

# Infeción por gramnegativos resistentes

Patricia Ruiz-Garbajosa  
Rafael Cantón

## Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid

### RESUMEN

Actualmente, el problema de la resistencia entre los bacilos gramnegativos es especialmente preocupante ya que están desarrollando resistencias a la práctica totalidad de los antibióticos, limitando las opciones terapéuticas en el tratamiento de las infecciones que producen. El proceso por el que una bacteria desarrolla un fenotipo de multirresistencia es complejo y los antibióticos actúan como agentes selectores de estas bacterias. La diseminación de cepas multirresistentes en gran medida es consecuencia de la expansión de los clones de alto riesgo que, en presencia de una elevada presión antibiótica, son capaces de seleccionarse y persistir a lo largo del tiempo.

**Palabras clave:** multirresistencia, clones de alto riesgo, epidemiología

### Epidemiology of multi-drug resistant gramnegative bacilli

### ABSTRACT

Current antimicrobial resistance in Gram negative bacilli is particularly worrisome due to development of resistance to all available antimicrobial agents. This situation dramatically limits therapeutic options. The microorganisms acquire a multiresistance phenotype as a consequence of different complex processes in which the antimicrobials acts as selective driver of resistance. Dissemination of multiresistant bacteria is driven by the expansion of the high-risk clones. These clones can be selected in the presence of antimicrobials allowing their persistence over time.

**Key words:** multiresistance, high-risk clones, epidemiology

Correspondencia:  
Rafael Cantón  
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 28034-Madrid.  
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos constituye un problema de Salud Pública. Se estima que al año fallecen en Europa unas 25.000 personas como consecuencia de las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes<sup>1</sup>. Estas infecciones llevan también asociado un elevado coste económico para el sistema sanitario. Como consecuencia, numerosas instituciones científicas y sanitarias y organismos públicos han desarrollado programas estratégicos con el fin de paliar este problema. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha desarrollado un Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (<http://www.aemps.gob.es/>) con el objetivo de reducir la selección y diseminación de las bacterias resistentes mediante un abordaje multidisciplinar que atiende tanto al ámbito humano como el veterinario.

### MULTIRRESISTENCIA, VISIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA

Desde un punto de vista clínico, se han empleado diferentes criterios para definir la multirresistencia, sin que exista un consenso al respecto. Recientemente, en una iniciativa conjunta del *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) y del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) se han armonizado las definiciones de microorganismos multirresistente, extremadamente resistente y panresistente (tabla 1). Estas definiciones se han establecido en base a los perfiles fenotípicos de resistencia sin considerar las bases genéticas de la misma<sup>2</sup>.

A nivel microbiológico, el proceso por el que una bacteria desarrolla un fenotipo de multirresistencia es complejo. La adquisición de resistencias a los antibióticos puede originarse por mecanismos de mutación en genes cromosómicos o bien por adquisición de genes localizados en estructuras genéticas móviles (plásmidos, transposones e integrones). Este último mecanismo

**Tabla 1** Definición de microorganismo multirresistente, extremadamente resistente y panresistente (tomado de Magiorakos et al.<sup>2</sup>)

Concepto	Definición	Comentario
Multirresistente	No sensible al menos a un antibiótico de $\geq 3$ familias antibióticas	Resistencia a múltiples antibióticos ( $\geq 3$ ) [clases o subclases] Definición basada en las determinaciones in vitro con el fin de orientar el tratamiento clínico y para el control epidemiológico
Extremadamente resistente	No sensible al menos a un antibiótico de todas excepto $\leq 2$ de las familias antibióticas	Resistencia a todos o a casi todos los antibióticos aprobados para uso clínico
Panresistente	No sensible a ningún antibiótico de ninguna categoría	Microorganismo resistente a: Prácticamente todos los antibióticos disponibles comercialmente Todos los antibióticos estudiados de rutina Todos los antibióticos disponibles para tratamiento empírico

constituye una vía eficaz para la diseminación de resistencias. La dispersión de las bacterias multirresistentes se ha asociado con los denominados clones de alto riesgo (CAR)<sup>3,4</sup>. Estos CAR presentan una gran capacidad para acumular mutaciones y genes de resistencia localizados en estructuras genéticas que permiten su persistencia (integrones) y su transferencia (plásmidos y transposones). Este proceso de acumulación recibe el sobrenombre de capitalismo genético ("el que más tiene, más acumula" y "el que es más resistente, más multirresistente puede llegar a ser")<sup>5</sup>. Los CAR tiene además la peculiaridad de tener una gran capacidad de persistencia y de transmisión entre hospedadores. En este escenario, los antibióticos actúan como selectores de las poblaciones bacterianas resistentes en detrimento de las poblaciones sensibles. En ambientes donde la exposición a distintos antibióticos es frecuente (ej. hospitales), las bacterias multirresistentes pueden ser seleccionadas por diferentes tipos de antibióticos o bien un antibiótico puede seleccionar diferentes bacterias multirresistentes, en un proceso que se conoce como coselección<sup>4</sup>.

