

---

María Bravo Santillana

## **Resistencias antimicrobianas**

A propósito de una investigación sobre la  
prevalencia en trabajadores de la Universidad  
de Extremadura



Cáceres  
2024

© La autora

© 1ª edición Universidad de Extremadura, 2019.

© 2ª edición digital: Universidad de Extremadura, 2024



Esta obra ha sido galardonada con el **Primer Premio Ópera Prima 2017** del Servicio de Publicaciones de la UEX

Edita:

Universidad de Extremadura. Servicio de Publicaciones  
C/ Caldereros, 2 - Planta 3ª. 10071 Cáceres (España).  
Tel. 927 257 041  
Fax 927 257 046

E-mail: [publicac@unex.es](mailto:publicac@unex.es)  
<http://www.unex.es/publicaciones>

E-I.S.B.N.: 978-84-9127-274-8 (edición digital)  
I.S.S.N.: 1135-5865

Impreso en España - *Printed in Spain*

Maquetación e impresión: Control P. 927 233 223. [estudio@control-p.eu](mailto:estudio@control-p.eu)

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

# ÍNDICE

---

PRÓLOGO .....	11
I. INTRODUCCIÓN: CONCEPTO E IMPORTANCIA DE LAS RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS. LA RESISTENCIA A METICILINA EN EL GÉNERO <i>STAPHYLOCOCCUS</i> . ....	13
1. Introducción .....	15
2. Historia y origen del descubrimiento de los antibióticos .....	17
3. Concepto y tipos de resistencia antimicrobiana .....	21
4. Impacto y repercusión de las resistencias .....	23
5. Las resistencias en el género <i>Staphylococcus</i> : el caso concreto de la resistencia a meticilina. ....	27
5.1. <i>Descripción etiológica del género Staphylococcus</i> . ....	27
5.2. <i>Aparición las primeras resistencias: desarrollo de las betalactamasas (gen blaZ)</i> . ....	28
5.3. <i>Introducción de los betalactámicos semisintéticos (meticilina) y desarrollo de la resistencia (gen mecA)</i> .....	29
5.4. <i>Epidemiología humana de las cepas resistentes a meticilina</i> .....	30
5.5. <i>La resistencia a meticilina en España</i> . ....	31
5.6. <i>Epidemiología animal de las cepas resistentes a meticilina</i> .....	32
5.7. <i>Potencial zoonótico de las cepas resistentes a meticilina</i> .....	33
6. Bibliografía .....	35

II. NUESTRA INVESTIGACIÓN EN LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA: PREVALENCIA DE CEPAS PORTADORAS DE LA RESISTENCIA A METICILINA EN TRABAJADORES DE LA UEX.	39
1. Introducción y objetivos	41
2. Metodología	43
2.1. Selección de los grupos sujetos a estudio	43
2.2. Cálculo del tamaño muestral.	43
2.3. Obtención de las muestras y recogida de datos.	44
2.4. Siembra de las muestras en medios de cultivo	45
2.5. Aislamiento y selección de los cultivos.	45
2.6. Confirmación molecular y detección del gen <i>mecA</i> .	46
2.7. Identificación de la especie de <i>Staphylococcus</i>	48
2.8. Determinación fenotípica de la sensibilidad a meticilina: antibiograma.	50
2.9. Conservación de las cepas puras.	51
2.10. Estudio estadístico	51
3. Resultados	53
3.1. Análisis descriptivo de la población	53
3.2. Resultado de la PCR y estudio estadístico del gen <i>mecA</i> en relación con el resto de variables.	58
3.3. Resultado de la PCR de identificación de especies y del estudio de la sensibilidad antimicrobiana	61
4. Discusión	63
5. Conclusiones del estudio y líneas futuras	67
6. Bibliografía	69
III MEDIDAS DE LUCHA: FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA PROPAGACIÓN DE LAS RESISTENCIAS. ESTRATEGIA MUNDIAL DE LA OMS PARA CONTENER LAS RESISTENCIAS...	73
1. Introducción	75
2. Factores que contribuyen al desarrollo y diseminación de resistencias	77
3. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos: resumen de las intervenciones recomendadas	81
3.1. Los pacientes y la comunidad en general.	81
3.2. Las personas que prescriben y dispensan antimicrobianos.	82

3.3. <i>Hospitales</i> . . . . .	83
3.4. <i>Administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.</i> . . . . .	85
3.5. <i>Gobiernos nacionales y sistemas de salud</i> . . . . .	86
3.6. <i>Desarrollo de medicamentos y vacunas.</i> . . . . .	88
3.7. <i>Promoción de los medicamentos.</i> . . . . .	89
3.8. <i>Aspectos internacionales de la contención de la resistencia a los antimicrobianos.</i> . . . . .	90
4. Bibliografía . . . . .	91
AGRADECIMIENTOS . . . . .	93



## PRÓLOGO

---

Las primeras resistencias que desarrollaron las bacterias frente a los antibióticos fueron consideradas un hallazgo puntual, una curiosidad científica que en un primer momento se pensó que se quedarían para siempre dentro de los laboratorios.

