



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### Epidemiología y mecanismos de resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*: papel de los clones de alto riesgo en la multirresistencia



### Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: Role of high-risk clones in multidrug resistance

Antonio Oliver

Servicio de Microbiología, Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España

*Pseudomonas aeruginosa*, microorganismo ubicuo en la naturaleza y de gran versatilidad, es uno de los principales patógenos implicados en infecciones humanas oportunistas<sup>1</sup>. *P. aeruginosa* es una de las causas más frecuentes de infección en pacientes hospitalizados, afectando especialmente a pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) con neumonía asociada a ventilación mecánica o con infección de quemaduras extensas, ambos procesos asociados con una elevada mortalidad. Asimismo, *P. aeruginosa* es la principal causa de infección respiratoria crónica (con elevada morbimortalidad) en pacientes con fibrosis quística, bronquiectasias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La creciente prevalencia de infecciones nosocomiales por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes (MDR, resistencia a 3 o más clases de antibióticos) y con resistencia extensa (XDR, resistencia a todas menos 1 o 2 clases de antibióticos), llegando en ocasiones incluso a la panresistencia (PDR, resistencia a todos los antibióticos disponibles)<sup>2</sup>, compromete enormemente la selección de tratamientos efectivos, y por tanto se asocia con una elevada morbimortalidad<sup>3</sup>. Esta creciente prevalencia de cepas MDR/XDR resulta de la conjunción de la extraordinaria capacidad de *P. aeruginosa* para desarrollar resistencia frente a casi todos los antimicrobianos disponibles mediante la selección de mutaciones cromosómicas, con la cada vez más frecuente producción de determinantes de resistencia exógenos, generalmente localizados en integrones codificados en elementos genéticos transferibles (plásmidos o transposones)<sup>4</sup>. Entre estos determinantes cabe destacar por su importancia clínica los genes de las  $\beta$ -lactamasas de mayor espectro hidrolítico (carbapenemasas y  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido [BLEE]), frecuentemente asociados con determinantes de resistencia a aminoglucósidos. La amplificación por diseminación intrahospitalaria originando situaciones epidémicas/endémicas de determinadas cepas MDR/XDR juega sin duda un papel clave en las crecientes dimensiones de este problema, aunque es si cabe aún

más alarmante la evidencia de la existencia de cepas epidémicas MDR/XDR ampliamente diseminadas a nivel internacional, denominadas clones de alto riesgo (*high-risk clones*), principalmente el ST111, el ST175 y el ST235<sup>5-8</sup>.

En este número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Estepa et al.<sup>9</sup> analizan la epidemiología molecular y los mecanismos de resistencia a carbapenemas de las cepas de *P. aeruginosa* procedentes del Hospital San Pedro de Logroño, en La Rioja. Concretamente, el estudio incluye 85 aislados procedentes de muestras clínicas obtenidas entre 2008 y 2011 de 60 pacientes. El estudio de la epidemiología molecular mediante electroforesis de campo pulsado puso de manifiesto una relativamente alta diversidad clonal (35 patrones diferentes). No obstante, a pesar de la aparente diversidad clonal, se documenta una importante asociación entre la resistencia a carbapenemas y la resistencia a otros antibióticos; de hecho, el 100% de los aislados cumplirían el criterio de MDR, ya que la inmensa mayoría de ellos, además de a las carbapenemas, fueron resistentes a fluoroquinolonas y a aminoglucósidos. Estos datos obtenidos para las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas, con relativamente alta diversidad clonal pero asociada a perfiles de multirresistencia, coinciden con los resultados de un estudio multicéntrico español llevado a cabo en 2003<sup>10</sup>.

Sin duda, uno de los aspectos claves a tener en cuenta respecto a la resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*, tanto desde el punto de vista epidemiológico como desde el terapéutico, es si esta está mediada por carbapenemasas transferibles o por mutaciones cromosómicas en el gen de la porina OprD. Afortunadamente, todas las cepas fueron negativas para la producción de carbapenemasas, resultando la resistencia en todos los casos de la mutación de OprD, bien a través de la creación de codones de terminación prematuros, inserciones, deleciones o por interrupción del gen mediante secuencias de inserción. Este es un dato positivo, ya que por un lado el riesgo de diseminación (horizontal) del mecanismo de resistencia es mucho menor y por otro porque, al no estar implicada la producción de carbapenemasas, y