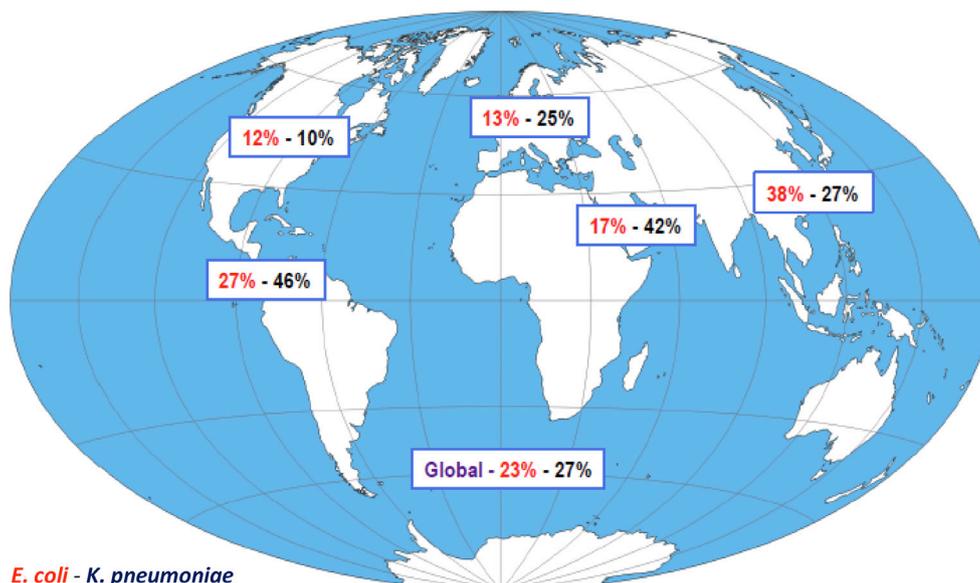
## PROBLEMAS ACTUALES DE MUTIRRESISTENCIA EN BACILOS GRAMNEGATIVOS

El problema de la multirresistencia entre los bacilos gramnegativos es especialmente preocupante ya que se han desarrollando resistencias a la práctica totalidad de los antibióticos, limitando las opciones terapéuticas de estas infecciones. El CDC en su informe *Antimicrobial Resistance Threats*<sup>6</sup>, incluyó a las enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas junto con *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes como patógenos de especial intereses epidemiológico, ya que con frecuencia causan infecciones en el ámbito hospitalario asociadas a elevada morbimortalidad.

Las BLEE son enzimas que hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam y son inhibidas por el ácido clavulánico. Actualmente, la prevalencia de estos microorganismos presenta importantes variaciones geográficas. Según datos del estudio SMART sobre infecciones intraabdominales, la prevalencia de *Escherichia coli* productor de BLEE en Europa es del 11%, mientras

que en otras regiones como el sudeste Asiático superan el 30%<sup>7,8</sup> (figura 1). Los determinantes genéticos que codifican estas enzimas se localizan en plásmidos que además suelen contener genes de resistencia a otras familias de antibióticos como quinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol. Por esta razón las enterobacterias productoras de BLEE suelen presentar fenotipos de multirresistencia, facilitando su selección y diseminación. Desde su primera descripción en los años 80, las enterobacterias productoras de BLEE se han incrementado dramáticamente y su epidemiología ha sufrido importantes cambios. Inicialmente, las BLEE se asociaron a *Klebsiella pneumoniae* y al ámbito hospitalario. Actualmente, la epidemiología de las BLEE se caracteriza por un importante aumento de su prevalencia en la comunidad asociadas a *E. coli* productoras de enzimas de la familia CTX-M. En la última década, se ha descrito la pandemia de CTX-M-15 como consecuencia de la expansión de ciertos CAR de *E. coli* entre los que destaca ST131<sup>9,10</sup>. Desde un punto de vista clínico, este clon se ha asociado con infecciones del tracto urinario pudiendo originar desde infecciones no complicadas hasta bacteriemia de origen urinario<sup>11,12</sup>. En España la prevalencia de este clon entre cepas de *E. coli* productor de BLEE se sitúa alrededor del 20%, siendo inferior a los porcentajes descritos en otros países como EE.UU. o Canadá (50%)<sup>13,14</sup>. En España, la resistencia a la fosfomicina en esta especie ha aumentado esencialmente asociada a este CAR.<sup>15</sup>

