



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Impacto de la diseminación de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de metalo- β -lactamasas en los hospitales: presente y futuro

Impact of dissemination of metallo- β -lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals: present and future

Antonio Oliver

Servicio de Microbiología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España

Entre las múltiples β -lactamasas transferibles descritas hasta la fecha, las carbapenemasas de clase B, también denominadas metalo- β -lactamasas (MBL), son quizá las que suponen una limitación mayor para nuestro amplio arsenal de antibióticos β -lactámicos^{1,2}. Estas temibles enzimas son las únicas capaces de hidrolizar de forma eficiente todos los β -lactámicos bicíclicos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y las carbapenemas; únicamente los monobactámicos, como el aztreonam, escapan de su actividad devastadora. A diferencia del resto de las β -lactamasas (serina β -lactamasas), cuya actividad depende de un residuo de serina en el centro activo de la enzima, las carbapenemasas de clase B son metaloenzimas (de ahí su nombre) que requieren cationes divalentes, generalmente cinc, como cofactores². Esta propiedad hace que sean inhibibles por quelantes como el EDTA (ácido etileno diamino tetracético), lo cual si bien no supone una oportunidad para contrarrestar su actividad en el tratamiento de las infecciones, dada la obvia toxicidad de estos compuestos, al menos nos deja el consuelo de ayudarnos a reconocerlas en el laboratorio^{2,3}. Tampoco son de ayuda en la práctica clínica los inhibidores de β -lactamasas clásicos, como el ácido clavulánico o el tazobactam, ya que éstos no presentan actividad alguna en las MBL².

Originalmente, se describieron las MBL hace ya 5 décadas como enzimas de codificación cromosómica, primero en bacterias grampositivas (*Bacillus cereus*) y luego en algunos bacilos gramnegativos no fermentadores (BGN-NF) de origen fundamentalmente ambiental, como *Stenothrophomonas maltophilia*¹. No obstante, nuestra percepción de la relevancia de este tipo de β -lactamasas cambió radicalmente a finales de la década de 1980, cuando por primera vez se detectó una MBL transferible, la IMP-1, en una cepa clínica de *Pseudomonas aeruginosa* en Japón. Las voces de alarma de entonces no se equivocarían; 2 décadas después, la familia de las MBL transferibles ha crecido enormemente en número e importancia. A las enzimas IMP le siguieron las enzimas VIM, detectadas en Verona (Italia) a mediados de la década de 1990. Ambos grupos de MBL se encuentran hoy ampliamente diseminados por prácticamente toda la geografía

mundial, y, además, en múltiples especies bacterianas, incluidos *P. aeruginosa* y otros BGN-NF, así como miembros diversos de la familia de las enterobacterias². Más recientemente han aparecido otros grupos de MBL transferibles, las SPM, GIM o SIM, todavía restringidas a áreas geográficas concretas. Además de su abrumador espectro de hidrólisis, hay otro aspecto ciertamente preocupante de las MBL transferibles: su casi invariable codificación en elementos de captura génica, los integrones, junto con determinantes de resistencia a los aminoglucósidos y otros antibióticos².

Globalmente, las MBL transferibles todavía tienen un peso moderado en el panorama epidemiológico actual de la multirresistencia en *P. aeruginosa*, siendo todavía mucho más relevante, cuantitativamente, la combinación de mecanismos de resistencia cromosómicos, entre ellos la expresión reducida de la porina OprD, la desrepresión de la β -lactamasa cromosómica AmpC o la hiperproducción de alguna de las múltiples bombas de expulsión codificadas en el genoma de esta especie bacteriana⁴. No obstante, las dimensiones actuales de este problema emergente son ciertamente muy distintas en función de la localización geográfica: mientras que hay territorios en los que el aislamiento de cepas productoras de MBL es todavía algo excepcional, en otros es ya un problema endémico de proporciones enormes. Entre estos últimos, atendiendo a los datos disponibles, quizá sea Brasil uno de los ejemplos más extremos. Según muestran los datos del estudio SENTRY, cerca de la mitad de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de los hospitales brasileños son resistentes al imipenem, siendo casi la mitad de ellas productoras de MBL⁵. Es interesante observar que la explosiva emergencia de cepas productoras de MBL en Brasil está mediada por la diseminación de una metalo- β -lactamasa autóctona, aún no detectada fuera de este país, denominada, haciendo honor a la ciudad donde se detectó por vez primera (São Paulo [Brasil]), SPM-1⁶. Asimismo, cabe destacar en este contexto la elevada diseminación nosocomial de clones concretos prácticamente panresistentes⁶, que frecuentemente coproducen, junto con SPM-1, una nueva metilasa del ARNr 16S, RmtD, que confiere resistencia a todos los aminoglucósidos utilizados en la práctica clínica⁷.

