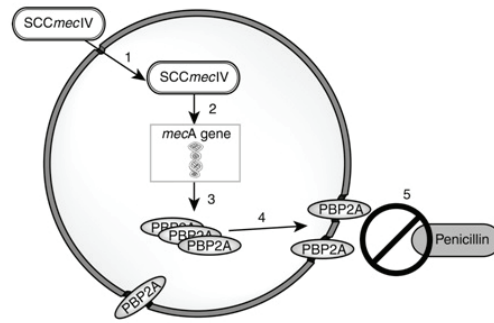


figura 1. Representación de la producción de PBP2a.

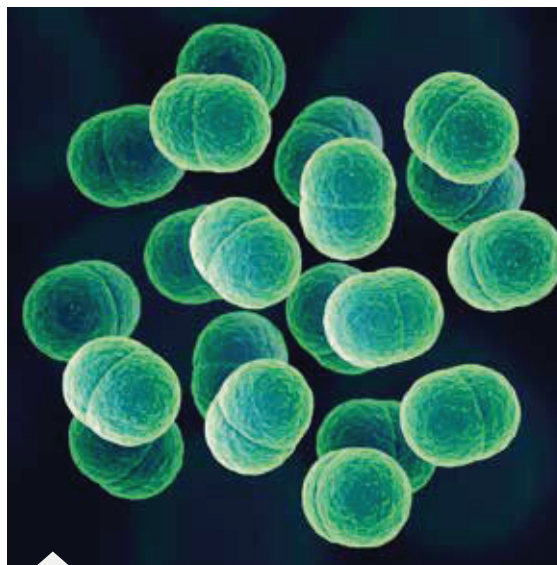
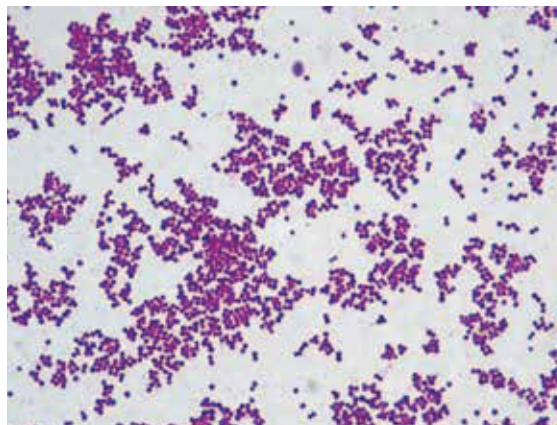
gen *mecA*. El gen *mecA* codifica la proteína fijadora de penicilina 2a (PBP2a), que actúa de manera distinta a las cuatro PBPs nativas de las cepas de estafilococos. PBP2a mantiene la integridad de la pared bacteriana durante el crecimiento y la división celular cuando las enzimas habituales son inhibidas por los antibióticos beta-lactámicos. PBP2a proporciona la adquisición de la resistencia frente a estos y frente a las penicilinas semisintéticas figura 1.

Actualmente, se encuentran disponibles alternativas farmacológicas contra estafilococos resistentes aunque la vancomicina es el tratamiento de elección en infecciones graves pese a haberse hallado casos de resistencia.

### Zoonosis y antropozoonosis

En el ámbito veterinario, los primeros aislamientos de estafilococos meticilino-resistentes se produjeron en los años 70 en leche procedente de vacas con mastitis. En el 2006, se empieza a documentar MRSP en casos clínicos de dermatología de pequeños animales constituyendo, en la actualidad, un problema emergente en la clínica veterinaria.

Debido a la localización del gen *mecA* en un elemento genético móvil fácilmente transferible, el riesgo de transmisión zoonótica de las cepas resistentes es evidente. Los animales actúan como reservorio de las cepas de *S. aureus* y *S. pseudintermedius* resistentes a la meticilina. Epidemiológicamente, por tanto, se definen los animales como una pieza clave para mantener o diseminar genes de resistencia a los humanos con los que se encuentran en contacto.