Desgraciadamente, no pasaron muchos años hasta que se descubrió que lo que teníamos enfrente no era un hecho aislado, en la actualidad la resistencia a los antibióticos es una de las mayores preocupaciones en materia de salud a nivel mundial, puesto que suponen una seria amenaza para la salud pública. Así lo refleja la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) celebrada en 2016, puesto que esta ha sido la cuarta vez en su historia que se reúnen para tratar un tema relacionado con la salud.

La resistencia a los antibióticos provoca la muerte de varios centenares de miles de personas al año en todo el mundo, y los últimos datos sugieren que en el año 2050 podría llegar a ser la primera causa de muerte, superando al cáncer, y costando la vida a 10 millones de personas al año. Buena parte de estas resistencias están debidas al mal uso que hacemos de los antimicrobianos, por lo que, lejos de ser un problema alejado de la sociedad, son precisamente las personas las que tienen el poder de solucionarlo y enfrentarse a este gran problema.

Estas alarmantes cifras y muchos otros datos nos empujan a los científicos a salir de los laboratorios como en su día hicieron las bacterias resistentes, a mostrar nuestras investigaciones, exponer nuestros resultados y proponer soluciones, empleando para ello un lenguaje más adecuado que sea accesible a toda la sociedad, en manos de la cual recae la mayor parte de la lucha.

Para ello, esta monografía pretende acercar a las personas a un tema latente en la actualidad, con el objetivo de concienciar a toda la población sobre el problema de las resistencias y proponer algunas pautas a seguir con el objetivo de frenar la diseminación de las mismas.

La investigación que aquí se expone ha sido realizada en la Universidad de Extremadura, y los datos que se muestra pertenecen a los propios trabajadores de la Universidad. Los resultados de nuestro estudio nos confirman que los altos porcentajes de resistencias encontrados en la población no deben ser tratados como un tema aislado, y todas las personas debemos trabajar y luchar por hacer frente a este grave problema de repercusión mundial.

## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN:

CONCEPTO E IMPORTANCIA DE LAS RESISTENCIAS  
A LOS ANTIBIÓTICOS. LA RESISTENCIA A  
METICILINA EN EL GÉNERO *STAPHYLOCOCCUS*



# 1 INTRODUCCIÓN

---

Este primer capítulo desarrolla una profunda revisión bibliográfica sobre los aspectos principales del contexto sobre el que se asienta el estudio de investigación realizado. En él se resumen las investigaciones científicas más relevantes y los últimos datos que están publicados en esta materia, que serán analizados y discutidos con posterioridad.

Por tanto, se comenzará describiendo conceptos que, aunque *a priori* puedan parecer demasiado obvios, se consideran fundamentales porque constituyen la base para comprender los aspectos más técnicos del estudio. Por ejemplo, se realiza una breve reseña sobre el origen de los antibióticos, se aclara el concepto de resistencias a los mismos y se analiza la repercusión que tienen sobre la población en general.

Una vez aclaradas las nociones básicas, se intentarán introducir, de la forma más directa y somera posible, algunos conceptos más técnicos que son necesarios para entender el alcance del tema en cuestión. En este sentido, se detallarán los aspectos clave en el desarrollo de resistencias en el género bacteriano *Staphylococcus* y la justificación de la elección de la resistencia a meticilina en el estudio de investigación, así como la población diana escogida.

Los objetivos de este capítulo son, por tanto, exponer la justificación del trabajo realizado y proporcionar una base científica al lector que le permita comprender todos los aspectos del mismo.



## HISTORIA Y ORIGEN DEL DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTIBIÓTICOS

---

El término “antibiótico” (del griego, anti: contra, bios: vida) fue descrito por primera vez en 1941 por el microbiólogo estadounidense Selman Waksman, descubridor de la estreptomicina, para referirse a las sustancias con propiedades antibacterianas (Waksman 1956). En la actualidad este término designa a aquellas sustancias químicas producidas por un ser vivo que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de las bacterias (bacteriostáticos) o causar su muerte (bactericidas). El término “antimicrobiano” es más general e incluye también a aquellas sustancias fabricadas por síntesis, si bien el uso de la palabra “antibiótico” se utiliza popularmente en ambos casos y será utilizado indistintamente a lo largo de todo el trabajo.

