

Staphylococcus aureus resistente a meticilina: una emergencia sanitaria en medicina humana y una alerta para la ciencia veterinaria

Toribio, M.S.^{1, 2}; Fernández, J.G.¹

Resumen: La resistencia de los diferentes patógenos a los antimicrobianos, es una complicación presente en la práctica de la clínica en medicina humana y veterinaria. Se considera especialmente la incidencia del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en animales y su transmisión a otros hospedadores por presentarse como una problemática emergente en la última década. La capacidad de *Staphylococcus aureus* para desarrollar mecanismos de resistencia hace necesario el conocimiento de su epidemiología como una contribución al establecimiento de medidas racionales de prevención y control. En este artículo se describen las bases de la resistencia a los antibióticos betalactámicos, la incidencia en el hombre de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales y en la comunidad y las posibles opciones terapéuticas.

Palabras claves: resistencia bacteriana, SARM, animales, seres humanos.

Staphylococcus aureus resistant to methicillin: a public health emergency in human medicine and a veterinary science alert

Abstract: The resistance of different pathogens to antimicrobials is a complication present in clinical practice in human and veterinary medicine. The incidence of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin in animals and its transmission to other hosts is especially considered because it has been present as a growing problem in the last decade. The ability of *Staphylococcus aureus* to develop resistance mechanisms makes necessary to know its epidemiology as a contribution to establish reasonable measures of prevention and control. The knowledge of the bases of resistance to beta-lactam antibiotics, the incidence in man of infections caused by *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin in hospitals and in the community, and the possible therapeutic options are described in this article.

Keywords: antimicrobial resistance, MRSA, animals, human beings

Introducción

Las penicilinas son un grupo de antimicrobianos que surgen en la década del 30 a partir del descubrimiento de Fleming, que conjuntamente con la introducción de las sulfamidas dio origen a la era de los antibióticos. Este descubrimiento fue un hito ya que prometía terminar con las infecciones, pero tiempo después se comprendió que la lucha contra las bacterias no

* Recibido: 00/00/2013. Aceptado: 00/00/2013.

1 Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Pampa. calle 5 y 116. (6360) General Pico. La Pampa.

2 Email Martín Toribio: mstoribiomartin@gmail.com

había concluido. La resistencia de los diferentes patógenos a uno o varios antimicrobianos son parte del escenario infeccioso actual y en particular *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), es una problemática presente en medicina humana y parece ser un problema emergente en veterinaria.

\ Mecanismo de acción de los betalactámicos \ y los modos de resistencia bacterianos

Del grupo de los betalactámicos, las penicilinas son los antimicrobianos de uso más frecuente y las primeras disponibles, luego surgieron las cefalosporinas, siendo uno de los grupos de antimicrobianos más numerosos que se siguen sintetizando en la actualidad. Los betalactámicos presentan una toxicidad selectiva ya que actúan sobre la pared, estructura macromolecular rígida privativa de las bacterias, que le permite a las mismas soportar la presión ejercida por el medio. El componente principal de la pared es el peptidoglicano que consta de largas cadenas glucosídicas cuyos amino azúcares son N-acetil-glucosamina y ácido N-acetil-murámico. La reacción de transpeptidación tiene como resultado el entrecruzamiento de las cadenas del peptidoglicano. La síntesis del peptidoglicano comienza en el citoplasma donde se sintetizan los amino azúcares, posteriormente estos atraviesan la membrana citoplasmática mediante un lípido transportador y por último ocurre el ensamble de las nuevas subunidades glucopéptidicas al peptidoglicano preexistente. Este paso es catalizado por enzimas denominadas PLPs (proteínas ligadoras de penicilinas) o PBPs (Penicillin Binding proteins), porque tienen la capacidad de unir covalentemente penicilinas y otras drogas similares. Existen nueve tipos de PLPs, una de las cuales es la transpeptidasa. El efecto bactericida de los betalactámicos está ligado a la inhibición de la transpeptidación, mediante la unión a las PLPs, generando áreas en la pared bacteriana deficientes permitiendo el pasaje de sustancias del medio al interior de los microorganismos, produciendo la muerte por shock osmótico. Existen algunas diferencias estructurales en la pared en las bacterias Gram positivo y negativo que explica las diferencias de sensibilidad a los betalactámicos. Las Gram positivo tienen una gruesa pared de peptidoglicano y las Gram negativo una pared fina que consta de una membrana externa constituida por lípidos y proteínas y una delgada capa de peptidoglicano (Marín y Gudíol, 2003). Las bacterias pueden resistir a la acción de los antimicrobianos mediante el desarrollo de más de un mecanismo. La resistencia puede ser constitutiva, es decir que las bacterias naturalmente

