

Multirresistencia en
***Pseudomonas aeruginosa*:**
Mecanismos y Epidemiología

Antonio Oliver
Servicio de Microbiología
H. Son Dureta

Importancia clínica *P. aeruginosa*

Bacilo Gram(-) ubicuo con predilección por ambientes húmedos

Colonización frecuente de desinfectantes, jabones, colirios, sistemas de ventilación, equipos de terapia respiratoria.....

- Entre los principales patógenos nosocomiales
 - Neumonía (**VAP**), sepsis, infección de heridas, ITU...
- Infección respiratoria crónica en pacientes con patologías de base (FQ, bronquiectasias, EPOC)

Mecanismos de Resistencia a los antibióticos

1. Resistencia intrínseca

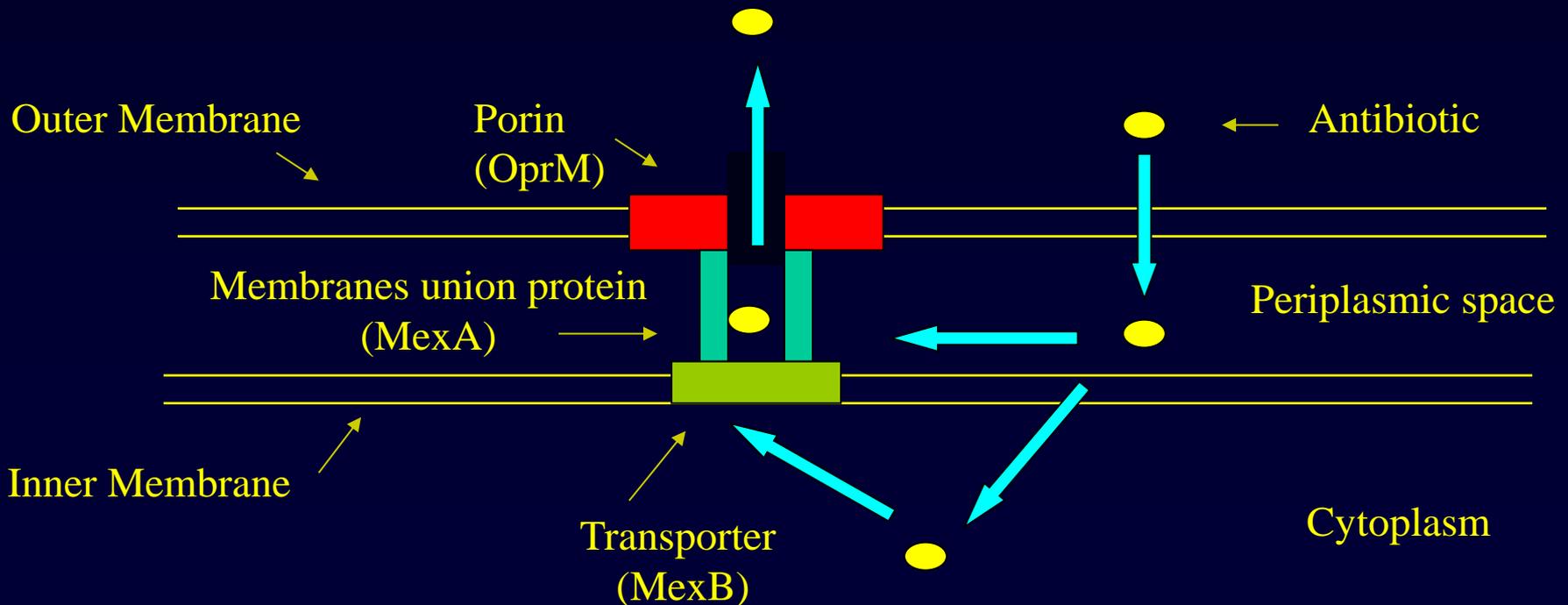
2. Resistencia adquirida

2.1. **Endógena:** mutación en genes propios
(inactivación, modificación o cambio en el nivel de expresión)

2.2. **Exógena:** Transferencia horizontal de determinantes de resistencia a través de plásmidos, transposones o integrones

Resistencia intrínseca en *P. aeruginosa*

- **Cefalosporinasa cromosómica inducible AmpC**
Resistencia a β -lactámicos inductores e hidrolizables (aminopenicilinas y cefalosporinas de 1^a y 2^a Gen.)
- **Expresión basal de bombas de expulsión (MexAB-OprM)**
Macrólidos, cotrimoxazol, fluoroquinolonas, β -lactámicos (menos imipenem)



Resistencia por Mutación en *P. aeruginosa*

Inactivación del antibiótico

- Hiperproducción de AmpC: *Penicilinas y cefalosporinas*

Alteración de la diana

- Topoisomerasas II y IV: *fluoroquinolonas*

Reducción de la concentración del antibiótico

- Hiperexpresión de las bombas de expulsión: *múltiples atbs*
- Inactivación ó represión OprD: *carbapenemas*

Polimixinas (colistina): desarrollo de resistencia por mutación infrecuente

Resistencia por Mutación en *P. aeruginosa*

Hiperexpresión de Bombas de Expulsión

	CAZ	FEP	PIP	IMP	MER	CIP	TOB
MexAB-OprM	X	X	X		X	X	
MexCD-OprJ		X	X		X	X	
MexEF-OprN*						X	
MexXY-OprM		X	X		X	X	X

* Mutaciones que conducen a la hiperexpresión de MexEF (*mexT*, *mexS*) determinan represión de *oprD* y por tanto resistencia a carbapenemas

Multirresistencia en *P. aeruginosa*

Definición cepa multirresistente (MDR)?