Desde la antigüedad el ser humano ha utilizado compuestos orgánicos provenientes de extractos de plantas, hongos e incluso de la tierra para el tratamiento de enfermedades infecciosas (Belloso 2009, Gould 2016), aunque el primer antimicrobiano como tal, llamado “salvarsán”, descubierto por Paul Ehrlich, no fue utilizado hasta 1909 para el tratamiento de la sífilis (Gould 2016). Previamente, durante el siglo XIX, el brillante científico francés Louis Pasteur descubrió que algunas bacterias podían destruir la bacteria causante del ántrax, y el bacteriólogo Rudolf von Emmerich en 1889, en colaboración con otros colegas, aisló un pigmento producido por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* que podría combatir bacterias patógenas tales como las causantes del carbunco, la peste o la fiebre tifoidea, pero no tuvo aplicación médica debido a su elevada toxicidad (Belloso 2009).

El gran avance en el desarrollo de los antibióticos llegó de casualidad en el siglo XX, un hallazgo descubierto mediante serendipia. En 1928 bacteriólogo británico Alexander Fleming, al volver de vacaciones, encontró que una de sus

placas en que cultivaba *Staphylococcus aureus* se encontraba contaminada con el hongo *Penicillium notatum* que inhibía el crecimiento de la bacteria. Fleming consiguió aislar la sustancia liberada por el hongo, a la que llamó “penicilina”, pero no consiguió atribuirle ninguna utilidad práctica debido a que fue incapaz de mantenerla en el organismo tras su inyección (Fleming 1929). Casi dos décadas más tarde, en plena Guerra Mundial, con la colaboración del médico australiano Howard Walter Florey y el bioquímico alemán Ernst Boris Chain, se hizo patente el valor terapéutico de la penicilina para el tratamiento de infecciones graves producidas por *S. aureus* (Gould 2016). Este descubrimiento fue el artífice de la concesión del premio Nobel a estos dos investigadores y el comienzo en el desarrollo de una de las grandes revoluciones en la medicina moderna: la utilización terapéutica de los antibióticos.

Poco después de la introducción de la penicilina como tratamiento, Selman Walsman realizó otro gran hallazgo: la estreptomicina, producida por *Streptomyces griseus*, un hongo presente en el suelo, que era eficaz en el tratamiento de determinadas enfermedades hasta entonces incurables, tales como la tuberculosis, determinadas infecciones urinarias y la tularemia (Belloso 2009). Durante los años sucesivos se realizaron estudios con bacterias obtenidas en muestras de suelo que tenían la capacidad de producir sustancias antibióticas, al igual que la estreptomicina, y, paralelamente, se fueron desarrollando sustancias sintéticas con la misma función. De hecho, la mayoría de los antibióticos que se conocen actualmente fueron descubiertos y/o introducidos durante este periodo de tiempo (Tabla 1).

Paralelamente a lo que ocurría en medicina humana, en medicina veterinaria también se fueron introduciendo los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En los años 40 se descubrió además la alimentación de las aves con productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens*, productor de clortetraciclina, mejoraba el desarrollo de las mismas con respecto a las que tenían una alimentación tradicional (Bezoen et al. 1999). Fue entonces cuando se atribuyó a determinados antibióticos la propiedad de actuar como promotores del crecimiento en animales de abasto. Esta circunstancia tiene gran relevancia hoy en día, como se explicará en apartados posteriores.

Cabe destacar que en 2015 fue hallado un nuevo antibiótico, el primero después de casi 30 años (Ling et al. 2015), dato que nos da información acerca de la crítica situación de los últimos años en el desarrollo de nuevos antibióticos.

Es evidente que el descubrimiento de los antibióticos marcó un antes y un después en el tratamiento de enfermedades que hasta entonces eran fatales (Gould 2016). Hacia finales del siglo XX se produjo un notable aumento de la esperanza de vida (Figura 1) y una disminución en la mortalidad debido al desarrollo de los antibióticos, unido además a la mayor disponibilidad de agua potable y a la implantación de medidas de higiene (Belloso 2009).