resisten a los antibióticos por carecer de los mecanismos celulares requeridos para la acción antibiótica, y adquirida. La resistencia adquirida está basada en la genética y puede derivar de una mutación cromosomal o mediante la adquisición de material genético transferible (extracromosomal). Los genes codificantes de resistencia pueden estar localizados tanto en el cromosoma bacteriano o fuera de él, en los plásmidos, transposones e integrones, estos últimos también de localización cromosomal (González *et al.*, 2004; Tafur *et al.*, 2008). La principal causa de resistencia a los betalactámicos, tanto en las bacterias Gram positivo como Gram negativo, es la producción de betalactamasas. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico, elemento común dentro de la estructura de las penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas y carbapenemes, dando origen a un compuesto sin actividad antibacteriana (esquema 1). En las bacterias Gram positivo las enzimas son liberadas al medio en gran concentración diluyéndose en el mismo, mientras que en las Gram negativo son liberadas en el espacio periplásmico, lo que explicaría el menor efecto de ciertas drogas sobre estas últimas (Prescott, 2002). Se han descrito más de 200 betalactamasas diferentes. Algunas son específicas para penicilinas (penicilinasas) o cefalosporinas (cefalosporinasas), mientras que otras tienen un espectro amplio de actividad, es decir son capaces de inactivar la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Estas últimas son las denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEAs), plasmídicas inducibles, y las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) plasmídicas transferibles, capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxime. No obstante, estas últimas son sensibles al ácido clavulánico, un inhibidor de las betalactamasas (Paterson y Bonomo, 2005). Otro mecanismo de resistencia posible es la alteración de los sitios blanco de acción, es decir la modificación de las PLPs, observado tanto en bacterias Gram positivo como Gram negativo. Este mecanismo se evidenció cuando surgieron bacterias resistentes a la meticilina, una molécula categorizada como inalterable a la acción de las betalactamasas. La alteración mencionada puede estar relacionada a: a) una disminución en la afinidad de las PLPs como consecuencia de mutaciones puntuales que ocasionan cambios en la estructura de las mismas; b) a la adquisición de una PLPs adicional de baja afinidad (*Staphylococcus* que adquieren el gen *mec A* el cual codifica para la PLP2a, de baja afinidad, que reemplaza las funciones de las otras); c) la sobreproducción de una PLPs de baja afinidad (los enterococos adquieren resistencia de este modo, mediante la sobreexpresión de PLPs de baja afinidad, asumiendo estas las funciones de las otras PLPs inhibidas por los antibióticos) (Soloaga *et al.*,

2004). En las bacterias Gram negativo el pasaje de los betalactámicos a través de la membrana externa ocurre por canales proteicos denominados porinas, los cuales permiten el pasaje de pequeñas moléculas hidrofílicas. Un cierto grado de resistencia por parte de las bacterias puede ocurrir por una expresión deficiente de las porinas, lo que conferiría un cierto nivel de impermeabilidad a la membrana, sin embargo este mecanismo de resistencia no es muy importante salvo que este acompañado por la presencia de betalactamasas periplasmáticas (Vila *et al.*, 2007). Otro factor que también provoca resistencia a los betalactámicos es el denominado eflujo activo del antimicrobiano, un mecanismo de membrana que expulsa el antibiótico que ingresa, hacia el medio externo de la célula bacteriana para evitar que alcance el sitio de acción. Ocurre fundamentalmente en las bacterias Gram negativo (Wachsmann y Degrossi, 2012).

\ Presencia de SARM en humana y veterinaria: \ Origen, evolución y prevalencia

Staphylococcus aureus es una bacteria común en la piel y en las membranas mucosas de los individuos sanos, en consecuencia en esa condición no es un problema. Sin embargo, cuando ésta bacteria ingresa al organismo a través de heridas, catéteres, procesos quirúrgicos y es resistente a la meticilina se torna potencialmente peligrosa. Este microorganismo posee un alto grado de patogenicidad siendo responsable desde infecciones superficiales de la piel y tejidos blandos hasta osteomielitis, endocarditis y neumonías (Luque Moreno *et al.*, 2008; D’Azevedo *et al.*, 2009). La situación puede ser más grave aún porque las cepas resistentes a la meticilina suelen ser también resistente a otros antibióticos (Cobo Martínez *et al.*, 2002; Lin y Davies, 2007; Ortega Rodríguez y Simón Valencia, 2010). El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se transmite por contacto físico directo y mediante el contacto con objetos que están contaminados. Este microorganismo se encuentra diseminado en las instituciones sanitarias ocasionando severas infecciones en el hombre (Hornero *et al.*, 2008). Durante muchos años se pensó que esta problemática era restringida únicamente al ámbito hospitalario (SARMh), pero desde comienzos de la década del 90 han surgido infecciones adquiridas en la comunidad (SARMc), es decir cuando la infección proviene de una fuente no hospitalaria (Brezza *et al.*, 2006; Seybold *et al.*, 2006; Gribaudo *et al.*, 2007; Noriega *et al.*, 2008; Villaseñor Martínez *et al.*, 2012). Las 2 categorías de SARM tienen características distintas. Las cepas SARMc exhiben resistencia aun menor número de clases de antimicrobianos

