

RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: INQUILINOS HABITUALES EN EL GENOMA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista que produce principalmente mastitis, pododermatitis y abscesos en cunicultura. Actualmente constituye un reto terapéutico, ya que se trata de un microorganismo con una gran capacidad para adquirir resistencias a antibióticos y transmitirlas a otros microorganismos.

PATRICIA MASCARÓS NÚÑEZ, CARMEN MARTÍNEZ SEIJAS, DAVID VIANA MARTÍN, LAURA SELVA MARTÍNEZ, JUAN MANUEL CORPA ARENAS*

Grupo de investigación en Patología y Sanidad Animal, PASAPTA, Facultad de Veterinaria, Universidad Cardenal Herrera-CEU, Valencia

*jmcorpa@uchceu.es



Las bacterias poseen una amplia variedad de factores de virulencia que les permiten colonizar, invadir y sobrevivir en el hospedador. Algunos de estos factores pueden actuar como mecanismos de defensa frente al sistema inmunitario o condiciones adversas. Muchos se adquieren o se regulan en respuesta a presiones ambientales, como la exposición a antibióticos, lo que puede favorecer la aparición de cepas resistentes y más virulentas. *Staphylococcus aureus* se diferencia de otros microorganismos por sus componentes estructurales, como las coagulasas o los ácidos teicoicos específicos de especie, y por su gran capacidad de adaptación. Es un comensal habitual en la piel y las mucosas, pero puede causar diversas infecciones de carácter purulento, como neumonías y mastitis, en muchas especies animales (van Duijkeren y col., 2011). Uno de los mayores desafíos actuales en la lucha contra las bacterias es la aparición de resistencias a los antibióticos y *S. aureus* es considerado un microorganismo multirresistente con escasas opciones terapéuticas (Aires-de-Sousa, 2017). *Staphylococcus* spp. es un género

bacteriano descrito por primera vez en 1880 por el cirujano escocés Alexander Ogston, quien observó cocos agrupados en forma de racimo en pus de abscesos humanos. Ogston demostró su patogenicidad al inyectar este pus en animales de laboratorio, provocando abscesos similares. En 1882, propuso el nombre *Staphylococcus*, derivado del griego *staphyle* (racimo de uvas) y *kokkos* (fruto redondo), para diferenciarlo de los estreptococos, que se agrupan en cadenas. Actualmente, este género engloba más de 80 especies y subespecies diferentes, entre las que se encuentran patógenos habitualmente aislados en piel y mucosas como *S. epidermidis*, *S. pseudointermedius* o *S. aureus* (Haag, Fitzgerald y Penadés, 2019).

A principios del siglo XX, la tasa de mortalidad en humanos por infecciones causadas por *S. aureus* alcanzaba hasta el 80%, especialmente en casos de bacteriemia. Gracias a la introducción de la penicilina, a principios de la década de 1940, la tasa de mortalidad se redujo drásticamente (Kirby, 1944; Rammelkamp y Maxon, 1942). Sin embargo, en 1944 ya se documentaron las primeras cepas productoras de penicilinas, una

enzima que inactiva la penicilina. Para 1947, el 80% de los aislados clínicos de *S. aureus* eran resistentes a este antibiótico. Debido a que esta resistencia está mediada por una enzima fácilmente transmisible entre bacterias, en el caso de *S. aureus* las cepas resistentes actualmente representan del 90 al 95% de las cepas distribuidas a nivel mundial. Con la aplicación de la meticilina como terapia alternativa en 1959, surgieron las primeras cepas meticilin-resistentes, que poco después se extendieron rápidamente a los hospitales de todo el mundo. En la actualidad, *S. aureus* es la principal causa de infecciones intrahospitalarias producidas por bacterias multirresistentes (Lakhundi y Zhang, 2018).

Desde comienzos del siglo XXI están cobrando gran importancia las infecciones debidas a cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA, por su acrónimo en inglés) en animales de renta. A pesar de haberse reportado casos desde 1972, año en que se publicó un estudio en mastitis bovinas en Bélgica (Devriese, Van Damme y Fameree, 1972), no tuvo repercusión hasta 2005, tras un brote de estafilococia en un criadero de



cerdos en Holanda. Como resultado, se investigó la prevalencia de esta bacteria entre trabajadores agrícolas y cuidadores de animales y se encontró que el estado de portador de MRSA en estas personas era 760 veces mayor que en otras poblaciones de la misma área geográfica (Voss y col., 2005; Weese, 2010). Esto indica que trabajar en explotaciones ganaderas o en contacto estrecho y continuado con animales portadores podría aumentar el riesgo de colonización por MRSA. Por otro lado, la globalización y el comercio internacional han facilitado la propagación de cepas endémicas de un área geográfica al resto del mundo, así como la transmisión de material genético entre cepas.