**TABLA 1.** RESUMEN CRONOLÓGICO DEL DESCUBRIMIENTO E INTRODUCCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS (ADAPTADO DE BELLOSO 2009)

<b>Año</b>	<b>Evento</b>
1929	Descubrimiento de la penicilina.
1932	Descubrimiento del prontosil. Identificación de las sulfonamidas.
1939	Descubrimiento de la gramicidina.
1942	Introducción de la penicilina.
1943	Descubrimiento de la estreptomicina (aminoglucósidos) y de la bacitracina.
1945	Descubrimiento de las cefalosporinas.
1947	Descubrimiento del cloranfenicol.
1948	Descubrimiento de la clortetraciclina.
1952	Descubrimiento de la eritromicina.
1956	Descubrimiento de la vancomicina.
1957	Descubrimiento de la rifampicina.
1959	Introducción de los nitroimidazoles.
1960	Síntesis e introducción de la meticilina.
1961	Introducción de la ampicilina.
1962	Introducción del ácido nalidíxico.
1963	Descubrimiento de la gentamicina.
1964	Introducción de las cefalosporinas
1970	Introducción de la trimetoprima
1972	Introducción de la minociclina
1980	Introducción de la norfloxacina (fluoroquinolonas)
1987	Descubrimiento de la daptomicina
1993	Introducción de la azitromicina y claritromicina
2000	Introducción del linezolid (oxazolidinonas)
2003	Introducción de la daptomicina (lipopéptidos)
2015	Descubrimiento de la teixobactina



Figura 1. Expectativa de vida en 1900 (izq) y en 1990 (dcha). Fuente: Beloso 2009

El empleo generalizado de antibióticos ocasionó que enfermedades infecciosas producidas por bacterias, como la gonorrea, la sífilis, el tétanos, el cólera o la tuberculosis, dejaran de ser la primera causa de muerte en el mundo. De igual forma, la utilización profiláctica de antibióticos en cirugía ha reducido enormemente el riesgo de muerte por infección generalizada en los pacientes sometidos a procesos quirúrgicos y ha disminuido la mortalidad perinatal de niños y madres en fase puerperal (Chirico 2009).

## CONCEPTO Y TIPOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

---

El objetivo de la terapia antibiótica es eliminar el agente infeccioso del organismo mediante la administración de una cantidad óptima del agente antimicrobiano que supere y mantenga durante un tiempo adecuado una concentración mínima que sea capaz de inhibir al microorganismo patógeno en el lugar de la infección (Russi 2008).

La resistencia de un microorganismo a un antibiótico al que originalmente era sensible ocasiona que los tratamientos convencionales se vuelvan ineficaces, por lo que las infecciones persisten, incrementando por tanto el riesgo de propagación de los agentes infecciosos. A este concepto se le conoce con el nombre de “resistencia antimicrobiana” (OMS 2015).

La resistencia a los antimicrobianos no es más que un fenómeno de selección natural, en el que las bacterias han desarrollado complejos mecanismos que les permiten sobrevivir ante lo que ellas consideran una amenaza para su supervivencia: los antibióticos. De esta manera, cuando se administra un tratamiento frente a una enfermedad infecciosa, aquellas bacterias que tengan la capacidad de resistir al mismo serán las que se reproducirán, y estos mecanismos que les confieren esta importantísima característica de supervivencia, en su mayoría genéticos, serán los que se transmitan a la descendencia. Estaremos seleccionando así de forma natural bacterias resistentes a los antibióticos.

Es importante destacar que la resistencia a los antimicrobianos puede ser natural, cuando es intrínseca a la propia bacteria y depende, por tanto, del mecanismo de acción del agente antimicrobiano o de las propiedades de la bacteria en concreto. Por ejemplo, los antibióticos betalactámicos como la penicilina, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la formación de la

pared bacteriana, no son efectivos frente a *Mycoplasma* porque este tipo de bacterias carecen de esta estructura. La resistencia que es realmente importante es la adquirida, en la que se ha producido una modificación del genoma de la bacteria, bien por mutación o por mecanismos de transferencia genética entre bacterias (mediada por plásmidos, transposones e integrones), mucho más relevante desde el punto de vista clínico.

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia adquiridos se pueden agrupar en tres categorías fundamentalmente, que se detallan a continuación (Munita 2016):

- Inactivación enzimática, en la cual, como su propio nombre indica, la bacteria produce enzimas que son capaces de inactivar el antibiótico. Un ejemplo muy ilustrativo de este tipo de inactivación es la producida por las betalactamasas, que además es parte del tema que nos ocupa y será detallado más adelante.
- Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana e imposibilitan, por tanto, su mecanismo de acción. Las bacterias pueden impedir que el antibiótico penetre a través de la pared bacteriana a través de unas proteínas denominadas porinas situadas en su pared, o bien provocar su salida mediante un mecanismo de expulsión activa, impidiendo de esta manera que el antibiótico se acumule en cantidad suficiente en el sitio de acción.
- Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Un ejemplo de ello lo tenemos en la alteración de las enzimas PBP (proteínas fijadoras de penicilina). Estas proteínas son necesarias para la formación de la pared celular bacteriana y su alteración proporciona resistencia a los betalactámicos, mecanismo que será descrito más adelante.