que las SARMh. Las primeras también presentan determinados factores de virulencia, relacionado principalmente a la presencia de la leucocidina de Panton-Valentine (L-PV) y gamma-hemolisina capaces de inducir una necrosis tisular severa y destrucción de los leucocitos, infecciones graves muy invasivas en piel y tejido blando (Lina *et al.*, 1999; Palombarani *et al.*, 2007). La diferencia entre los 2 tipos de infecciones por SARM se torna menos evidente cuando las cepas comunitarias se diseminan dentro de las instituciones de salud y las cepas hospitalarias en la comunidad. En consecuencia, el hombre en los centros asistenciales de salud podría infectarse con las cepas de SARM de uno u otro tipo (Rivero Pérez *et al.*, 2012). Los factores de riesgo para SARMc son el hacinamiento, el contacto frecuente, la piel agrietada, superficies contaminadas, falta de higiene y por supuesto los elementos compartidos. Los factores de riesgo para SARMh incluyen hospitalización prolongada, cirugías, uso de catéteres y respiradores, diálisis, manipulaciones vasculares, lo que provoca un incremento en la incidencia de bacteriemia y endocarditis (Gudiol *et al.*, 2009).

Por otra parte, se ha informado la presencia de SARM en diferentes especies animales (Duquette y Nutall, 2004; Khanna *et al.*, 2008; Ortega *et al.*, 2009; Cuny *et al.*, 2010) siendo catalogado por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) como una emergencia sanitaria la presencia de esta bacteria y de otras resistentes a multidroga (Ortega *et al.*, 2009). Existe una creciente evidencia que indica que SARM se puede transmitir en ambas direcciones, de humano a animales y de animales a humanos. Al estar expuestos los animales al SARM, están en riesgo de ser colonizados y en este caso servir como reservorios o portadores sanos para transmitir la infección a otros animales o al hombre, hecho que ha llevado a que este microorganismo sea considerado clave en Salud Pública y que sea considerado un microorganismo claramente emergente en los animales (Weese, 2005; Cuny *et al.*, 2010). En el año 1999 ya se informó la presencia de un brote de SARM en el hospital escuela de la Universidad de Michigan a consecuencia de la contaminación de heridas quirúrgicas resultando que tanto los aislamientos equinos como humanos eran cepas provenientes de una fuente en común (Seguin *et al.*, 1999). Aunque los informes en la bibliografía veterinaria generalmente detallan brotes de SARM asociadas con la residencia de los animales en los hospitales, los datos presentados en otros trabajos revelan que la infección adquirida en la comunidad ocurre con cierta frecuencia (Middleton *et al.*, 2005; Juhász-Kaszanyitzky *et al.*; 2007). Abbot *et al.* (2010) realizaron la caracterización fenotípica y molecular de una población de SARM aislada de los animales (perros, gatos y caballos)

y de los profesionales veterinarios en contacto con ellos identificando tres complejos clonales tanto en animales como en el hombre. Para determinar la presencia de SARM las muestras para su posterior aislamiento fueron tomadas de los orificios nasales y de diferentes lugares de la piel. El muestreo de ambos lugares es necesario para determinar la verdadera prevalencia de SARM (De Bleecker *et al.*, 2012; Van den Eede *et al.*, 2012). En humanos las cepas SARM se identificaron de forma casi inmediata tras la introducción de la meticilina en terapéutica. Se observó por primera vez en el año 1961 en Inglaterra en los hospitales y desde entonces, su prevalencia ha ido creciendo en la mayoría de las áreas geográficas (Vanegas *et al.*, 2012). En nuestro país, la Red para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (Whonet-Argentina) en conjunto con otros laboratorios comunicó en el año 2005 que la resistencia de *Staphylococcus aureus* a meticilina era del 46% (Galas, 2005). Los datos presentados por la OMS para América latina y el Caribe en el 2007 declara que la resistencia a SARM es del 26 al 50% para Venezuela, Argentina, Ecuador, Panamá, Honduras, República Dominicana, Paraguay y Uruguay, siendo mayor al 51% para Bolivia, Perú, Cuba y Guatemala, el resto de los países no informan. Biondi *et al.* (2012) informan que SARM y SCNRM (*Staphylococcus coagulans* negativa resistente a meticilina) fueron registrados como los principales agentes etiológicos causantes de bacteriemia en la Argentina, siendo el porcentaje de resistencia nacional para SARM del 48% en los hospitales generales y del 60% en los hospitales pediátricos. Como puede observarse la resistencia a los antimicrobianos cambia en forma constante y está condicionada por el uso de los antimicrobianos en cada lugar y tiempo. Los datos sobre la prevalencia de SARM en los animales aún son limitados.