Resistente a múltiples antibióticos Cuantos y cuales?

- Resistente a >1, >2, o >3 “familias” de antipseudomónicos (cefalosporinas, penicilinas, carbapenemas, quinolonas, aminoglucósidos)
- Resistente a 3 de 4 atbs definidos (ceftazidima, imipenem, ciprofloxacino, y tobramicina)
- Resistente a una serie de atbs concretos (múltiples combinaciones)

Definición cepa panresistente (PDR)?

- Resistente a todos los antibióticos
- Resistente a todos los antibióticos menos las polimixinas
- Resistente a todos los β -lactámicos y quinolonas

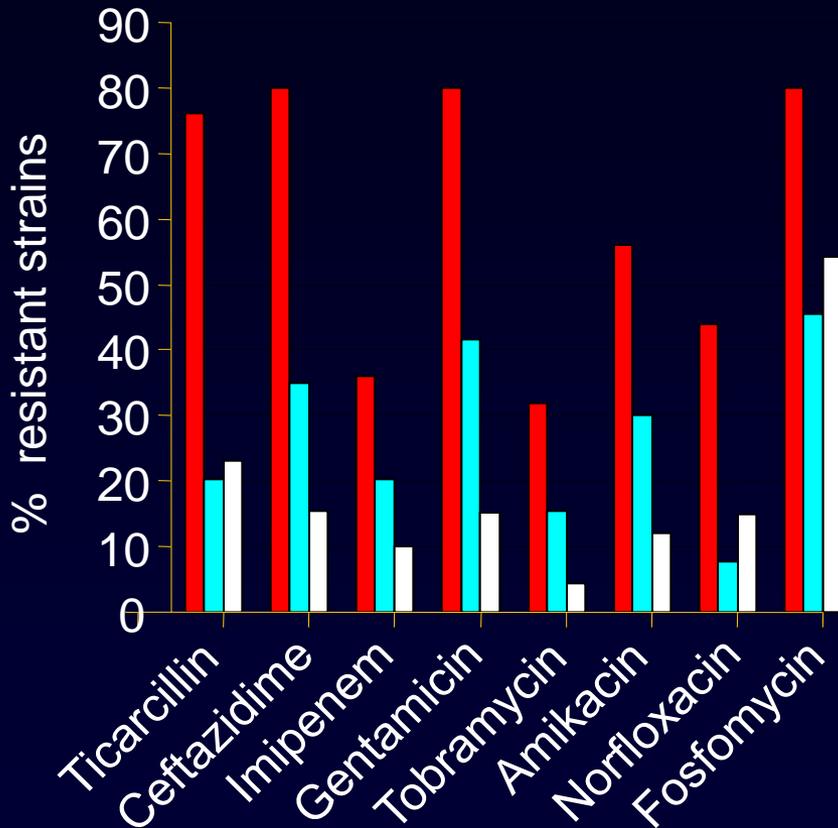
Hipermutación y multirresistencia en *P. aeruginosa*

Elevada prevalencia de cepas hipermutadoras en infecciones crónicas

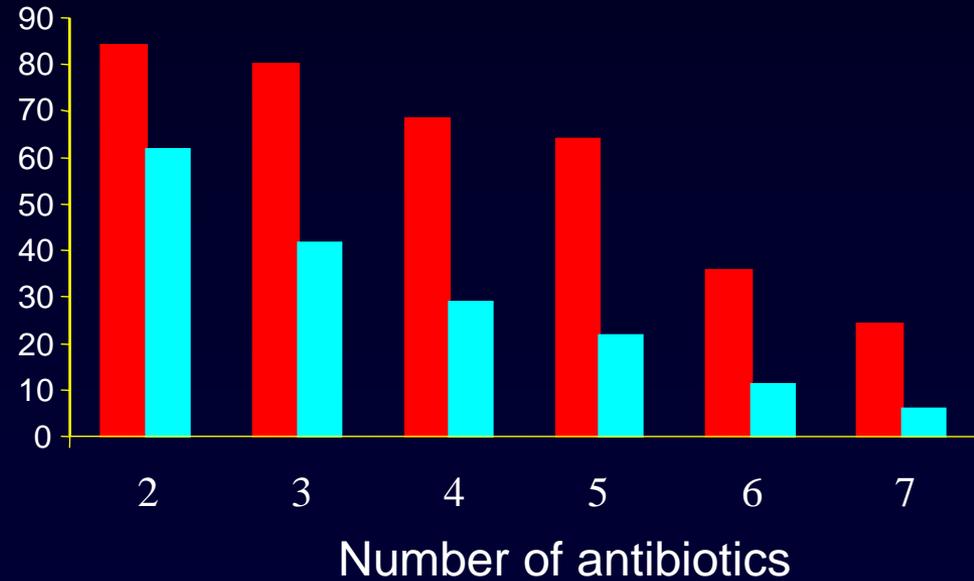
- Frecuencias de mutación espontánea incrementadas 100-1000 veces por deficiencias en el MMR
- 30-60% de los pacientes FQ
- 57% en pacientes con bronquiectasias o EPOC