La producción de carbapenemasas es otro mecanismo de resistencia con gran relevancia clínica y epidemiológica. Las carbapenemasas son enzimas que hidrolizan los antibióticos carbapenémicos y, en general, al resto de  $\beta$ -lactámicos. Al igual que con las BLEE, los determinantes genéticos que codifican estas enzimas se localizan en plásmidos que además suelen contener genes que confieren resistencia a otras familias antibióticos y que pueden transferirse entre diferentes especies. Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) suelen presentar fenotipos de multirresistencia e de panresistencia. Este hecho tiene una gran repercusión en el manejo del paciente ya que limita drásticamente las opciones terapéuticas. Como consecuencia, las infecciones originadas por estas bacterias llevan asociada una elevada mortalidad<sup>16</sup>. Desde un punto de vista microbiológico, la detección de carbapenemasas es compleja principalmente debido a una expresi-



*E. coli* - *K. pneumoniae*

**Figura 1** | Porcentaje de aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido<sup>7,8</sup>

sión heterogénea de la resistencia a carbapenémicos. La prevalencia de las EPC ha aumentado en los últimos años, principalmente en *K. pneumoniae*<sup>17</sup>. En Europa, las principales carbapenemasas son las de tipo OXA-48, KPC y VIM y en menor medida NDM<sup>17</sup>. En España, las primeras carbapenemasas que se detectaron fueron del tipo VIM e IMP<sup>18,19</sup>, pero en los últimos años la prevalencia de cepas productoras de OXA-48 ha aumentado dramáticamente desde la descripción de los primeros casos en 2009<sup>20</sup>. La diseminación de estas enzimas se ha asociado con CAR de *K. pneumoniae* y en menor medida de *E. coli*. En *K. pneumoniae* ciertos CAR (ej. ST11, ST101 y ST405) se han asociado con distintos tipos de carbapenemasas, mientras que otros como ST258 se ha relacionado específicamente con la diseminación de enzimas KPC. En *E. coli* también se ha descrito el CAR ST131 ligado a la diseminación de distintos tipos de enzimas<sup>11</sup>. El control de pacientes portadores de EPCs es un reto para el sistema sanitario ya que en el mantenimiento de la epidemia (o endemia) no sólo son importantes los hospitales de agudos, sino también los hospitales de larga estancia y centros sociosanitarios ya que entre ellos hay un constante flujo de pacientes. Un estudio reciente realizado en hospitales de larga estancia de la Comunidad de Madrid describió un 4% de pacientes colonizados con EPC en estos centros<sup>21</sup>.

*P. aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador, ubicuo en el ambiente hospitalario. Presenta resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos debido a la baja permeabilidad de la membrana externa y la presencia de sistemas de expulsión activa. Este microorganismo puede adquirir resistencia con gran facilidad mediante el desarrollo de mutaciones cromosómicas o bien por adquisición de material genético exógeno. Según los datos del ECDC, el porcentaje de cepas de *P. aeruginosa* resistentes  $\geq 3$  familias de antibióticos fue del 13% en 2014<sup>22</sup>. Datos obtenidos a nivel nacional indican que

el porcentaje de aislados multirresistentes se incrementó del 3% en 2007 al 15% en 2010<sup>23</sup>. Aunque la estructura poblacional de *P. aeruginosa* se caracteriza por su elevada policlonalidad, también se han descrito CAR de distribución mundial (ej. ST175, ST235 o ST111) que agrupan estas cepas multirresistentes<sup>24</sup>. Los estudios en España, han demostrado una expansión del CAR ST175 de *P. aeruginosa* multirresistente productor de carbapenemasas de tipo VIM-2<sup>23,25</sup>.

## NUEVOS Y VIEJOS ANTIMICROBIANOS

Ante este escenario y aunque existen nuevos antimicrobianos como ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam para el tratamiento de las infecciones producidas por los bacilos gramnegativos multirresistentes, ha surgido la necesidad de recuperar antibióticos antiguos que aún mantienen actividad frente a estos microorganismos, como es el caso de la colistina<sup>26</sup>. No obstante, entre las cepas multirresistentes hay un pequeño porcentaje con resistencia a colistina como consecuencia de modificaciones en su lipopolisacárido. Recientemente, se ha descrito en Asia y con posterioridad en otros continentes, cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE y carbapenemasas con resistencia transferible a colistina mediada por el gen *mcr-1*<sup>27,28</sup>. Este hallazgo supone un auténtico riesgo para la diseminación de la resistencia a colistina especialmente entre los CAR y reduce aun más las posibles opciones terapéuticas.