\ Terapéutica antimicrobiana \

La alternativa antibiótica para las cepas SARM es un glicopéptido, la vancomicina, fármaco destinado al uso intrahospitalario que se administra en forma endovenosa, por su carácter irritante para los tejidos. Siendo potencialmente ototóxica y nefrotóxica en altas dosis o con el uso concomitante con fármacos tóxicos al mismo nivel. En veterinaria su uso es limitado, por considerarse un fármaco de último recurso en medicina humana porque se la utiliza para tratar la infecciones causadas por bacterias Gram positivo multirresistentes que no pueden erradicarse con otros fármacos (Prescott *et al.*, 2002). Sin embargo, ya se ha comenzado a observar pérdida de sen-

sibilidad a la misma (cepas VRSA) agravando aún más la situación (Ortega *et al.*, 2009).

La teicoplanina, es también un glucopéptido que constituye una alternativa terapéutica frente a SARM, su actividad se limita a bacterias Gram positivo, permite su administración por vía intramuscular y tiene una vida media notablemente prolongada en el hombre y sin manifestaciones tóxicas (Prescott *et al.*, 2002).

Los resultados del análisis de algunos estudios sobre resistencia bacteriana a los antibióticos de uso común permiten establecer que la rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol, podrían ser buenas alternativas terapéuticas para algunas infecciones asociadas a SARM en pacientes hospitalizados (Villaseñor Martínez *et al.*, 2012).

La aparición de otros antibióticos, como el linezolid y la daptomicina, generaron nuevas expectativas. El linezolid es una oxazolidinona bacteriostática de uso parenteral y oral. Algunos estudios en pacientes críticos con infecciones por SARM demostraron que la actividad de linezolid fue equivalente a vancomicina en términos de eficacia y seguridad. No obstante, linezolid se asoció a una mayor erradicación microbiológica del organismo infectante (Carmona *et al.*, 2003; Sirvent *et al.*, 2010; Quiros-Enríquez *et al.*, 2013). El uso de daptomicina en dosis altas se presenta como una alternativa más, con buena respuesta clínica y bacteriológica en estudios recientes en medicina humana (Escosa-García *et al.*, 2013). Es el primer miembro de una clase de antibióticos denominados lipopéptidos cíclicos, tiene una rápida acción bactericida y es activo contra estafilococos productores de biofilm, se administra vía endovenosa en una única dosis diaria, puede presentar algunos efectos adversos sobre músculo esquelético asociado a un aumento de CPK (creatina fosfoquinasa) y miopatías (Sauermann *et al.*, 2008; Wolff, 2012). Para el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis por SARM, se prefiere utilizar daptomicina, debido a su rápida actividad bactericida; mientras que si se sospecha de infección en localizaciones de difícil acceso se aconseja el linezolid, por su gran difusión tisular (Gudiol *et al.*, 2009). Algunos estudios proponen la necesidad de la combinación de drogas para mejorar la actividad bactericida del linezolid debido a su moderada acción in vivo. Se ha investigado el uso de linezolid combinado con diferentes antibióticos, tales como vancomicina, rifampicina y gentamicina, siendo los resultados no concluyentes (Gudiol *et al.*, 2009). Por su parte el ertapenem en dosis subinhibitorias asociado con el linezolid ha demostrado ser una combinación eficaz en modelos experimentales en animales (Jacqueline *et al.*, 2006). Ertapenem es un carbapenem que comparte la actividad de imi-

penen, meropenen y doripenen, pero con pobre actividad contra SARM por sí solo (Douglas, 2006).

Tigeciclina es el primer antibiótico disponible de una nueva familia, las gliciliclinas, estructuralmente semejantes a las tetraciclinas, derivado de la minociclina, que se administra vía endovenosa. En estudios donde comparan la eficacia y seguridad de esta droga con vancomicina no encontraron ventajas en las tasas de curación clínica y demuestra ser un antibiótico seguro en pacientes hospitalizados (Florescu *et al.*, 2008)

Telavancina, es un agente lipoglicopéptido que ha demostrado ser su efecto comparable con la vancomicina en el tratamiento de la neumonía por SARM adquirida en el hospital (Wolff, 2012) y dalbavancina es un glicopéptido semi sintético que se caracteriza por una vida media larga (9-12 días) que permite la administración una vez a la semana (Kanafani *et al.*, 2006). Ha surgido recientemente una nueva generación de antibióticos cefalosporánicos de espectro extendido contra bacterias Gram positivo multiresistentes, son el ceftobiprole medocaril y la ceftarolina fosamil, prodrogas de administración endovenosa que son activadas por las esterases plasmáticas (Morejón García, 2011; Rodríguez-Riera *et al.*, 2013).