Hipermutación y multirresistencia en *P. aeruginosa*

Hipermutación y multirresistencia pacientes FQ



% resistant strains



■ CF mutators ■ CF non-mutator ■ Non-CF

Hipermutación y multirresistencia en *P. aeruginosa*

Hipermutación y multirresistencia en bronquiectasias y EPOC

Antibiotic	%resistant		
	Overall (62)	Hypermutable (33)	Non-hypermutable (29)
Ceftazidime	17.7%	30.3%*	3.5%
Imipenem	14.5%	27.3%*	0%
Meropenem	3.2%	6.1%	0%
Ciprofloxacin	35.5%	51.5%*	17.5%
Tobramycin	9.7%	15.2%	3.5%
≥2 antibiotics	22.6%	42.4%**	0%

*p<0.01, **p<0.0001

Hipermutación y multirresistencia en *P. aeruginosa*

Caracterización de clones MDR (imipenem, ceftazidima, piperacilina, Ciprofloxacino y gentamicina R) de *P. aeruginosa* en Alemania

- 22 clones de *P. aeruginosa* MDR estudiados
- 12 de los 22 clones MDR de pacientes FQ
- 11 de los 12 clones MDR de FQ eran cepas hipermutadoras (3 de 10 no FQ)
- Acumulación de múltiples mecanismos de resistencia mediados por mutación

Multirresistencia transferible en *P. aeruginosa*

β -lactamasas transferibles en *P. aeruginosa*

- Penicilinasas, BLEEs (PER, OXA), **carbapenemasas**

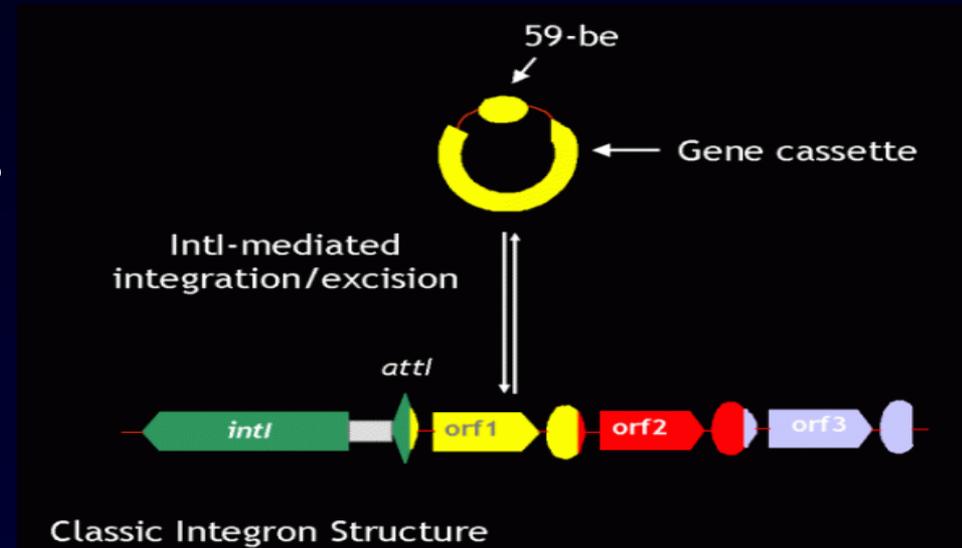
Carbapenemasas de clase B en *P. aeruginosa*

- Metallo- β -lactamasas: Zn^{2+} en centro activo, inhibibles por EDTA
- Hidrolizan todos los β -lactámicos menos el **aztreonam**
- Descritas en Japón en 1988 (IMP-1)
- Actualmente múltiples tipos y ampliamente diseminadas:
IMP (1-24), VIM (1-14), SPM, GIM, SIM

Multirresistencia transferible en *P. aeruginosa*

Carbapenemasas de clase B en *P. aeruginosa*

- Forman parte de integrones junto con genes de R a aminoglucósidos (Multirresistencia)



- Localizados en transposones y/o plásmidos (transferencia R intra- e inter-especie)

Multirresistencia en *P. aeruginosa*

Clones multirresistentes epidémicos/endémicos

- Epidemias/endemia clones multiR portadores de integrones (MBL+Enzimas modificantes aminoglucósido)

SE asiático, Canadá, EEUU, Brasil, Colombia, Australia, Italia, Grecia, Turquía, Francia, Hungría, Polonia

En Europa predominio tipo VIM, área mediterránea VIM-2

- Epidemias/endemia clones multi(pan)R por mecanismos mutacionales

Clon epidémico UCI Bélgica

Hiperproducción AmpC + inactivación OprD +
Hiperproducción MexXY-OprM (sólo sensible a colistina)

Prevalencia de resistencia en *P. aeruginosa*

SENTRY 2001-2004 (8705 cepas)

%R

	APAC	Europa	América S	América N
Piper-tazo	14	19	28	11
Ceftazidima	18	25	39	15
Cefepima	18	25	38	15
Imipenem	18	22	34	13
Meropenem	14	19	32	11
Amikacina	7	12	29	3
Ciprofloxacino	19	30	43	25
Polimixina B	3	1	1	1
MDR*	2	5	8	1

