



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Diversificación y evolución clonal de patógenos grampositivos: nuevas perspectivas y retos en el siglo XXI

Grampositive pathogen clonal diversification and evolution: New perspectives in the XXI century

Teresa M. Coque^{a,b,c} y José L. Martínez^{c,d,*}

^a Fundación para la Investigación en Biomedicina (FiBio-IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Unidad de Resistencia a Antibióticos y Virulencia Bacteriana, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, España

^c CIBER en Epidemiología y Salud Pública e Internacional

^d Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Darwin 3, Cantoblanco, Madrid, España

La dinámica de poblaciones de las bacterias causantes de infecciones hospitalarias está sufriendo importantes modificaciones en las últimas décadas como resultado de los cambios sociodemográficos (inmigración, globalización de mercados y aumento de la *densidad de selección* en diferentes puntos de la comunidad) y el desarrollo de sistemas de salud más sofisticados y complejos (cuidado de pacientes con enfermedades de base graves y con dispositivos invasivos en hospitales de día, centros de rehabilitación, residencias y domicilios privados). Estos cambios han influido significativamente en los modos de transmisión y diseminación de distintos patógenos desde el hospital hasta la comunidad y viceversa¹, y hace más difícil establecer la epidemiología de estas infecciones. Como consecuencia de esta situación, se han venido desarrollando metodologías y sistemas de análisis epidemiológicos progresivamente más sofisticados para poder evaluar correctamente las causas de la diseminación de ciertos clones y los riesgos asociados a esta diseminación. Sin embargo, el conocimiento adquirido sobre la estructura poblacional y la dinámica de transmisión de distintos patógenos y el avance de las infraestructuras sanitarias no han ido acompañados siempre de una modernización en la política de prevención, control y tratamiento de las infecciones hospitalarias¹.

Dos artículos de Millán et al² y Conde-Estévez et al³ publicados en el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* avanzan en esta dirección. En sus trabajos, los autores hacen un análisis de bacteriemias producidas por *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*, 2 de las principales causas de infecciones nosocomiales. Como consecuencia de sus estudios, discuten una serie de aspectos relacionados con la elección del tratamiento empírico, la detección y el control de clones

patógenos y la relación entre resistencia y virulencia en estas bacterias. Es importante destacar que ciertos tipos de infecciones, clásicamente consideradas como asociadas a los hospitales, se dan cada vez con mayor frecuencia entre la comunidad no hospitalizada. Incluso en el caso de los patógenos hospitalarios ciertos organismos considerados originalmente como comensales, no virulentos (por ejemplo, *Enterococcus*), han demostrado su potencial patógeno. Esta situación puede deberse a un incremento en el número de personas con una enfermedad basal, que las hace más susceptibles de adquirir una infección, en la diseminación de clones que han adquirido elementos genéticos causantes de una mayor capacidad de colonización y de invasión, que serían los causantes de la enfermedad^{4,5}, y en la adquisición de mecanismos eficaces de resistencia a los antibióticos por estos clones. En cualquier caso, como indica Gaynes⁶, la práctica clínica actual ha hecho que pacientes que antes se mantenían hospitalizados estén ahora bajo tratamiento ambulatorio o en hospitales de día. Dado que el elemento de riesgo fundamental para presentar una infección por un patógeno oportunista es un estado de salud deteriorado⁷, estos pacientes no deben considerarse meramente comunitarios al presentar las dolencias típicas de los pacientes hospitalizados, y esta consideración es relevante a la hora de establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

En línea con estas reflexiones, el artículo de Millán et al² describe el aumento de infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) procedentes del ámbito extrahospitalario, y contiene un mensaje clínico de importancia al plantear la necesidad de reconsiderar el tratamiento de las bacteriemias de adquisición comunitaria (CA) cuando los pacientes han estado previamente asociados a la atención sanitaria (AT) y, por tanto, en realidad forman parte de la población más susceptible a tener una infección. Friedman et al¹ alertaron hace unos pocos años sobre la vaguedad del término «adquisición comunitaria» y propusieron la necesidad de aumentar el número de categorías de bacteriemias de 2 (hospitalaria [HA] y comunitaria) a 3 (HA, CA y extrahospitalaria asociada a la AT). Su objetivo era la mejora de la *elección del*