Ninguno de los agentes mencionados anteriormente están registrados para ser utilizados en los animales, solo deberán ser indicados en caso que el antibiograma no arroje ninguna otra alternativa terapéutica posible.

Nuevos desarrollos farmacológicos podrán aumentar la diversidad de posibilidades de lucha contra SARM, ya que se advierte la búsqueda constante de nuevos principios activos con acción inhibitoria sobre microorganismos resistentes. La mayoría de ellos se obtienen por métodos basados en la síntesis de compuestos químicos, sin embargo no menos importante es la exploración de nuevas fuentes de antimicrobianos en la naturaleza. Los científicos continúan investigando diferentes nichos ecológicos y dentro de los mismos se incluyen el estudio de las plantas que se desarrollan en diferentes hábitats. La búsqueda al azar o teniendo como fuentes datos etnobotánicos ha proporcionado resultados interesantes para la industria farmacéutica. Diversas especies vegetales como *Viola sebifera*, *Verbesina encelioides*, *Zanthoxylum clava-herculis*, *Tabernaemontana catharinense*, entre otras, han demostrado ser efectivas en ensayos in vitro frente a SARM (Guida *et al.*, 2001; Gibbons *et al.*, 2003; Akinyemi *et al.*, 2005; Velazco *et al.*, 2005; Toribio *et al.*, 2012). Posiblemente el desarrollo de nuevas moléculas a partir de estos u otros compuestos, al mismo tiempo de renovar la diversidad de agentes antimicrobianos, sirva para limitar la dispersión de estos microorganismos con un perfil de resistencia preocupante para la salud pública.

\ Medidas de control y prevención \

Si bien los antimicrobianos son indispensables para controlar las infecciones, se considera que la aparición de la resistencia está relacionada con ellos y es inevitable. Después del uso de un antimicrobiano por tiempo más o menos prolongado los microorganismos más aptos sobreviven gracias a la adquisición de los mecanismos de resistencia (ya sea por alguna mutación o por captar material genético de otros microorganismos similares) que les permiten evadir la acción del medicamento. La prevención radica entonces en hacer un uso responsable de los antimicrobianos en la práctica clínica. Sin embargo la prescripción masiva e indiscriminada de los antibióticos por parte de los profesionales y/o dueños de los animales es una realidad, así como la automedicación en pacientes humanos. Los profesionales suelen tener dificultades para seleccionar el antibiótico adecuado entre la gran diversidad de productos existentes, conjuntamente con la práctica errónea de prescribir aquellos que tienen amplio espectro en la mayoría de las situaciones, y/o el desinterés o dificultad por determinar el microorganismo actuante, son situaciones que contribuyen en muchas ocasiones a la aparición de resistencia. La resistencia bacteriana obliga al desarrollo de nuevos antibacterianos, pero la disponibilidad de los mismos para su utilización no es inmediata. Desde el descubrimiento hasta la comercialización de un nuevo medicamento transcurren muchos años, mientras que las bacterias producen sus variedades resistentes en períodos más cortos de tiempo, por lo que es más fácil prevenir que curar para disminuir la incidencia de las mismas.

La relación del hombre con los animales de producción y en particular con las mascotas implica ciertos riesgos para la salud, en particular para individuos inmunocomprometidos, quienes pueden adquirir zoonosis con mayor impacto clínico y a partir de bajas cargas infectantes. Un ejemplo es la saliva de los perros, portadora de *Staphylococcus aureus*, entre otros microorganismos, por lo que es necesario enfatizar la necesidad de extremar las medidas de protección de las personas con compromiso inmunológico grave, evitando la exposición a la saliva del animal a través de lamidos (López *et al.*, 2013). En estos casos medidas de prevención tan simples como el continuo lavado de manos y el uso adecuado de barreras (guantes, mascarillas, protección ocular) contribuye significativamente al control de las infecciones con la consiguiente menor propagación bacteriana y utilización de antibióticos.

Detectar la presencia de SARM, es una buena práctica preventiva, para ello es oportuno monitorear los hospitales veterinarios y los pacientes hospitalizados, así como también los lugares y los animales criados en forma intensiva con el fin de establecer la prevalencia.

\ Conclusiones \

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, es un patógeno peligroso para la salud pública y parece ser un problema emergente en medicina veterinaria. Sobre la base de la información presentada, se hace evidente que la situación no puede ser ignorada. Sin ser la búsqueda de la información exhaustiva se puede advertir la importancia que tiene esta problemática en salud pública, aunque no se ha definido aún el verdadero impacto clínico en medicina veterinaria, siendo muy variable la incidencia según el área geográfica estudiada. Para concluir es importante considerar que los esfuerzos en el futuro deberán estar orientados a atender las siguientes pautas para disminuir la prevalencia de las infecciones por SARM:

- ampliar el conocimiento sobre la situación del SARM en medicina humana y en especial en veterinaria que permita crear una conciencia participativa en el establecimiento de medidas certeras para la prevención y el manejo de las infecciones producidas por SARM.
- continuar con la vigilancia epidemiológica, determinar el patrón de susceptibilidad a antibióticos en cada área geográfica para establecer protocolos estándares locales, que permita ofrecer un mejor esquema de manejo en los pacientes tanto en medicina humana como veterinaria.
- investigar para definir mejor los factores de riesgo, estandarizar los protocolos de diagnóstico y valoración de la resistencia.
- hacer un uso racional de los recursos farmacológicos, disponiendo de antimicrobianos de reserva para enfrentar con éxito las infecciones graves provocadas por microorganismos resistentes.