Es importante destacar que una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a diferentes antibióticos y un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas. Además, algunos mecanismos confieren resistencia para distintos tipos de antibióticos, generalmente si pertenecen a la misma familia (por ejemplo las betalactamasas confieren resistencia a todos los antibióticos de la familia de los betalactámicos). Esto se denomina “**resistencia cruzada**” y es de gran relevancia terapéutica.

## IMPACTO Y REPERCUSIÓN DE LAS RESISTENCIAS

---

En septiembre de 2016 la Asamblea General de las Naciones Unidas acogió una Reunión de Alto Nivel en Nueva York con el objetivo de firmar un acuerdo global para hacer frente a la resistencia a los antibióticos. Es la cuarta vez en su historia que la Organización de las Naciones Unidas (ONU) discute en su Asamblea General un tema relacionado con la salud, siendo los anteriores el VIH o SIDA, las enfermedades no transmisibles y el ébola. Esta cuestión es un reflejo de la preocupación a nivel mundial que genera el problema de las resistencias a los antibióticos.

Los datos que arrojan los últimos estudios publicados hasta la fecha nos dan una idea de la situación alarmante a la que nos estamos acercando. En la actualidad se estima que unas 700.000 personas mueren al año por infecciones producidas por microorganismos resistentes y, según un estudio (O'Neill 2014), la tendencia presente es que en el año 2050 esta cifra pueda llegar a cobrarse la vida de 10 millones de personas al año en todo el mundo, superando la primera causa de muerte actual que es el cáncer, con 8 millones de personas al año (Figura 2).

Es evidente que una de las graves repercusiones que puede tener este problema es que, si no se consiguen lograr medios para evitar la propagación de las resistencias, en unas décadas podríamos volver a la era anterior al descubrimiento e introducción de los antibióticos, en la que la primera causa de muerte mundial vuelvan a ser las enfermedades infecciosas. Añadido a esto, con el crecimiento del comercio mundial y el aumento de los viajes internacionales, los microorganismos resistentes podrían propagarse de forma más efectiva y mucho más rápidamente por todo el mundo (OMS 2001). Muchos de los avances médicos que se consolidaron en el siglo pasado están empezando

a suponer un gran desafío para la salud mundial, desde las cirugías de menor complejidad a las de mayor, como los trasplantes. Sin antibióticos, todas las intervenciones quirúrgicas pueden llegar a ser de alto riesgo, incrementando la probabilidad de infección generalizada, o septicemia.

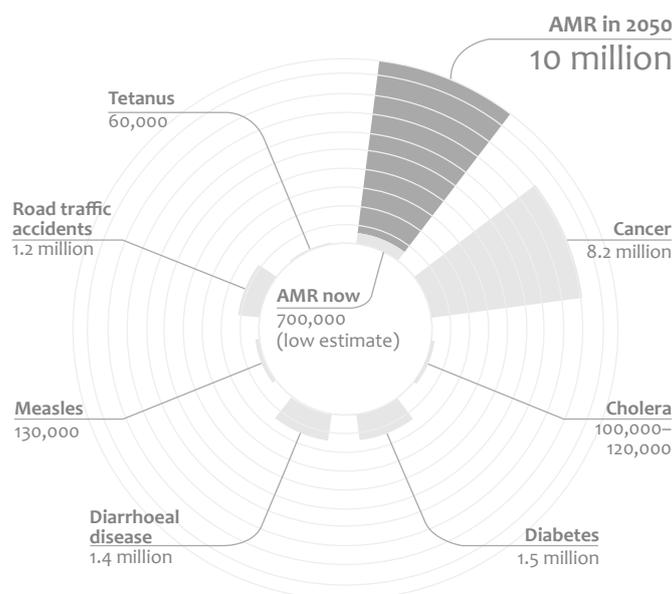


Figura 2. Primeras causas de muerte en el año 2050 (O'Neill 2014).

Nota: "AMR" son las siglas en inglés para la resistencia a los antibióticos

Aunque es difícil calcular cuantitativamente el impacto total de las resistencias antimicrobianas en la salud, hay datos de reciente publicación (OMS 2001) que señalan que tanto la morbilidad como la mortalidad aumentan cuando se retrasa la administración de tratamientos eficaces para las infecciones causadas por agentes patógenos resistentes. La prolongación de las enfermedades y la hospitalización de los pacientes con infecciones resistentes, sumados a otros procedimientos y medicamentos que podría ser necesario administrar, conllevan también importantes repercusiones económicas. Se estima que el coste anual puede suponer 1.500 millones de euros al año (O'Neill 2014).