## RESPUESTA MULTIDISCIPLINAR ANTE LA AMENAZA DE LAS RESISTENCIAS

El aumento de los microorganismos multirresistentes se

produce en gran medida como consecuencia de la expansión de los CAR. Estos clones, en presencia de una elevada presión antibiótica, como sucede en el medio hospitalario, son capaces de seleccionarse y persistir a lo largo del tiempo. Para combatir este problema es necesario un abordaje multidisciplinar y medidas institucionales encaminadas a reducir la selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Al nivel clínico, estas medidas deben incluir una mejora en la detección de los microorganismos multirresistentes, la utilización racional de los antimicrobianos (programas PROA) y la mejora del manejo de la infección nosocomial. Estas medidas, tal y como señala el Plan Nacional de lucha contra la Resistencia de la AEMS deben también desarrollarse en el ámbito extrahospitalario así como en el ambiente veterinario. Asimismo, un informe reciente del Reino Unido<sup>29</sup> establece como medida de lucha contra las resistencias la necesidad de afianzar los laboratorios de microbiología en el sistema sanitario y la actividad tanto de microbiólogos como de infectólogos en equipos multidisciplinarios con el objetivo de detectar los problemas, establecer programas de vigilancia, estudiar las bases de las resistencias y mejorar el tratamiento de los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes.

## AGRADECIMIENTOS

Los proyectos de investigación de RC y PRG en relación con la resistencia a los antimicrobianos están financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Instituto de Salud Carlos III en España ((proyectos PI12/00734, PI13/02092, PI15/00466 y Red de Investigación en Patología Infecciosas, REIPI RD12/0015 cofinanciada por el European Development Regional Fund (A Way to Achieve Europe program) y los proyectos europeos del 7 Programa Marco (R-GNOSIS-FP7-HEALTH-F3-2011-282512 y MON4STRAT-FP7-HEALTH-2013-602906) y del programa *Inovative Medicines Initiative* (IMI-11: iABC-115721).

## BIBLIOGRAFÍA

- European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf).
- 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.
- Cantón R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:315-25.
- Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:477-85.
- Baquero F, Coque TM, Cantón R. Antibiotics, complexity, and evolution. *ASM News* 2003;69:547-51.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3043-6.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, Woodford N, Livermore DM. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3917-21.
- Coque TM, Novais A, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, Baquero F, Cantón R, Nordmann P. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* 2008;14:195-200.
- Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009;64 (Suppl 1):3-10.
- Nicolas-Chanoine M-HH, Bertrand X, Madec J-YY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 543-74.
- Merino I, Shaw E, Horcajada JP, Cercenado E, Mirelis B, Pallarés MA, et al. CTX-M-15-H30Rx-ST131 subclone is one of the main causes of healthcare-associated ESBL-producing *Escherichia coli* bacteraemia of urinary origin in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2125-30.
- Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013;56:641-8.
- López-Cerero L, Navarro MD, Bellido M, Martín-Peña A, Viñas L, Cisneros JM, et al. *Escherichia coli* belonging to the worldwide emerging epidemic clonal group O25b/ST131: risk factors and clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:809-14.
- Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:712-7.
- Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):41-8.
- Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015;20(45).
- Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G,

- et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC  $\beta$ -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:253-9.
19. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1171-8.
  20. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):17-23.
  21. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:348-52.
  22. European Center for Diseases Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
  23. 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.
  24. 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.
  25. García-Castillo M, Del Campo R, Morosini MI, Riera E, Cabot G, Willems R, et al. Wide dispersion of ST175 clone despite high genetic diversity of carbapenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains in 16 Spanish hospitals. *J Clin Microbiol* 2011;49:2905-10.
  26. Theuretzbacher U, Van Bambeke F, Cantón R, Giske CG, Mouton JW, Nation RL, et al. Reviving old antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2177-81.
  27. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Butaye P, Goossens H. Colistin resistance gene *mcr-1* harboured on a multidrug resistant plasmid. *Lancet Infect Dis* 2016;16:283-4.
  28. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:161-8.
  29. O'Neill Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Wellcome Trust. HM Government. Mayo 2016. Disponible en: <http://amr-review.org/>