\ Bibliografía \

- Abbott, Y.; Leonard, F.C.; Markey, B.K. 2010. Detection of three distinct genetic lineages in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from animals and veterinary personnel. *Epidemiology and Infection* 138(05)764-771.
- Akinyemi, K.O.; Oladapo, O.; Okwara, C.E.; Ibe, C.C.; Fasure, K.A. 2005. Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 5(6):1-7.
- Biondi, E.; Galas, M.; Tuduri, E.; Vázquez, M.; Corso, A. 2012. Principales patógenos causantes de bacteriemia en Argentina y su resistencia a los antimicrobianos. *ARG Red*

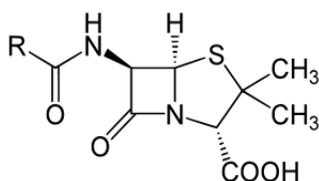
- WHONET.<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11>.
- Brezzo, C.; Cecchini, D.; Biscione, F.; Orduna, T.; Costa, N.; Quinteros, M. 2006. Enfermedad invasora por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirida en la comunidad. *Medicina*. 66 (5):443-446.
- Carmona, P.M.; Romá, E.; Montea, E.; García, J.; Gobernado, M. 2003. Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 21(1):30-41.
- Cobo Martínez, F.; Manchado Mañas, P.; Porrás Ballesteros, J.; Cárdenas Martínez, A. 2002. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Prevalencia actual en un área del sur de España. *Rev. Esp. Quimioterap*. 15(3):264-267.
- Cuny, C.; Friedrich, A.; Kozytska, S.; Layer, F.; Nubel, U.; Ohlsen, K.; Strommenger, B.; Walther, B.; Wieler, L.; Witte, W. 2010. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *International Journal of Medical Microbiology* 300:109-117.
- D'Azevedo, P.A.; Matsiko Inoue, F.; Sgambatti Andrade, S.; Tranchesi, R.; Campos Pignatari, C.A. 2009. Necrotizing pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 42(4):461-462.
- De Bleecker, Y.; De Man, I.; Dewulf, J.; Goddeeris, B.M.; Pletinckx, L.J.; Rasschaert, G. 2012. Evaluation of salt concentrations, chromogenic media and anatomical sampling sites for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Veterinary Microbiology* 154 (3-4):363.
- Douglas, N.F. 2006. Meropenem in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2(4):401-415.
- Duquette, R.A.; Nutall, T.J. 2004. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem? *J. Small Anim. Practice*. 45:591-597.
- Escosa-García, L.; Ramilo, O.; Mejías, A. 2013. High-dose daptomycin use in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disseminated infection. *Anales de Pediatría*. 78 (3):185-188.
- Florescu, I.; Beuran, M.; Dimov, R.; Razbadauskas, A.; Bochan, M.; Fichev, G.; Dukart, G.; Babinchak, T.; Cooper, C.A.; Ellis-Grosse, E.J.; Dartois, N.G. 2008. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother*. 628(1):17-28.
- Galas, J.L. 2005. Informe Red de Laboratorios Whonet- Argentina. INEI-ANLIS. Dr. C. G. Malbrán. <http://bus.panalimentos.org/local>.
- Gibbons, S.; Leimkugel, J.; Oluwatuyi, M.; Heinrich, M. 2003. Activity of *Zanthoxylum clava-herculis* extracts against multi-drug resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (mdr-MRSA). *Phytotherapy Research*. 17(3):274-275.
- González, R.G.; Mella, M.S.; Zemelman, Z.R.; Bello, T.H.; Domínguez, Y.M. 2004. Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Rev Méd Chile*. 132:619-626.
- Gribaudo, G.; Sola, C.; Fosch, S.; Bocco, J.L. 2007. Aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina asociado a la comunidad (CAMRSA) en Rafaela (Santa Fe). *Revista Argentina de Microbiología*. 39(1):85.
- Gudiol, F.; Aguado, J.M.; Pascual, A.; Pujol, M.; Almirante, B.; Miró, J.M.; Cercenado, E.; Domínguez, M. de los A.; Soriano, A.; Rodríguez-Baño, J.; Vallés, J.; Palomar, M.; Tornos, P.; Bouza, E. 2009. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 27(2):105-115.
- Guida, A.; Kramer, F.; Jorda, G.; Amer, L.; Medvedeff, M.; Bargardi, S. 2001. *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente, sensibles a extractos de *Tabernaemontana catharinense* A.D.C. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 20(3):205-208.