Según un informe de 2015 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), España es el país con mayores porcentajes de resistencias a antibióticos (50%), seguido de Francia y Estados Unidos (42%), Grecia y Portugal (30%). En cuanto al consumo total de antibióticos por cada 1.000 personas al día, España es el segundo país con mayor consumo per cápita, solo superado por Francia.

En este mismo informe se publicaron también datos que correlacionan los países con un consumo más elevado de antibióticos con los mayores porcentajes de resistencias (Figura 3).

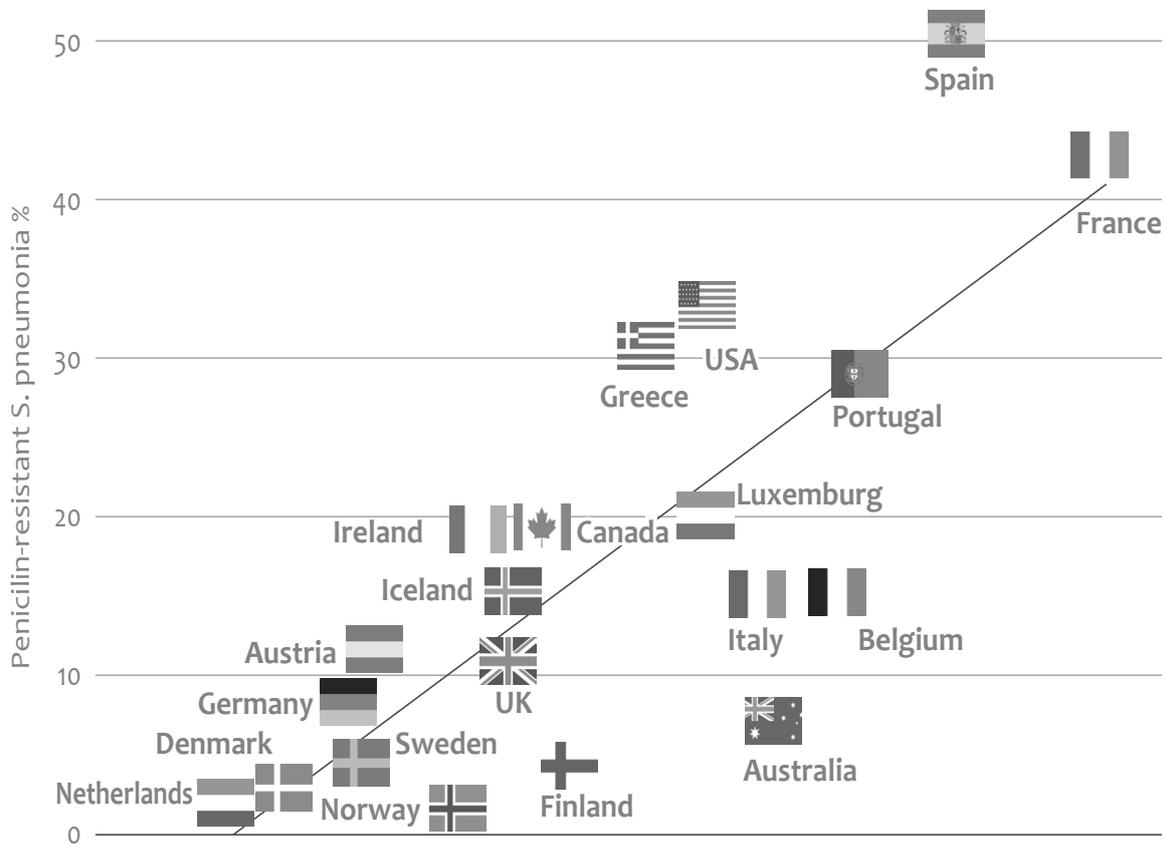


Figura 3. Asociación entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias. Fuente: OCDE



## LAS RESISTENCIAS EN EL GÉNERO *STAPHYLOCOCCUS*: EL CASO CONCRETO DE LA RESISTENCIA A METICILINA

---

### 5.1. DESCRIPCIÓN ETIOLÓGICA DEL GÉNERO *STAPHYLOCOCCUS*

El género *Staphylococcus*, del griego *staphylé*, racimo, y *coccus*, grano, baya o uva, comprende a un total de 36 especies de bacterias esféricas Gram positivas, inmóviles y no esporuladas, que reciben su nombre por presentarse microscópicamente asociadas en grupos de varios cocos, de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$  de diámetro, dando una imagen que se asemeja a un racimo de uvas. También pueden presentarse aisladas de forma simple, en parejas, en tétradas o formando cadenas cortas de tres o cuatro células (Götz, Bannerman et al. 2006).