En este número de la revista ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, Cezario et al⁸ presentan un buen ejemplo de este

Correo electrónico: antonio.oliver@ssib.es

imponente panorama. En él se estudian 47 casos de infección por *P. aeruginosa* resistente al imipenem en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de Uberlandia (Brasil). Llama la atención el hecho que hasta el 95% de los aislados de *P. aeruginosa* estudiados presentaron un patrón de multirresistencia extrema, y únicamente fueron sensibles a las polimixinas. En la mayoría de ellos (77%) se demostró la producción de MBL por ensayos fenotípicos, principalmente SPM-1, a tenor de los resultados de las PCR realizadas en un subgrupo de los aislados. Mediante estudios moleculares y la epidemiología clásica, se demuestra una importante transmisión cruzada entre los pacientes de 2 clones productores de MBL mayoritarios, durante los 18 meses que duró el estudio. Además, el trabajo incluye un estudio de casos (47) y controles (122) en el que la edad avanzada, la ventilación mecánica, la traqueostomía y el uso previo de carbapenemas aparecen como principales factores de riesgo para la infección por estas cepas. Finalmente, los autores aciertan a concluir que la no aplicación de las medidas apropiadas de control de la infección nosocomial (entre ellas la baja adherencia a la higiene de manos) podría ser uno de los principales detonantes de esta situación, con consecuencias tremendas, dada la mortalidad elevada (70%) que documentan para los pacientes infectados por las cepas productoras de MBL.

La situación actual en los hospitales españoles parece todavía bien distinta de la descrita en países como Brasil. No obstante, datos como los presentados en el trabajo de Cezario et al⁸ deben concienciarnos de la importancia de estar preparados para detectar y contener estos importantes determinantes de resistencia transferible. En España, el primer caso de infección por *P. aeruginosa* productora de MBL (VIM-2) se detectó en Barcelona y se publicó en 2002⁹. En un estudio multicéntrico (127 hospitales) realizado a finales de 2003 y publicado recientemente¹⁰ se ha evaluado la prevalencia en el ámbito nacional de cepas productoras de MBL. Si bien se documentó un aumento de la resistencia al imipenem respecto al estudio previo realizado 5 años antes (subiendo del 14 al 18%), y cerca de la mitad (46%) de los aislados resistentes a carbapenemas cumplían los criterios de multirresistencia, la prevalencia de aislados productores de MBL fue muy baja. Únicamente uno de los 236 aislados de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas estudiados fue productor de MBL (VIM-2), lo cual supone una prevalencia del 0,4% entre los aislados resistentes y del 0,08% entre el total de aislados de *P. aeruginosa* recogidos en el estudio. Estas cifras contrastan enormemente con las descritas en países como Brasil, o incluso otros mucho más cercanos, como Italia; en un estudio realizado en fechas similares, la prevalencia detectada en este país fue más de 10 veces superior a la encontrada en España (12,6% de los aislados resistentes a carbapenemas, 1,3% del total de aislados de *P. aeruginosa*)¹¹. No obstante, esta situación favorable podría estar cambiando ya, según muestran los últimos datos disponibles: recientemente se ha descrito el primer brote (34 casos) de infección nosocomial por *P. aeruginosa* multirresistente productora de MBL (VIM-2) en un hospital de Barcelona¹², así como los primeros casos, prácticamente de forma simultánea, en hospitales de Madrid¹³, Cantabria¹⁴ y Mallorca^{15,16}, donde además se detecta una nueva MBL (VIM-13)¹⁷ y se describen los primeros casos de infecciones respiratorias crónicas por cepas mucoides de *P. aeruginosa* productoras de MBL¹⁸. Todos estos datos indican que, en un futuro cercano, la multirresistencia mediada por MBL transferibles puede convertirse en un problema de dimensiones importantes, no sólo en *P. aeruginosa*, sino también en *Enterobacteriaceae*, dada la reciente descripción de las primeras cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Enterobacter cloacae* productoras de VIM-1 en hospitales de Barcelona¹⁹ y Madrid²⁰. Para tratar de contener al máximo posible este