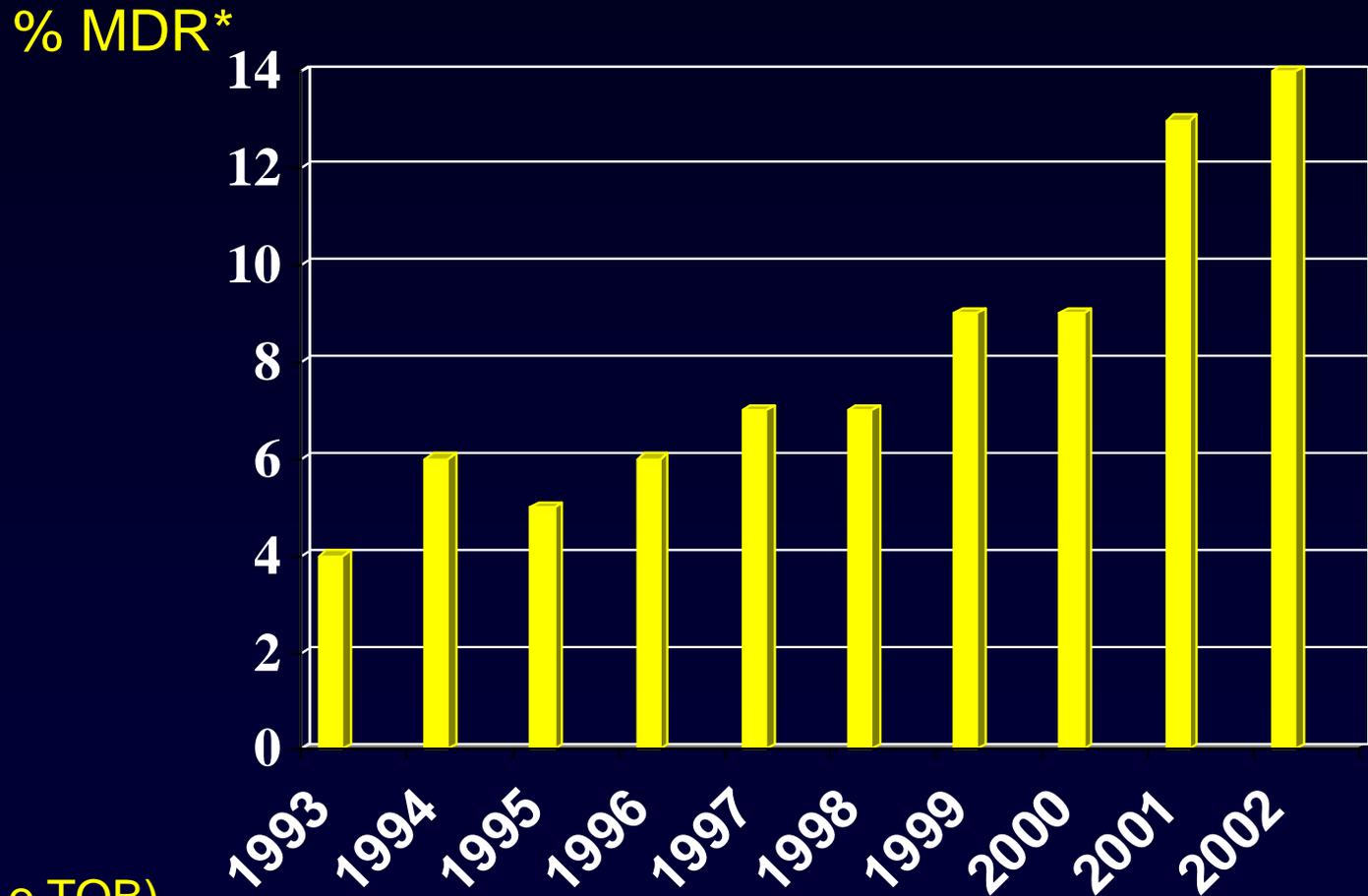
* PIP, CAZ, IMP, y GEN R,
datos 1997-1999

Gales et al CMI 2006, CID 2001

Prevalencia de resistencia en *P. aeruginosa*

ISS 1993-2002 (14.000 cepas)