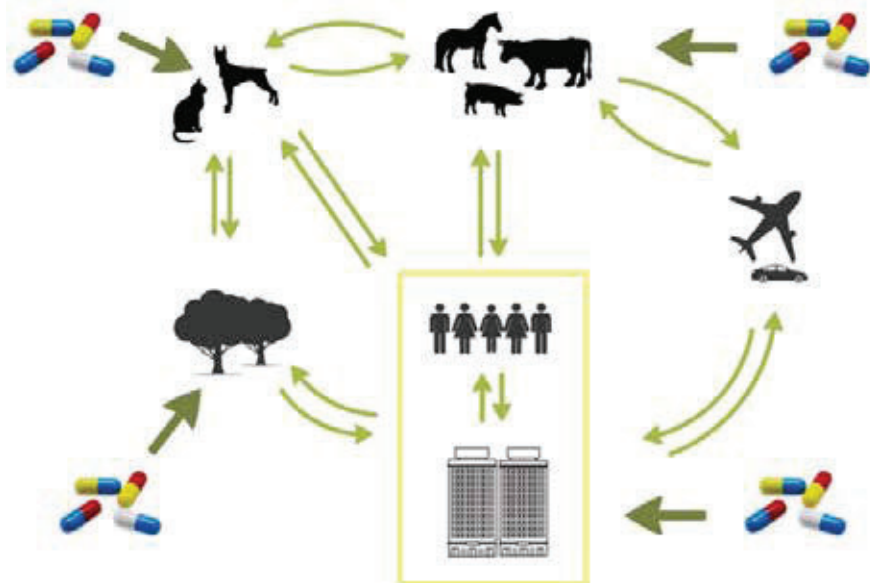


*Staphylococcus spp.* al microscopio (arriba) y al microscopio electrónico (abajo), tinción de Gram.

A la izquierda, cultivo compatible con *S. epidermidis*; a la derecha, cultivo compatible con *S. aureus* en medio Agar Manitol Salado.







**figura 2.** Rutas de diseminación de la resistencia antibiótica.



Las técnicas de tipificación actuales permiten determinar las mismas cepas en animales y en humanos por lo que, dependiendo del hospedador de origen, se evidencia la zoonosis (para el caso del contagio animal hacia persona) o antropozoonosis (en el sentido contrario).

En el ámbito profesional, debido a que los animales de producción son portadores asintomáticos de la enfermedad, esta prevalencia no supone un problema económico en las explotaciones puesto que no son necesarios tratamientos para hacer frente a la infección, no obstante, sí representa un grave problema epidemiológico. La constante exposición de los trabajadores a la infección es un factor de riesgo para que la transmisión pueda ocurrir desde los animales a las personas en contacto. Por tanto, una vez que la colonización esté presente en dichos trabajadores, estos pueden contagiar la infección a las demás personas -o animales- con las que se produzca una interacción [figura 2](#).

En el ámbito doméstico, los perros son considerados un importante reservorio tanto para *S. aureus* como para *S. pseudintermedius*. Se han hallado cepas en perros que tradicionalmente se asociaban a humanos y animales de producción por lo que esto sugiere la capacidad de los perros para ser portadores de las cepas presentes en hogares en los que cohabitan con humanos.

### Repercusión de la administración masiva de antibióticos

El intercambio genético interespecífico de los mecanismos de resistencia ocasiona la diseminación de la infección hacia múltiples reservorios. La colonización de un individuo por un patógeno resistente a ciertos antibióticos dificulta arduamente la terapéutica efectiva. De esta manera, la administración de un antibiótico incorrecto o de una terapia más prolongada, supone una importante carga económica y perjudica la posibilidad de erradicación de la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) está trabajando junto con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) para promover prácticas que permitan evitar la aparición y propagación de resistencias a los agentes antibacterianos. La medida de actuación lógica para luchar contra la aparición de resistencias es la preinscripción de antibióticos únicamente en casos necesarios y la dispensación de los adecuados según la etiología de la infección.