INFECCIÓN EN CONEJOS

La infección por estafilococos en granjas cunícolas produce grandes pérdidas económicas, con manifestaciones clínicas observadas en más del 60% de las granjas (Rosell y de la Fuente, 2009; Rosell y de

la Fuente, 2018). *S. aureus* suele causar procesos de naturaleza supurativa como mastitis, abscesos, pododermatitis, neumonía, pioderma y otras patologías menos comunes como septicemias (Quinn, Markey y Leonard, 2015); siendo la mastitis una de las principales causas de eliminación de conejas en granja (Rosell y de la Fuente, 2009; Segura y col., 2007).

Las cepas aisladas en conejos se han clasificado tradicionalmente como cepas de alta o baja virulencia. Las de alta virulencia se caracterizan por tener una mayor capacidad de dispersión en las granjas y producir cuadros clínicos más graves. En el caso de las de baja virulencia, provocan menos infecciones y con una manifestación clínica, a priori, más leve (Hermans, Devriese y Haesebrouck, 2003; Meulemans y col., 2007), aunque esto no siempre se cumple y puede llegar a generar graves problemas en las granjas. Las cepas cunícolas se diferencian genéticamente de otras como

las humanas o las de rumiantes, sugiriendo que existen factores específicos de hospedador que las hacen selectivas para esta especie. Un ejemplo de esta afirmación sería la adaptación genética, a la especie cunícola, de la cepa más extendida en conejos a partir de una cepa humana hace 40 años, mediante la mutación de un único gen (Viana y col., 2015).

RESISTENCIAS EN CONEJOS

Las resistencias a antibióticos se pueden adquirir a través de polimorfismos de nucleótido únicos (SNPs) y elementos genéticos móviles (EGM). Los SNP son variaciones puntuales de un único nucleótido en un gen, mientras que los EGM son fragmentos de mayor tamaño, como por ejemplo los plásmidos, las islas de patogenicidad o los transposones. Alguno de los ejemplos de resistencia antibiótica a través de los SNPs son las fluoroquinolonas, rifampicina, linezolid o daptomicina, y en el caso de los EGM se encuentran la resistencia

a la meticilina, eritromicina, tetraciclinas o vancomicina. Aunque las resistencias a estos antibióticos suelen estar codificadas en este formato, existe variabilidad y pueden adoptar otras formas. Dentro de los EGM, es importante destacar el papel de los plásmidos como principales portadores de resistencias a antibióticos. En los plásmidos de gran tamaño se pueden encontrar resistencias a aminoglucósidos o metales pesados, y en plásmidos más pequeños se pueden encontrar a otras moléculas como al trimetoprim o a las tetraciclinas (Lindsay, 2013). Su propagación entre bacterias se da de diversas formas, siendo los plásmidos los que tienen mayor facilidad de transmisión, seguidos del resto de EGM como las islas de patogenicidad o los casetes cromosómicos (Haaber y col., 2017). Del 15 al 20 % del genoma de *S. aureus*, consta de EGM con capacidad de portar resistencias a antibióticos

(Alibayov y col., 2014). El intercambio de este material genético suele darse entre bacterias próximas a nivel filogenético (McCarthy y col., 2013; McCarthy y col., 2014), pero se ha demostrado que también puede darse con otras de distinta especie o género (Roberts y col., 2013). Los estudios dentro de este ámbito se han realizado mayoritariamente *in vitro* y se sabe poco de la transmisión *in vivo*, pero un estudio realizado en lechones reveló que la propagación de material genético puede ocurrir en tan solo 4 horas (McCarthy, 2014).

En el caso de las granjas de conejos, se han descrito resistencias a todos los grupos antimicrobianos, entre los que se encuentran: aminoglucósidos, β -lactámicos, sulfonamidas, fluoroquinolonas, glicopéptidos, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y tetraciclinas. En la **Figura 1** se muestran las resistencias a antibióticos que presenta *S. aureus* en granjas cunícolas, desglosando dentro

de cada grupo los antibióticos más usados en las explotaciones. Las resistencias desarrolladas en *S. aureus* reportadas con mayor frecuencia son a fluoroquinolonas, β -lactámicos y tetraciclinas (Rodríguez, 2006), por lo que a continuación se van a detallar, con más profundidad, sus características genéticas.