Prevalencia MDR en UCI en USA



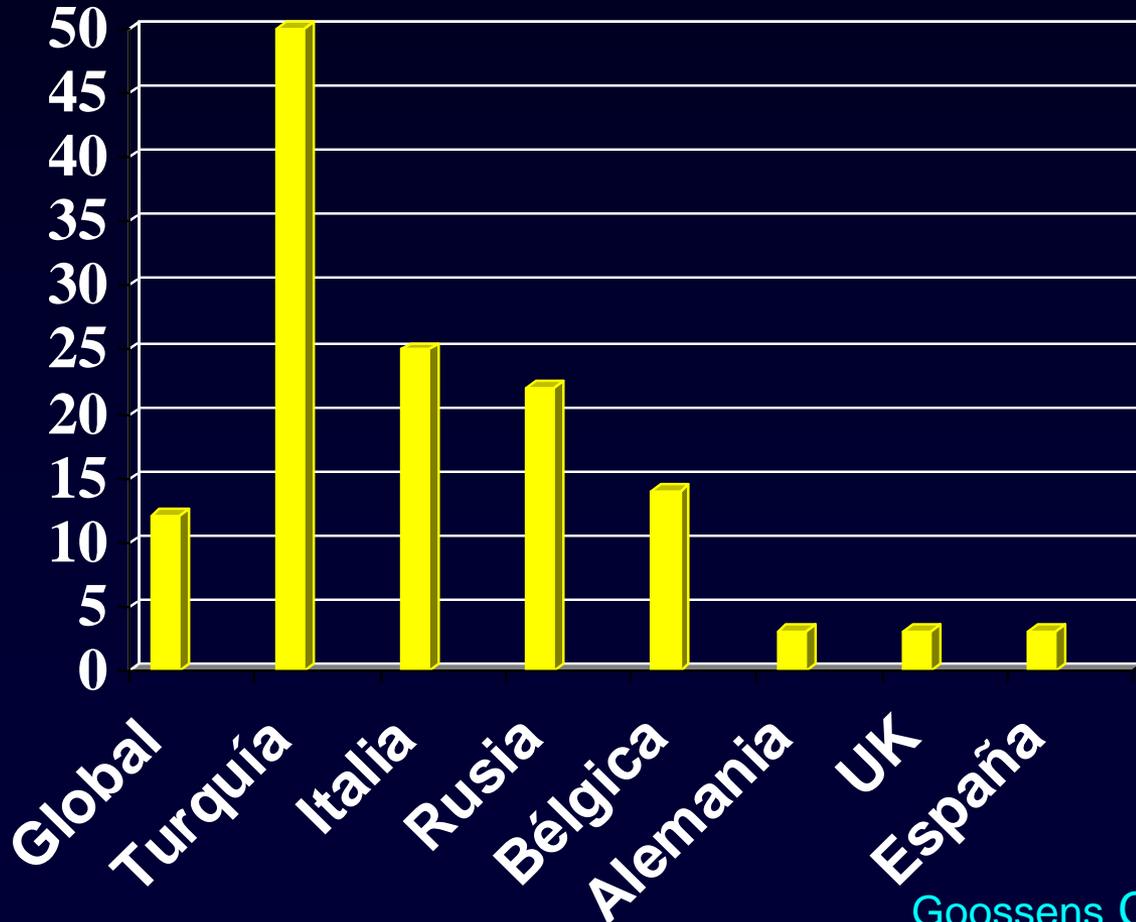
*R a 3 atbs
(IMP, CAZ, CIP, o TOB)

Prevalencia de resistencia en *P. aeruginosa*

MYSTIC 1997-2000 (2172 cepas)

Prevalencia MDR en UCI en Europa

% MDR*



*CAZ, CIP, GEN R

Prevalencia de resistencia en *P. aeruginosa*

Estudio multicéntrico nacional

%R

	1998 1014 cepas, 136 hosp.	2003 1248 cepas, 160 hosp.
Piper-tazo	7	7
Ceftazidima	15	16
Cefepima	17	20
Imipenem	14	18
Meropenem	8	13
Gentamicina	31	30
Tobramicina	10	11
Amikacina	9	8
Ciprofloxacino	23	28

Pseudomonas aeruginosa multirresistente

Estudio REIPI 2003

Caracterización y Epidemiología Molecular de la Resistencia a Carbapenemas en *P. aeruginosa* de los Hospitales Españoles

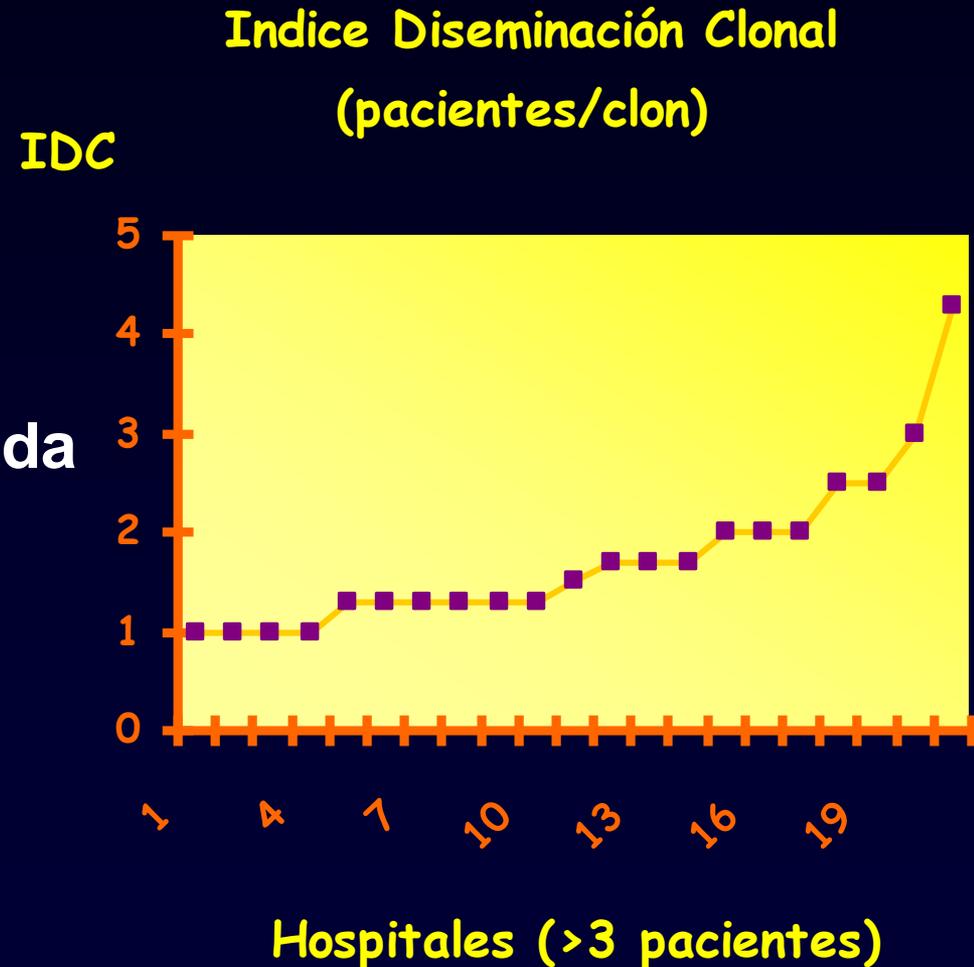
Aislados carbapenemas R (236, 18%) estudio multicéntrico en 160 hospitales