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.06.011, 10.1016/j.eimc.2009.07.001

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlmtnz@cnb.csic.es (J.L. Martínez).

tratamiento antibiótico empírico dadas las diferencias entre los agentes causales de bacteriemias HA y CA. Esta clasificación se ha planteado especialmente apropiada para las bacteriemias causadas por *S. aureus* y *Enterococcus* debido a las marcadas diferencias de resistencia y virulencia entre los aislados de distintos orígenes^{4,8,9} o, en el caso de *Enterococcus*, al pertenecer a las especies *Enterococcus faecalis* (Efc) o *Enterococcus faecium* (Efm), que presentan distintos patrones de resistencia³. Las cepas CA-SARM se han distinguido tradicionalmente de las cepas HA-SARM (también de cepas AT-SARM, como refleja el artículo de Millán et al) por su mayor sensibilidad a antibióticos, por la presencia de un tipo específico de elemento conjugativo de integración cromosómica que confiere resistencia a meticilina (*staphylococcal chromosomal cassette* [SCC] tipo IV) y por la producción de la toxina-leucocidina Pantón-Valentine⁸. De forma similar, las cepas HA-Efc y HA-Efm son frecuentemente resistentes a antibióticos de primera elección y presentan factores de virulencia que incluyen adhesinas, hemolisinas y proteasas localizadas en islas de patogenicidad, determinantes genéticos que no presentan la mayoría de las cepas CA-Efc y CA-Efm⁹. Conde-Estévez et al³ plantean la necesidad de, a la hora de establecer un tratamiento empírico adecuado, tener en cuenta las marcadas diferencias en los perfiles de sensibilidad a los antibióticos y la virulencia de las 2 especies así como los factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia por cepas HA-Efc y HA-Efm.

Los autores de los artículos comentados en este editorial subrayan que una rápida y una adecuada elección terapéutica es crítica no solo para reducir las tasas de mortalidad de pacientes con sepsis, sino también para controlar y prevenir la expansión y la transmisión de clones patógenos, tanto en poblaciones hospitalizadas como en las comunitarias. De hecho, el artículo de Millán et al² plantea que hasta un tercio de las bacteriemias por SARM no son de origen nosocomial (si bien es cierto que la mayoría de las infecciones son de tipo AT-SARM), lo que llama la atención al papel que el medio no hospitalario tiene en la evolución y la transmisión de estos clones. En las últimas décadas hemos podido constatar la diseminación pandémica de clones de CA-SARM, como ST1-SARM-IV (perteneciente al complejo clonal [CC] designado arbitrariamente como 1) o ST30-SARM-IV (CC30), y de clones HA-SARM, como ST239-SARM-III/IV, USA300 o ST8-SARM-I-IV (CC8), EMRSA-16/ST36-SARM-II (CC30) y ST125-SARM-IV (CC5)^{5,10–12}. El estudio de Millán et al y otros estudios multicéntricos anteriores desarrollados en España indican que en nuestro país se ha diseminado un número reducido de clones internacionales SARM con una frecuencia variable en el tiempo en los distintos hospitales, y refleja el diferente éxito de distintos clones a nivel local^{2,13}. Inicialmente, ST228-MRSA-I (CC5) y más tarde el clon internacional EMRSA-16 (ST36-MRSA-II), muy frecuente en el Reino Unido y derivado de ST30-SARM, reemplazaron el clon ibérico (ST247-SARM-I) predominante en España antes de 1996. En la actualidad, este clon tiene una representación desigual en distintas instituciones, mientras que el ST125-MRSA-IV se ha convertido en el más frecuente desde 1996. Este clon parece derivar del clon internacional pediátrico ST5-MRSA-IV, del que también derivan los primeros aislados de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina inicialmente identificados en Japón y en Estados Unidos.

