

Editorial

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXII Núm. 86

Dra. Virginia Díaz Jiménez

Coordinador Médico de los Laboratorios de Microbiología, SADYTRA, Instituto Nacional de Pediatría.

Un reto y una preocupación actual: *Pseudomonas aeruginosa*

La resistencia a múltiples antibióticos se ha incrementado en los últimos años, sobre todo en el caso de *Enterobacterias*: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter* spp. Dicha resistencia ocurre como resultado de la modificación o inactivación del antibiótico, la modificación del sitio de unión o bien, una disminución en la acumulación, la cual ocasiona alteración en la permeabilidad de la membrana y/o incremento en las bombas de flujo al exterior.

Estas alteraciones pueden ser una característica intrínseca del organismo, resultado de una mutación o de la adquisición de genes de resistencia exógena.¹ Por lo tanto, la multiresistencia resulta de la acumulación de múltiples mutaciones y/o genes de resistencia (por ejemplo, integrones), mutaciones puntuales (como aquellas que afectan la permeabilidad de la membrana externa) o la expresión de sistemas de expulsión para resistencia a múltiples fármacos de amplio espectro (multidrug resistance, MDR por sus siglas en inglés).

La *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram negativo no fermentador, el cual tiene características muy especiales que le han permitido producir infecciones cuyo tratamiento se ha convertido actualmente en un reto.² Este microorganismo fue descrito en 1970 y desde entonces se ha asociado a bacteriemias letales en pacientes inmunocomprometidos.

El Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC por sus siglas en inglés), en Estados Unidos, reportó que los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* ocasionaron: 21% neumonías, 10% infecciones de vías urinarias y 3% hemocultivos positivos, en 112 hospitales estudiados en el periodo 1992-1997.³ En Europa, en 1992, se encontró una prevalencia de neumonía de 30%, 19% infecciones de vías urinarias y 10% hemocultivos positivos, en 1,417 unidades de cuidados intensivos.

No existe una definición aceptada por completo para *Pseudomonas* multiresistente, pero la literatura considera que cuando existe resistencia a más de tres grupos de antibióticos, ésta se presenta. En 2007, el Sistema de Vigilancia de Resistencia reportó un incremento de resistencia a meropenem de 6.4 a 8.6% y a imipenem de 10.7% a 18.3% (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Información de susceptibilidad anual de *Pseudomonas aeruginosa* a meropenem en Estados Unidos

Año (número de microorganismos estudiados)	1999 (193)	2000 (299)	2001 (298)	2002 (321)	2003 (133)	2004 (689)	2005 (589)	2006 (606)	2007 (454)
Meropenem	16.1	10.1	8.4	4.4	7.3	5.8	6.8	6.4	8.6
Imipenem	18.7	13.4	9.7	7.5	9.5	5.1	7.3	10.7	18.3
Ceftazidima	10.9	13.0	10.1	9.7	10.8	13.4	9.8	12.9	10.8
Cefepime	7.2	9.7	5.4	6.3	6.2	5.8	4.8	5.6	6.6
Piperacilina/ tazobactam	10.9	13.7	9.1	8.4	9.7	12.0	9.0	11.4	11
Gentamicina	8.8	18.4	17.8	8.4	11.0	9.9	12.1	11.7	9.9
Tobramicina	5.7	8.0	9.1	6.9	9.5	7.7	10.4	7.9	7.3
Ciprofloxacino	11.9	20.4	22.1	22.7	25.3	21.2	22.4	20.6	19.6
Levofloxacino	-	-	-	-	26.0	23.2	22.4	21.8	22.0
Aztreonam	25.4	20.7	21.5	16.5	16.5	19.4	12.2	-	-

Jones RN, et al. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagnos Microbiol and Infect Dis* 2008;61:203-13.

Los mecanismos de resistencia a carbapenems más frecuentemente usados por *Pseudomonas aeruginosa* son la reducción de porinas OprD y la sobreexpresión de bombas de expulsión activa Mex AB-OprD, aunque no son los únicos. Por el momento, las carbapenemasas no están muy extendidas, pero constituyen un mecanismo de resistencia importante debido a que están localizadas en elementos móviles: los integrones de clase I.¹

Un integrón es un elemento que permite la integración y captura de cassettes genéticos móviles, como regiones de resistencia a carbapenems (metalo β -lactamasas), aminoglucósidos y hasta desinfectantes locales. Lo anterior representa un grave problema para el clínico que se enfrenta a microorganismos que permiten la integración de regiones que confieren resistencia y, aunado a otros mecanismos (por ejemplo, porinas, bombas de expulsión, β -lactamasas) se obtienen microorganismos multirresistentes con capacidad de una transmisión horizontal de integrones.^{5,6} Se consideran de importancia clínica las metalo- β -lactamasas (reportadas en gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*), las OXA-carbapenemasas (reportadas en *Acinetobacter sp.*) y las carbapenemasas de clase A (*Pseudomonas aeruginosa*s).⁷

Las metalo- β -lactamasas son metaloenzimas que pueden hidrolizar a todos los β -lactámicos, excepto al aztreonam, lo cual puede sugerir la presencia de este tipo de enzimas por medio del reporte de sensibilidad. Dichas enzimas pueden codificarse cromosómicamente y con ayuda de aparatos genéticos de transmisión.⁸