Resistencias cruzadas

	Carbapenema S (%R)	Carbapenema R (%R)	<i>p</i>
Piper-Tazo	6	24	<0,001
Ceftazidima	11	46	<0,001
Cefepime	14	52	<0,001
Gentamicina	26	59	<0,001
Amikacina	9	18	<0,001
Tobramicina	9	44	<0,001
Ciprofloxacino	25	53	<0,001
R a 3 atbs (IMP, CAZ, CIP, o TOB)	MDR	46	
	PanR	4	

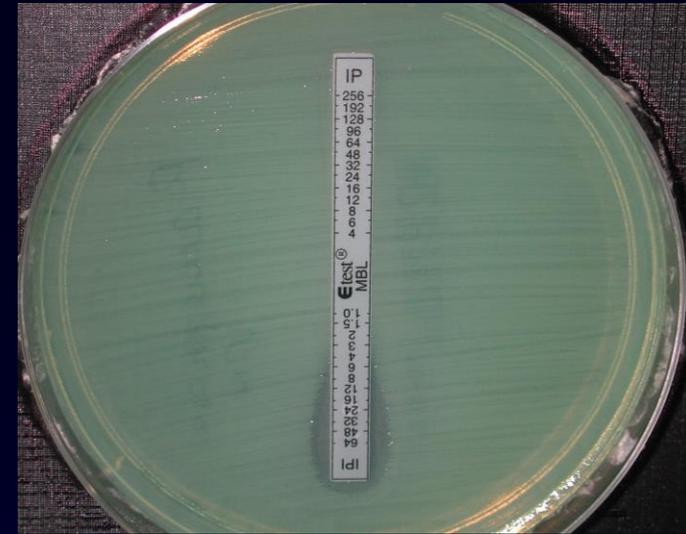
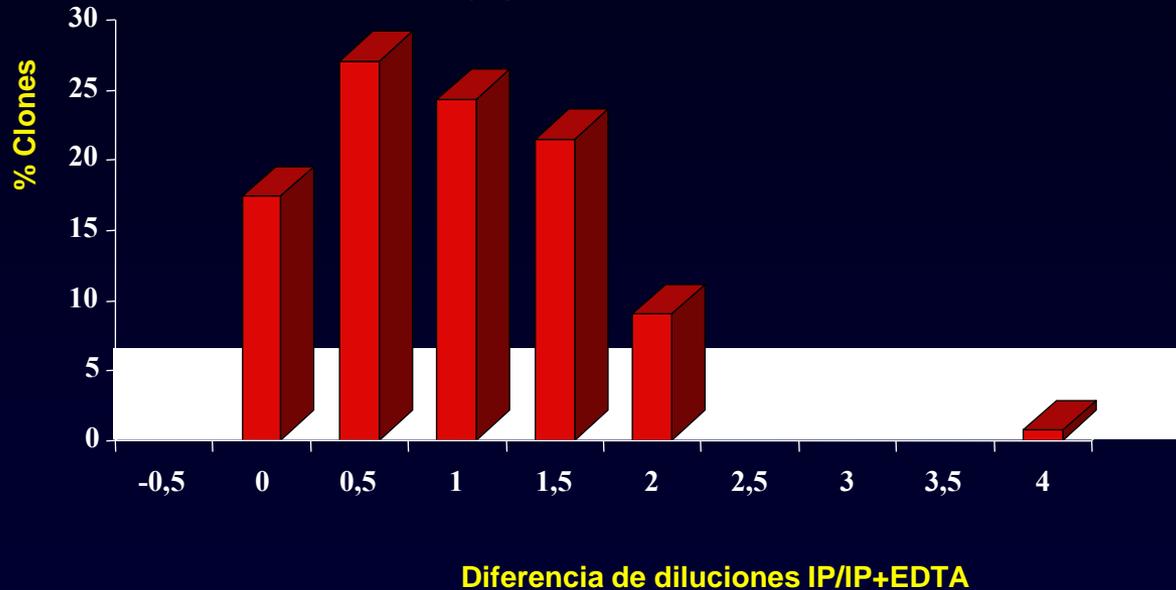
PFGE