Aunque el artículo de Conde-Estévez et al³ no analiza la diversidad clonal, sí hace hincapié en que la proporción de aislamientos de Efm ha ido incrementándose en el tiempo con respecto al total de *Enterococcus*, situación probablemente debida a diferentes causas que incluyen el distinto patrón de resistencia a los antibióticos que presentan ambas especies y la adquisición de determinantes genéticos que favorecen la colonización y la persistencia en el tracto gastrointestinal de individuos mayores

de 65 años (Freitas et al, enviado). Otros estudios españoles han documentado la sobrerrepresentación de clones internacionales de HA-Efm (ST16, ST17, ST18, ST203 pertenecientes al CC17) y HA-Efc (ST6-CC2 y CC9)^{9,14,15}. De forma similar a lo que sucede con *S. aureus*, se ha producido la expansión local de HA-Efc-ST6 (CC2), que parece haber reemplazado a los clones HA-Efc-CC9 (14, Teresa M. Coque, datos no publicados). En el caso de HA-Efm, parecen coexistir clones amplificados desde 1996 (ST17 y ST18) con otros descritos en 2000 (ST16) y 2004 (ST203, causante de epidemias en Alemania desde finales de la década de 1990) (¹⁴, TMC, datos no publicados).

Además de la alta transmisibilidad de los clones epidémicos, hay que tener en cuenta su frecuente diversificación y evolución, que puede dar lugar a una modificación de sus perfiles de resistencia y patogenicidad y su sensibilidad al tratamiento antibiótico. En el caso de *S. aureus*, la variabilidad del *cluster accessory gene regulator* (*agr*) que regula la producción de distintos factores de virulencia y favorece la formación de biopelículas determina la patogenicidad de ciertos clones, y se ha utilizado como marcador de HA-MRSA con sensibilidad disminuida a la vancomicina (*agr* II) o de cepas CA-SARM (*agr* I)^{16,17}. Aunque la mayoría de las cepas de *S. aureus* heterorresistentes o tolerantes a glucopéptidos se identifican como HA-SARM-CC5 con la variante *agr* II, se han documentado recientemente fracasos terapéuticos con glucopéptidos para el tratamiento de bacteriemias o infecciones pediátricas graves causadas por CA-SARM y carentes de *agr* II^{18,19}. Por otra parte, debido a los factores sociodemográficos mencionados y a la falta de una política integrada de control de patógenos resistentes, se ha descrito la diseminación de clones HA-SARM entre animales (CC8, CC22 y CC5), y recientemente algunos hospitales han documentado la aparición de CA-SARM en el ámbito nosocomial, que en algunas instituciones ha experimentado un aumento del 17–56% en tan solo 4 años²⁰. De forma análoga, se ha descrito la presencia de HA-Efm y HA-Efc en animales y en individuos sanos y la presencia de CA-Efm y CA-Efc en hospitales. Actualmente, resulta preocupante la transmisión a humanos de clones epidémicos altamente patógenos en animales, como SARM-ST398 o Efm-CC5^{21–23}.

Los estudios de biología de poblaciones nos han permitido avanzar extraordinariamente en el conocimiento de esta diversidad. Aunque la estructura poblacional clonal de *S. aureus* hizo pensar que ciertas variantes de distintos elementos o clusters (por ejemplo, SCC y *agr*) estaban asociadas a clones específicos, distintos fenómenos de transferencia genética horizontal han favorecido la diversidad en la distribución de SCC, *agr* y otros elementos entre distintos subgrupos o clones de esta especie^{24,25}. Además de los fenómenos de transferencia horizontal y recombinación, distintos factores fisiológicos del huésped, incluyendo los niveles de glucosa, los cambios de pH y los cambios determinados por la cirugía, la inmunoterapia o el tratamiento antibiótico, pueden influir en la expresión de *agr* y de los genes de virulencia que regula²⁶. Esto induce a pensar que la selección de pequeñas diferencias en distintos alelos y los fenómenos de recombinación posterior pueden dar lugar a nuevos patrones de expresión de determinantes de virulencia, tal y como ha sucedido con *S. aureus* CC30 o CC5²⁰. Estos sucesos de microevolución pueden analizarse mediante la secuenciación de genomas completos. Un reciente estudio de este tipo ha permitido determinar el patrón evolutivo de SARM¹². La transmisión intercontinental se debe a un número limitado de clones, a partir de los que se expanden subclones que llegan a ser dominantes en una cierta zona geográfica. Además, en los hospitales se puede trazar la microevolución de los subclones establecidos mediante análisis de *single nucleotide polymorphism* (SNP) del genoma completo¹², lo que puede ayudar a trazar la transmisión intrahospitalaria de un modo más preciso y establecer, por tanto, medidas más eficaces que impidan esta