RESISTENCIA A β -LACTÁMICOS

Los antibióticos β -lactámicos se dividen en cuatro familias: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes (Suárez y Gudiol, 2009). En cunicultura, las más utilizadas son las penicilinas, especialmente bencilpenicilina y amoxicilina, usadas como metafilaxis (Rosell, 2009). La resistencia a la penicilina está mediada por una enzima (penicilinasa) que hidroliza parte del anillo β -lactámico de esta molécula,

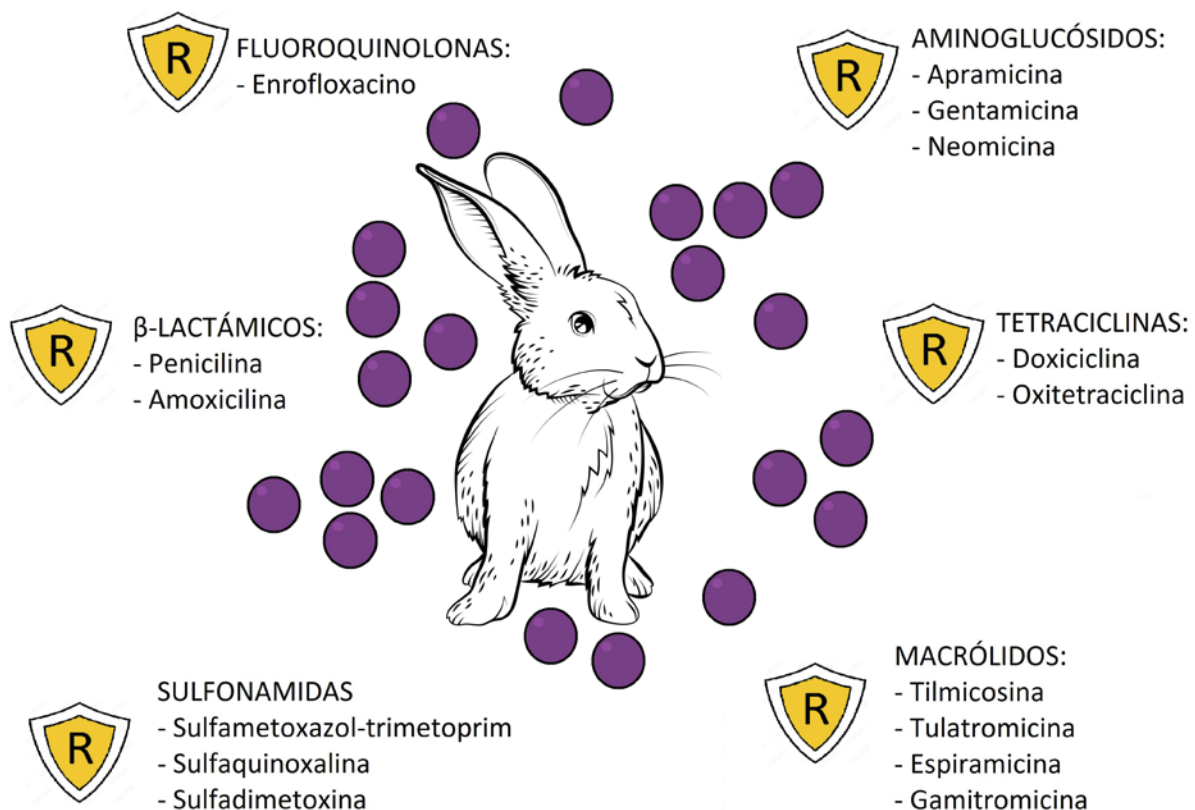


Figura 1.

Grupos de antibióticos y los principios activos más usados en cunicultura a los que *S. aureus* ha desarrollado resistencias. Modificada de: www.freepik.es.

inactivándola. Está codificada por un gen extracromosómico situado en un plásmido denominado *blaZ*, y regulado a su vez por dos genes: *blaI* y *blaR1*, que en presencia de antibiótico se expresan provocando un aumento de la producción de penicilinasas e inhibiendo así la acción del antibiótico. El plásmido que contiene dicha información puede portar otros genes de resistencia, entre los que se encuentran las resistencias a los desinfectantes como los amonios cuaternarios, a metales pesados como el mercurio o el cadmio, y a otras moléculas antibióticas como la eritromicina, el ácido fusídico o los aminoglucósidos.