Se han descrito las más frecuentes y con importancia clínica: VIM, IMP, SPM-1 y GIM-1. La primera metaloenzima de tipo VIM que se identificó fue a partir de un aislamiento clínico de *P. aeruginosa* en Italia, en 1997. Actualmente se encuentran descritos 23 tipos.⁹ Las VIM se encuentran en el integrón 1 y la metalo β -lactamasa IMP en el integrón 3. A nivel mundial predomina la metaloenzima VIM-2, la cual se encontró hasta el año 2008 en 37 ciudades, más recientemente en India, Bélgica e Irán. En México, se tiene documentado un caso en 2008, con metalo β -lactamasa IMP-18 localizado en el integrón clase 1 (In96) en un paciente de 61 años con diabetes mellitus, con una hospitalización de 31 días. Como se indicó anteriormente, existe el riesgo de una diseminación de los mecanismos de resistencia en nuestro país.¹⁰

Es de suma importancia corroborar la presencia de este tipo de enzimas, pues al tener la capacidad de

transmitirse por medio de un integrón, es muy alta la posibilidad de un brote de microorganismos multirresistentes. Por lo anterior, al detectarse una cepa MDR a través de sistemas automatizados, deberá realizarse la confirmación con otro método alterno, como las microdiluciones en caldo o los discos de difusión, para entonces enfocar el tratamiento.

Se encuentra reportado en la literatura un porcentaje de error en la sensibilidad de los sistemas automatizados para *Pseudomonas aeruginosa*.¹¹

La mortalidad se ha reportado tres veces mayor en pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* MDR, nueve veces mayor en pacientes con bacteriemia secundaria y dos veces mayor durante la estancia intrahospitalaria, lo cual también incrementa el costo.¹²

Las cepas MDR de *P. aeruginosa* tienen gran virulencia. Se ha reportado una alta mortalidad de hasta 30.7% en pacientes hospitalizados que recibieron un tratamiento inadecuado para la bacteriemia, en comparación con aquellos que recibieron un tratamiento adecuado (17.8%).¹³ Se trata de cepas que, por lo general, únicamente son sensibles a colistina, un antibiótico muy antiguo que se descubrió en 1947 y que apareció en el mercado en 1950, perteneciente al grupo de la polimixina B y producida a partir del *Bacillus colistinus*. El mecanismo de acción de la colistina ocurre en la membrana celular de los bacilos Gram negativos; sus efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad y neurotoxicidad, mismos que deberán evaluarse en función del riesgo-beneficio del paciente.¹² Con respecto a los nuevos antibióticos contra patógenos Gram positivos, la tigeciclina únicamente se ha encontrado con actividad en enterobacterias MDR, incluyendo cepas con genotipo de metalo- β -lactamasas. Aunado a la posibilidad de que en los próximos seis años es difícil que contemos con un antibiótico específico, el tratamiento de los microorganismos MDR se convierte en un problema epidemiológico.

Además de determinar el tratamiento más adecuado para nuestro paciente, al mismo tiempo el laboratorio de microbiología deberá dar aviso de la presencia del microorganismo multirresistente al Comité de Infecciones Nosocomiales, para implementar un aislamiento estricto y así evitar su transmisión a otros pacientes.

En conclusión, el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* es complicado dada la resistencia intrínseca a los agentes antimicrobianos y la selección de resistencia. Por ello, el clínico debe tener

la información para conocer los mecanismos de resistencia de este microorganismo, así como las medidas a tomar por el Comité de Infecciones

Nosocomiales y las opciones de tratamiento para los pacientes que adquieran infecciones por *P. aeruginosa* MDR.

Referencias

1. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:12-26.
2. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*. Capítulo 26 en: Frontiers in antimicrobial resistance. ASM Press, 2005. p. 355-66.
3. Richards MJ, Edwards J, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical Care Medicine* 1999;27:887-92.
4. Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagn Microbiol and Infect Dis* 2008;61:203-13.
5. Hocquet D, Bertrand X, et al. Genetic and phenotypic variations of a resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemic clone. *Antimicrob Agents Chem* 2003;47(6):1887-94.
6. Fluit A, Schmitz F. Resistance integrons and super-integrons. *Clin Microb Infect* 2004;10:272-88.
7. Walsh T. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367-71.
8. Walsh T, Toleman M. Metallo- β -lactamases: quiet before the storm. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(2):306-25.
9. Lahey Clinic. Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant β -Lactamases. Citado: el 30 de septiembre de 2008. Disponible en: <http://lahey.org/studies/>.
10. Garza U, Tinoco P, Silva J, Morfin R, Rodríguez E, León G. Metallo- β -lactamase IMP-18 is located in class I integron (In 96) in a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa* from Mexico. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31:76-90.
11. Juretschko S, La Bomardi V. Accuracies of β -lactam susceptibility test results for *Pseudomonas aeruginosa* with four automated systems (BD Phoenix, Microscan Walk Away, Vitek and Vitek 2). *J Clinical Microbiol* 2007;45(4):1339-42.
12. Giamarellou H, Kanellakoulou K, et al. Current therapies for *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Clin* 2008;24:261-78.
13. Micek S, Lloyd A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1306-11.