transmisión y la consecuente evolución de estos importantes patógenos bacterianos.

Financiación

Los proyectos BIO 2008–00090 del Ministerio de Ciencia e Innovación, KBBE-227258 (BIOHYPO) y PAR de la Unión Europea (JLM) y PI07/1441 y PS09/02381 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y LSHE-2007-037410 de la Unión Europea (TMC) financian el trabajo en nuestros laboratorios.

Bibliografía

1. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137:791–7.
2. Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, Gonzalez MP, Almirante B, Cercenado E, et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; doi:10.1016/j.eimc.2009.08.004.
3. Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-De Antonio J, et al. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; doi:10.1016/j.eimc.2009.07.004.
4. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuno E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary and community hospitals. *Clin Microbiol Infect.* doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03089.x. En prensa.
5. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:821–8.
6. Gaynes R. Health care-associated bloodstream infections: A change in thinking. *Ann Intern Med.* 2002;137:850–1.
7. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: Pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:647–79.
8. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S269–72.
9. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9:454–60.
10. Arias CA, Rincon S, Chowdhury S, Martinez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF—a US-Colombian connection?. *N Engl J Med.* 2008;359:2177–9.
11. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, et al. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet.* 2005;365:1256–8.
12. Harris SR, Feil EJ, Holden MT, Quail MA, Nickerson EK, Chantratita N, et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science.* 2010;327:469–74.
13. Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol.* 2006;44:266–70.
14. Ruiz-Garbajosa P, Coque TM, Canton R, Willems RJ, Baquero F, Del Campo R. High-risk clonal complexes CC2 and CC9 are widely distributed among *Enterococcus faecalis* hospital isolates recovered in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:513–8.
15. Coque TM, Willems RJ, Fortun J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish university hospital: Setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2693–700.
16. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, Wennersten C, Venkataraman L, Novick RP, et al. Accessory gene regulator (*agr*) locus in geographically diverse *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1492–502.
17. Robinson DA, Monk AB, Cooper JE, Feil EJ, Enright MC. Evolutionary genetics of the accessory gene regulator (*agr*) locus in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2005;187:8312–21.
18. McCalla C, Smyth DS, Robinson DA, Steenbergen J, Luperchio SA, Moise PA, et al. Microbiological and genotypic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3441–3.
19. Welsh KJ, Abbott AN, Lewis EM, Gardiner JM, Kruzal MC, Lewis CT, et al. Clinical characteristics, outcomes, and microbiologic features associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin. *J Clin Microbiol.* 2010;48:849–99.
20. Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:236–42.
21. Kluytmans JA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food products: Cause for concern or case for complacency? *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:11–5.
22. Novais C, Coque TM, Boerlin P, Herrero I, Moreno MA, Dominguez L, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone in swine, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1985–7.
23. Lu HZ, Weng XH, Li H, Yin YK, Pang MY, Tang YW, et al. *Enterococcus faecium*-related outbreak with molecular evidence of transmission from pigs to humans. *J Clin Microbiol.* 2002;40:913–7.
24. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:7687–92.
25. Fan J, Shu M, Zhang G, Zhou W, Jiang Y, Zhu Y, et al. Biogeography and virulence of *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE.* 2009;4:e6216.
26. Sugiyama Y, Okii K, Murakami Y, Yokoyama T, Takesue Y, Ohge H, et al. Changes in the *agr* locus affect enteritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1528–35.