Correo electrónico: antonio.oliver@ssib.es

particularmente las metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL), las nuevas combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam, podrían mostrar actividad en estas cepas. La baja prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasas coincide con los datos nacionales; si bien es un problema que va en aumento, los últimos estudios multicéntricos sitúan la prevalencia todavía en el 1-2%<sup>11,12</sup>. No obstante, se han descrito ya importantes brotes epidémicos en algunos hospitales, tanto de cepas productoras de MBL (VIM-2) como de carbapenemasas de clase A (GES-5)<sup>5,7</sup>. Al contrario de lo documentado para los  $\beta$ -lactámicos, la resistencia a aminoglucósidos en el estudio de Estepa et al. se debió mayoritariamente a la presencia de integrones de clase 1 portadores de genes de enzimas modificantes de aminoglucósidos exógenos, particularmente el *aadB*.

A pesar de la relativamente alta diversidad clonal, el análisis *multilocus sequence typing* (MLST), realizado en las 41 cepas portadoras de integrones, reveló la presencia de únicamente 4 clones, siendo con gran diferencia el más abundante el S175 (35 de los 41 aislados). Nuevamente, estos datos coinciden con los documentados a nivel nacional: la mayoría (77%) de las cepas XDR (15%) documentadas en el estudio multicéntrico REIPI de bacteriemia por *P. aeruginosa* pertenecieron al ST175<sup>13</sup>. De hecho, los dos marcadores de resistencia más frecuentes del estudio de Estepa et al. —la mutación Q142X en OprD y la presencia del gen *aadB*— son componentes clave del resistoma del clon ST175<sup>14,15</sup>. Aunque no se aborda específicamente en este estudio, el clon ST175 tiene varias mutaciones en regiones QRDR, lo que explicaría buena parte de la asociación entre resistencia a carbapenemas y fluoroquinolonas documentada. Por el contrario, en el trabajo de Estepa et al. no se encuentra asociación con hiperproducción de AmpC, difiriendo de los datos del estudio multicéntrico que reflejan que el clon ST175 suele contener mutaciones determinantes de la hiperproducción de AmpC, particularmente la G154R en AmpR.

En síntesis, estudios como el realizado por Estepa et al. son necesarios para conocer la situación y proyección de la epidemiología y mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa*, lo cual tiene implicaciones importantes tanto para el establecimiento de medidas de control de infección como para determinar las perspectivas de las nuevas opciones terapéuticas frente a *P. aeruginosa*, incluyendo las ya disponibles ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam o las múltiples combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas actualmente en desarrollo.

## Bibliografía

1. Silby MW, Winstanley C, Godfrey SA, Levy SB, Jackson RW. *Pseudomonas* genomes: Diverse and adaptable. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:652–80.
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268–81.
3. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010;10:441–51.
4. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:582–610.
5. Viedma E, Juan C, Acosta J, Zamorano L, Otero JR, Sanz F, et al. Nosocomial spread of colistin-only-sensitive sequence type 235 *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing the extended-spectrum beta-lactamases GES-1 and GES-5 in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4930–3.
6. Suarez C, Peña C, Arch O, Domínguez MA, Tubau F, Juan C, et al. A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition. *BMC Infect Dis.* 2011;11:272.
7. Viedma E, Juan C, Villa J, Barrado L, Orellana MA, Sanz F, et al. VIM-2-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST175 clone, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1235–41.
8. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat.* 2015;21–22:41–59.
9. Estepa V, Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Olarte I, Torres C, Sáenz Y. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:141–7.
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. Riera E, Cabot G, Mulet X, García-Castillo M, del Campo R, Juan C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: Impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2022–7.
12. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases REIPI. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1265–72.
13. Peña C, Cabot G, Gómez-Zorrilla S, Zamorano L, Ocampo-Sosa A, Murillas J, et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis.* 2015;60:539–48.
14. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Domínguez MA, Gago JF, Juan C, Tubau F, et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6349–57.
15. Cabot G, López-Causapé C, Ocampo-Sosa AA, Sommer LM, Domínguez MA, Zamorano L, et al. Deciphering the resistome of the widespread *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 175 international high-risk clone through whole-genome sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:7415–23.