Las especies predominantes en los animales pueden actuar de forma individual o asociadas y entre las más importantes destacan la ya citada *S. aureus* (Figura 4) y *S. epidermidis*, más prevalentes y muy estudiados en medicina humana;

el grupo *S. intermedius* (que comprende *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* y *S. delphini* (Bond y Loeffler 2012)) aislado con gran frecuencia en animales de compañía; *S. hyicus*, *S. chromogenes* y *S. equorum* predominantes en ungulados domésticos como

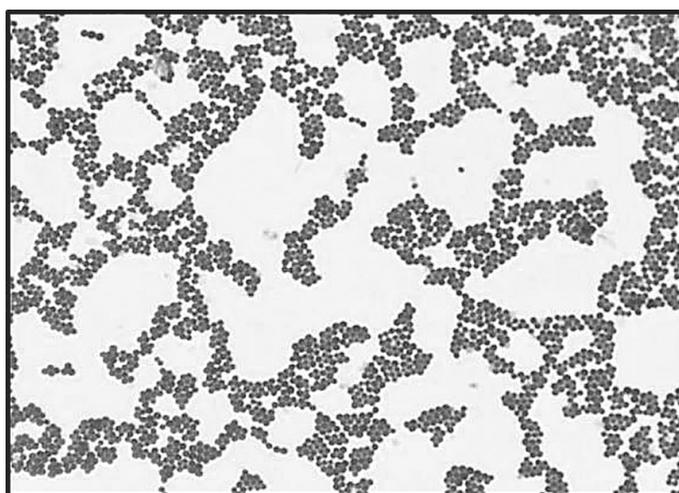


Figura 4. *Staphylococcus aureus*

cerdos, vacas y caballos, *S. lentus* en pequeños rumiantes; *S. felis* en gatos y *S. schleiferi* en infecciones auditivas de animales domésticos (Götz, Bannerman et al. 2006).

Las especies del género *Staphylococcus* se encuentran ampliamente distribuidas por la naturaleza y ocupan una gran variedad de nichos ecológicos. Como resultado de esta ubicuidad, constituyen uno de los principales grupos de bacterias que forman parte de microbiota normal de la piel y las membranas mucosas de mamíferos y pájaros (Götz, Bannerman et al. 2006). Muchas de las especies están implicadas en una gran variedad de enfermedades en los animales, como las especies coagulasa-positivas *S. aureus*, *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* y *S. hyicus*.

## 5.2. APARICIÓN LAS PRIMERAS RESISTENCIAS: DESARROLLO DE LAS BETALACTAMASAS (GEN *BLAZ*)

Históricamente, las infecciones producidas por las especies del género *Staphylococcus* fueron de las primeras en las que se ensayó la terapia antibiótica. Esta circunstancia favoreció que, poco tiempo después de la introducción de los antibióticos, apareciesen las primeras resistencias y que en la actualidad éste sea uno de los géneros que más resistencias presenta (Umber y Bender 2009).

En 1944, poco tiempo después de la introducción de la penicilina, se empezaron a detectar ya las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a los betalactámicos, familia de antibióticos a la cual pertenece (Kernodle 2000; Winston y Chambers 2009). Al introducirse la penicilina, más del 94% de los aislamientos de *Staphylococcus* eran sensibles y, por tanto, susceptibles al tratamiento, mientras que, pocos años después, en 1950, más de la mitad presentaban algún tipo de resistencia a este grupo de antibióticos. Finalmente, en 1960, se produjeron brotes en los hospitales de cepas virulentas multirresistentes, en los que el 80% de los estafilococos aislados eran resistentes a la penicilina (Livermore 2000; Becerra, Plascencia et al. 2009).

El mecanismo de acción de los betalactámicos se relaciona con la semejanza de sus moléculas a los enzimas encargados del entrecruzamiento de los peptidoglucanos (PBP), que es la etapa final de la síntesis de la pared bacteriana. Las penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos se unen a

las enzimas formando un complejo estable que bloqueando su actividad y dificultando el entrecruzamiento de los peptidoglucanos bacterianos. Esto impide, por tanto, la formación y reparación de la pared bacteriana.

La primera resistencia documentada en los *Staphylococcus* se relaciona con la producción de unas enzimas conocidas como betalactamasas, codificadas en el gen *blaZ*, sintetizadas por aproximadamente el 90 % de los aislados de *S. aureus*. (Kernodle 2000; Winston y Chambers 2009). Las betalactamasas catalizan la inactivación de la penicilina, cefalosporinas y de otros antibióticos del grupo mediante su unión covalente al anillo betalactámico (Becerra, Plascencia et al. 2009).