problema, es fundamental la labor eficaz de equipos cualificados en el control de infección nosocomial, y del laboratorio de microbiología, que debe implementar las técnicas apropiadas para su detección, que no siempre resulta fácil³.

Bibliografía

1. Queenan A, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440–58.
2. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:306–25.
3. Cano ME, Domínguez MA, Ezpeleta C, Padilla B, Ramírez de Arellano E, Martínez-Martínez L. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:220–9.
4. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002;34:634–40.
5. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo- β -lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis.* 2005;41: S276–8.
6. Figueiredo-Mendes CM, Sinto S, Mello-Sampaio JL, Cardoso-Leao S, Oplustil CP, Turner P, et al. *Pseudomonas aeruginosa* clonal dissemination in Brazilian Intensive Care Units. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:402–5.
7. Doi Y, Ghilardi ACR, Adams J, De Oliveira Garcia D, Paterson DL. High prevalence of metallo- β -lactamase and 16S rRNA methylase coproduction among imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3388–90.
8. Cezário RC, De Mororais DL, Ferreira JC, Pinto RMC, Darini ALC, Gontijo Filho PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamase in adults intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enferm Infecc Clin Microbiol.* 2009;CITA CRUZADA.
9. Prats G, Miro E, Mirelis B, Poirel L, Bellais S, Nordmann P. First isolation of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:932–3.
10. Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4329–35.
11. Rossolini GM, Luzzaro F, Migliavacca R, Mugnaioli C, Pini B, De Luca F, et al. First countrywide survey of acquired metallo- β -lactamases in Gram-negative pathogens in Italy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:4023–9.
12. Peña C, Suárez C, Tubau F, Gutiérrez O, Domínguez A, Oliver A. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* producing the metallo- β -lactamase VIM-2 in a Spanish hospital: clinical and epidemiological implications. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:1026–9.
13. Cercenado E, Marín M, Goyanes MJ, Insa R, Bouza E. Utilidad del E-test MBL para la detección de metalo-beta-lactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a las carbapenemas. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Abstract 128. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(Espec Congr):48–9.
14. Monteagudo I, Romo M, Calvo J, Agüero J, Martínez-Martínez L. Detección de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de la carbapenemasa VIM-2 en Cantabria. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Abstract 339. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(Espec Congr):127.
15. Gutiérrez O, Garau M, Gallegos C, Pérez JL, Oliver A. Caracterización de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemas en dos hospitales de Mallorca: descripción de la nueva enzima VIM-13. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Abstract 566. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(Espec Congr):210.
16. Gutiérrez-Urbon O, Requena-Rodríguez MJ, Díaz-Androlín P, Oliver-Palomo A. Aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasa (VIM-2) y de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasa de espectro extendido (SHV-2) en una úlcera perianal de un paciente hematológico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:574–5.
17. Juan C, Beceiro A, Gutiérrez O, Alberti S, Garau M, Pérez JL, et al. Characterization of the new metallo- β -lactamase VIM-13 and its integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3589–96.
18. Juan C, Gutiérrez O, Renom F, Garau M, Gallegos C, Alberti S, et al. Chronic respiratory infections by mucoid carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains, a new potential public health problem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2285–6.
19. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two *Enterobacteriaceae* isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3492–4.
20. Tato M, Coque TM, Ruiz-Carbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology outbreak of *Enterobacteriaceae* infection involving VIM-1 metallo- β -lactamase in Spain: towards endemicity? *Clin Infect Dis.* 2007;45:1171–8.