- 165 clones distintos
 - 6 clones en más de un hospital
 - Varios hospitales elevada diseminación clonal



Detección de Carbapenemasas

Etest MBL



- Sólo 1 de los 165 clones productor carbapenemasa (VIM-2)
- Mecanismo de resistencia: mutación *oprD* +/- hiperproducción de bombas o AmpC

Resistencia en *P. aeruginosa* HUSD molecular

Estudio UCI HUSD

- 102 pacientes infección por *P. aeruginosa* (sep 02- nov 03)
- 82 clones diferentes (IDC=1,2; muy baja diseminación clonal)

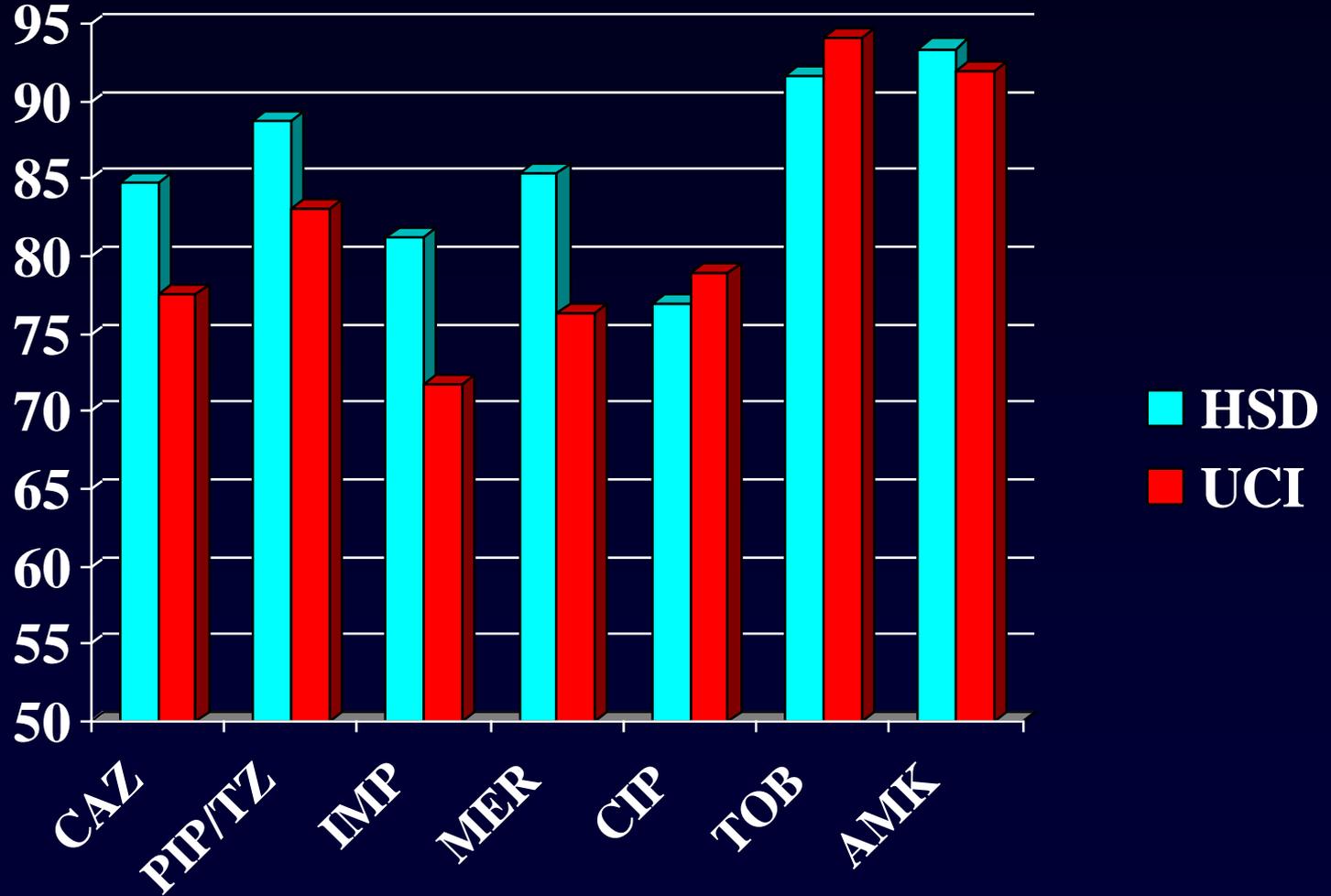
Antibiótico	Porcentaje de pacientes con R 1aria (n=102)	Porcentaje de pacientes con R 2aria (n=102)
Ceftazidima	8	16 (21)*
Imipenem	25	9 (21)
Ciprofloxacino	9	9 (27)
Tobramicina	0	1 (1,4)
MultiR	0	1

*porcentaje sobre pacientes tratados

- Elevado desarrollo de R durante el tto con β -L o quinolonas
- No mecanismos de resistencia transferibles