### 5.3. INTRODUCCIÓN DE LOS BETALACTÁMICOS SEMISINTÉTICOS (METICILINA) Y DESARROLLO DE LA RESISTENCIA (GEN MECA)

Los betalactámicos semisintéticos resistentes a las betalactamasas, tales como la meticilina y la oxacilina, se desarrollaron en 1959 para tratar las infecciones causadas por las cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina. Dos años después de su introducción, en 1961, ya aparecieron en el Reino Unido las primeras cepas resistentes a este tipo de antibióticos, extendiéndose esta característica rápidamente a otros países como Japón, Australia y EEUU (Boyce, Cookson et al. 2005; Winston y Chambers 2009). Las infecciones producidas por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés: *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) son en la actualidad una de las principales causas de infecciones nosocomiales, que son aquellas que se producen dentro de los hospitales (HA-MRSA, por sus siglas en inglés *Hospital Acquired- MRSA*) y constituyen una seria amenaza para la salud pública (Crossley 2010; Palavecino 2014). Además, recientemente han sido aisladas también este tipo de cepas en el ámbito extrahospitalario (CA-MRSA, *Community Acquired-MRSA*) (Palavecino 2014).

La resistencia a la meticilina se relaciona con diversos mecanismos intrínsecos, tales como la degradación antibiótica por las betalactamasas y alteración de las PBPs descritas anteriormente (Kernodle 2000).

Todas las cepas de *S. aureus* producen cuatro tipos de PBP (nombradas del 1 al 4), mientras que las cepas resistentes a la meticilina producen además de

las anteriores otra más denominada PBP2a o PBP2', codificada en el gen *mecA* (Chambers 1997; Zhang, Hao et al. 2011; Ito, Tsubakishita et al. 2013). Las PBPs 1, 2 y 3 presentan una gran afinidad por la mayoría de los betalactámicos y son esenciales para el crecimiento de la bacteria y la supervivencia de las cepas susceptibles, por lo que su unión a los betalactámicos es letal. En las células resistentes a meticilina la PBP2a presenta menor afinidad y puede sustituir las funciones esenciales de las PBPs de alta afinidad a concentraciones de antibióticos que de otro modo serían letales para la bacteria (Chambers 1997).

La resistencia intrínseca a la meticilina y a otros betalactámicos está relacionada con la presencia del gen *mecA*, anteriormente nombrado, que se encuentra situado en un elemento genético móvil, el SCC*mec* (Figura 5) [casete cromosómico de *Staphylococcus*, de 50 kb de ácido desoxirribonucleico (ADN)], fácilmente transferible entre especies y presente exclusivamente en las cepas resistentes (Zhang, Hao et al. 2011; Ito, Kuwahara-Arai et al. 2014).

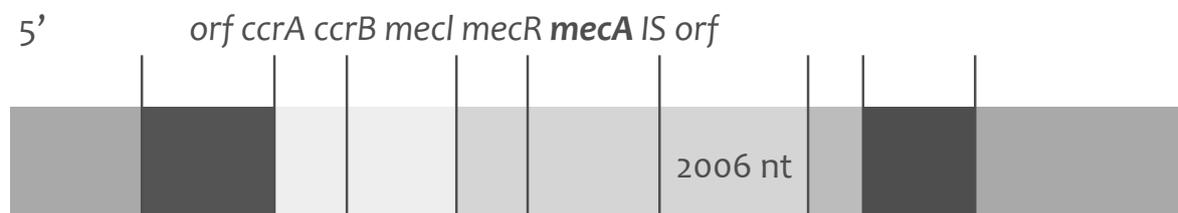


Figura 5. SCC*mec* con sus componentes: marcos abierto de lectura (*orf*), genes de recombinación (*ccrA* y *ccrB*), genes reguladores (*mecI*, *mecR*), gen de resistencia a meticilina (*mecA*) y secuencia de inserción (*IS*)

#### 5.4. EPIDEMIOLOGÍA HUMANA DE LAS CEPAS RESISTENTES A METICILINA

En humanos, el nicho ecológico de *S. aureus* son las fosas nasales y, menos frecuentemente, la garganta, las axilas, el periné y las ingles. Las especies de estafilococos son comensales habituales de la piel y mucosas y su transmisión se produce a través de las manos y otros fómites asociada frecuentemente a malas prácticas higiénicas (Leonard y Markey 2008; Cohn y Middleto 2010).

Debido a que tradicionalmente se ha considerado el MRSA como causante de infecciones nosocomiales, los factores de riesgo incluyen