En el caso de la resistencia a la metilina (cepas MRSA), está mediada por una proteína de membrana modificada, con una afinidad reducida por todos los antibióticos dentro de la familia de β -lactámicos. Esta proteína se produce como consecuencia de la traducción del gen *mec*, cuya variante habitual en conejos es el *mecA* pero recientemente se ha aislado también la variante *mecC* (Moreno-Grúa, 2018); que están regulados por otros dos genes: *mecI* y *mecR1*. En este caso, se trata de un casete cromosómico denominado SCC*mec* que puede integrar otros elementos genéticos móviles y genes de resistencia como a eritromicina, tobramicina o resistencia a metales pesados como el mercurio, entre otros (Pantosti y col., 2007).

RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS

La resistencia a las fluoroquinolonas es una de las más frecuentes y menos variables entre cepas de *S. aureus*, incluidas las cepas MRSA. En cunicultura, el enrofloxacinó ha sido uno de los antibióticos más utilizados de forma preventiva. Un estudio realizado en hospitales humanos demostró que el uso de fluoroquinolonas favorece la supervivencia y persistencia de clones MRSA en las instalaciones. Además, se observó que la reducción en el uso de estos antibióticos se correlaciona con una disminución de las infecciones causadas por *S. aureus* resistente (Knight *et al.*, 2012).

Esta resistencia puede estar mediada por dos mutaciones espontáneas, presentes de forma simultánea o

EL MANEJO SANITARIO ADECUADO SE CONVIERTE EN UNA HERRAMIENTA ESENCIAL PARA REDUCIR LA PRESIÓN DE INFECCIÓN Y PREVENIR LA APARICIÓN DE BROTES CLÍNICOS

individual, en dos enzimas necesarias para la multiplicación celular. Las cepas MRSA generalmente portan ambas mutaciones, y se pueden encontrar cepas que, además, muestran una sobreexpresión de bombas de eflujo, encargadas de transportar la molécula de antibiótico del interior de la bacteria al medio, favoreciendo así la resistencia.

RESISTENCIA A TETRACICLINAS

La resistencia a las tetraciclina se puede desarrollar por medio de dos mecanismos que pueden encontrarse de forma simultánea o no, como en el caso de las fluoroquinolonas. El primero consiste en el funcionamiento de una bomba de eflujo, cuya producción está codificada mediante dos genes que se encuentran en un plásmido: *tetK* y *tetI*. El segundo caso consiste en la modificación del punto diana del antibiótico a través de los genes *tetM* y *tetO*, protegiendo así a la bacteria de la acción de la molécula.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN EN GRANJAS CUNICOLAS

Dadas las restricciones actuales sobre el uso de antibióticos, a continuación, se plantean algunas estrategias que pueden ayudar al control de *S. aureus* en las explotaciones:

- Protocolos de desinfección rigurosos y frecuentes.
- Autovacunas (útiles en infecciones

recurrentes por cepas específicas de *S. aureus*).

- Aislamiento de portadores, que son la principal fuente de contagio.
- Control de entrada de animales nuevos (cuarentena).
- Manejo por bandas, que permite separar grupos por edad y estado sanitario.
- Bioseguridad estructural y operativa, como control de acceso, limpieza de instalaciones y uso de ropa exclusiva.

A pesar de estas medidas, hay que recordar que *S. aureus* persiste en el ambiente, por su capacidad para formar biopelículas (que lo protegen de desinfectantes), la presencia de portadores asintomáticos (tanto animales, como humanos), su resistencia a condiciones ambientales adversas y su capacidad de adaptación al hospedador. Por ello, el enfoque actual se centra en:

- Reducir la presión de infección.
- Evitar brotes clínicos.
- Detectar precozmente los casos.
- Aplicar medidas de contención rápidas y eficaces.

CONCLUSIÓN

S. aureus es un patógeno multiespecie, con capacidad de infectar a un gran número de animales y a humanos. Con cada salto de especie, este microorganismo ha demostrado ser capaz de adaptarse, como ocurre en el caso de las cepas aisladas en conejos. Estas han ido adquiriendo resistencias a antibióticos con el paso de los años y, en la actualidad, es posible encontrar cepas totalmente resistentes en las granjas. Además, se ha descrito que los genes portadores de resistencia pueden transferirse entre bacterias de la misma especie e incluso con otras especies.

Dada la persistencia de *S. aureus* en el ambiente, el manejo sanitario adecuado se convierte en una herramienta esencial para reducir la presión de infección y prevenir la aparición de brotes clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

Queda a disposición del lector interesado en el correo electrónico: redaccion@editorialagricola.com