- Hornero, A.; Pujol, M.; Archo Dominguez, M.A.; Pérez, J.; Soriano, A.; Vidal, T.; Peña, C.; Ariza, J. 2008. Relevancia de la transmisión de *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (SARM) a compañeros de habitación de pacientes portadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 26(esp cong) 1-221.
- Jacqueline, C.; Caillon, J.; Grossi, O.; Le Mabeccque, V.; Miegerville, A.F.; Bugnon, D.; Batard, E.; Potel, G. 2006. In vitro and in vivo assessment of linezolid combined with Ertapenem: a highly synergistic combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50(7):2547-2549.
- Juhász-Kaszanyitzky, E.; Jánosi, S.; Somogyi, P. 2007. MRSA transmission between cows and humans. *Emerg Inf Dis.* 13:630-632.
- Kanafani Zeina, A.; Fowler, J.; Vance, G. 2006. Infecciones por *Staphylococcus aureus*: nuevos retos para un viejo patógeno. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 24(03):182-93.
- Khanna, T.; Friendship, R.; Dewey, C. 2008. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 128:298-303.
- Lin, A.E.; Davies, J.E. 2007. Occurrence of highly fluoroquinolone-resistant and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in domestic animals. *Canadian Journal Microbiology.* 53(7):925-929.
- Lina, G.; Piémont, Y.; Godail-Gamot, F.; Bes, M.; Peter, M.O.; Gauduchon, V.; Vandenesch, F. 1999. Étienne J. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 29(5): 1128-1132.
- López, J.; Peña, A.; Pérez, R.; Abarca, K. 2013. Tenencia de mascotas en pacientes inmunocomprometidos: actualización y consideraciones veterinarias y médicas. *Rev Chilena Infectol.* 30(1):52-62.
- Luque Moreno, A.; Duran Núñez, A.; Bergadá Masó, A.; Frick, A.; Gallés, C. 2008. Community-Acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis and pneumonia. *Anales de Pediatría.* 68(4):373-376.
- Marín, M.; Gudiol, F. 2003. Antibióticos beta-lactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 21(1):42-55.
- Middleton, J.R.; Fales, W.; Luby, H.; Lindsay, C.D.; Oaks, J.; Sanchez, S.; Kinyon, J.M.; Wu, C.H.; Maddox, C.W.; Welsh, R.D.; Hartmann, F. 2005. Surveillance of *Staphylococcus aureus* in Veterinary Teaching Hospitals. *J. Clin. Microbiol.* 43(6):2916-2919.
- Morejón García, M. 2011. Ceftaroline and ceftobriporol as new cephalosporines. *Rev Cubana Farm* 45(3).
- Noriega, L.M.; González, P.; Hormazábal, J.C.; Pinto, C.; Canals, M.; Munita, J.M.; Thompson, L.; Marcotti, A.; Pérez, J.; Ibáñez, D.; Araya, P.; Canals, C.; Vial, P. 2008. Community acquired infections with methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Report of five cases. *Rev Méd Chile* 136:885-891.
- Ortega, C.; Simón, M.C.; Alonso, J.L.; Mateo, A. 2009. Caracterización y riesgos para la salud pública de la antibiorresistencia de *Staphylococcus aureus* en la cunicultura intensiva. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 28 (3):1119-1128.
- Ortega Rodríguez, C.; Simón Valencia, M.C. 2010. *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina (MRSA) y a otros β -lactámicos en Animales de Compañía (perro y gato); Aproximación a la Situación Actual y al Riesgo para la Salud Pública. *Vet. Arg. Vol. XXVII* (269).
- Palombarani, S.; Gardella, N.; Tuduri, A.; Figueroa, S.; Sly, G.; Corazza, R.; Gutkind, G.; Almuzara, M.; Mollerach, M. 2007. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a hospital for acute diseases]. *Rev Argent Microbiol.* 39(3):151-155.
- Paterson, D.L.; Bonomo, R.A. 2005. Extended-Spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews.* 18(4):657-686.

- Prescott, J.F.; Baggott, J.D.; Walker, R.D. 2002. *Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria*. 3º Ed. Editorial Intermédica. Buenos Aires. Argentina. p. 22-42.
- Quiros-Enríquez, M.; Fernández-Ruiz, D.; Barrios-Romero, B.; Milián-Vázquez, P.; Cisneros-Napóles, Y.; Noa-Justafé, L. 2013. Las oxazolidinonas como alternativa en el tratamiento del *Staphylococcus aureus* multirresistente. *Medisur*. 11(2) <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2115>.
- Ramos, A.; Sánchez, P.; Ugolini, A.; Managó; Lovesio, L.; Capitaine Funes, C.; Lovesio, C.; Borda, N.; Misto, C.; Casabonne, C.; Notario, R.; Casellas, J.M. 2011. Neumonía necrotizante por CA-MRSA en posoperatorio de cesárea. *La gaceta de infectología y microbiología clínica latinoamericana* 2(1):51-54.
- Rivero Pérez, B.; Alcoba Flórez, J.; Méndez Álvarez, S. 2012. Diversidad de clones de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina y emergencia de nuevos clones encontrados en comunidades de Tenerife, punto caliente de turismo en España. *Trauma*. 23(3):191-198.
- Rodríguez-Riera, Z.; Tolón-Murguía, B.I.; López-López, M.A. 2013. Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 44(1) <http://redalyc.org/articulo.oa>.
- Sauermann, R.; Rothenburger, M.; Graninger, W.; Joukhadar, C. 2008. Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology* 81(2):79-91.
- Seguín, J.C.; Walker, R.D.; Caron, J.P.; Kloos, W.E.; George, C.G.; Hollis, R.J.; Jones, R.N.K.; Pfaller, M.A. 1999. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Outbreak in a Veterinary Teaching Hospital: Potential Human-to-Animal Transmission. *J. Clin. Microbiol.* 37(5):1459-1463.
- Seybold, U.; Kourbatova, E.V.; Johnson, J.G.; Halvosa, S.J.; Wang, Y.F.; King, M.D.; Ray, S.M.; Blumberg, H.M. 2006. Emergence of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Genotype as a Major Cause of Health Care-Associated Blood Stream Infections. *Clinical Infectious Diseases* 42 (5):647-656.
- Sirvent, J.M.; Piñeiro, L.; De la Torre, M.; Motjé, M.; De Batlle, J.; Bonet, A. 2010. Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections. *Revista Española de Quimioterapia*. 23(1):27-35.
- Soloaga, R.; Corso, A.; Gagetti, P.; Faccone, D.; Galas, M. 2004. Detección de metilina resistencia en *Staphylococcus aureus*: comparación de métodos convencionales y aglutinación con MRSA-Screen latex. *Revista Argentina de Microbiología*. 36:36-40.
- Tafur, J.D.; Torres, J.A.; Villegas, M.V. 2008. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias negativas. *Infectio*. 12 (3):227-232.
- Toribio, M.S.; Riesco, S.; Oriani, D.S.; Tortone, C.; Fernández, J.G. 2012. Actividad biológica de los extractos metanólicos de *Verbena encelioides* frente a aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina. *Ars Pharm.* 53(2):45-47.
- Vanegas, J.M.; Ocampo, A.M.; Rodríguez, E.A.; Correa, M.M.; Jiménez, J.N. 2012. Patrones de resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina asociado a la comunidad y a la atención en salud en tres hospitales de alto nivel de complejidad, 2008-2010. *Epidemiología. Infectio*. 16(S1):19.
- Van den Eede, A.; Hermans, K.; Van den Abele, A.; Floré, K.; Dewulf, J.; Vanderhaeghen, W.; Crombé, F.; Butaye, P.; Gasthuys, F.; Haesebrouck, F.; Martens, A. 2012. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on the skin of long-term hospitalised horses. *Vet J.* 193(2):408-411.
- Velasco, J.; Contreras, E.; Buitrago, D.; Velasco, E. 2005. Efecto antibacteriano de Virola sebifera sobre *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. *Ciencia*. 13 (4):411-415.
- Vila, J.; Martí, S.; Sánchez Cepeda, J. 2007. Porins, efflux and multidrug resistance

- in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Chemother.* 59(6):1210-1215.J.
- Villaseñor Martínez, R.; Fariás Flores, G.; Carrillo Macías, M.E.; Jáuregui Lomelí, J.J.; Castañeda Rico, F.E.; Lepe Cruz, B.E.; Martínez Ramírez, R.; Villaseñor Sierra, A. 2012. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pediatric hospital, urban and rural community. *Enf Inf Microbiol.* 32 (1):6-10.
- Wachsmann, M.B.; Degrossi, M.C. 2012. Problemas en el desarrollo de antimicrobianos: emergencia de mecanismos de resistencia. *Revista digital de Ciencias.* <http://repositorio.ub.edu.ar:8080/xmlui/handle>
- Weese, J.S. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen in small animals. *J. Am. Hosp. Assoc.* 41(3):150-157.
- Wolff, M. 2012. Traitement des infections sévères à staphylocoques dorés résistants à la méticilline : vancomycine ou nouvelles molécules ? Données récentes. *Réanimation.* 21(3):295-302.

Esquema N° 1: estructura química de la penicilina



Ref: el anillo tetragonal betalactámico es el punto de ataque de la betalactamasas