Resistencia en *P. aeruginosa* HUSD 2007

% aislados Sensibles



Carbapenemasas en *P. aeruginosa*

Mecanismo de resistencia emergente en España

- Primer caso (VIM-2) detectado en Barcelona en estudio 1996-2001
Prats et al AAC 2002
- 2001-2003 6 casos (VIM-2) detectados por el mismo grupo
Miro et al SEIMC 2004

2006

- Brote epidémico por *P. aeruginosa* productora de carbapenemasa (VIM-2) en otro hospital de Barcelona (2004-2005)

(Tubau et al. SEIMC 2006) Peña et al CMI 2007

- Detección de los primeros casos en Cantabria, Madrid, Mallorca

Cercenado et al., Monteagudo et al. , Gutiérrez et. al. SEIMC 2006

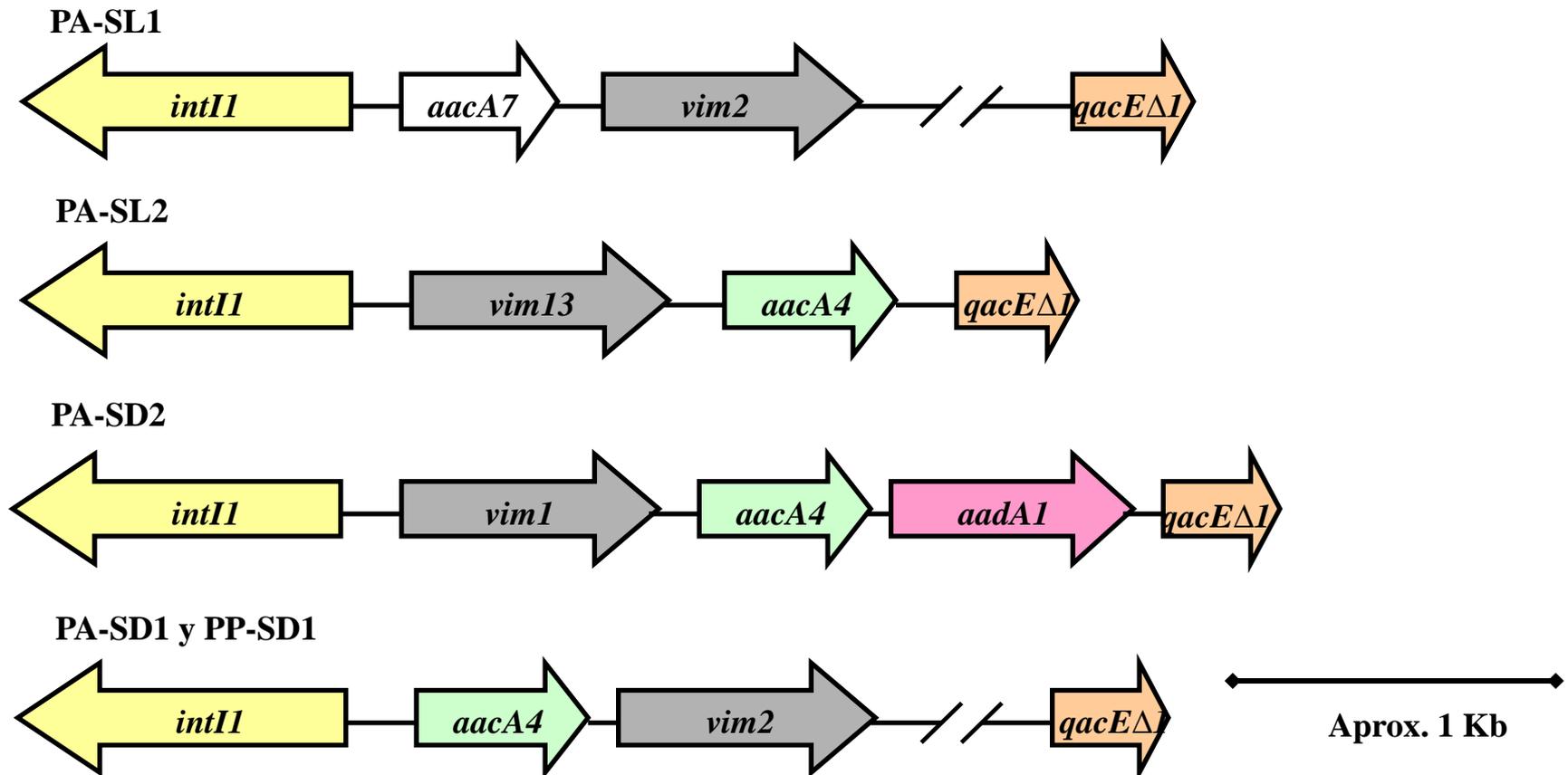
Carbapenemasas en *P. aeruginosa*

Mecanismo de resistencia emergente en Baleares

- 6 casos en 2 hospitales de Mallorca (2004-2005)

- Diversidad clonal (5 clones distintos)
- Localización en plásmidos e integrones
- Resistencia asociada a aminoglucósidos y **quinolonas**
- VIM-2 (4), VIM-1 (1) y VIM-13 (1)

Gutiérrez *et al.* SEIMC 2006, 2007

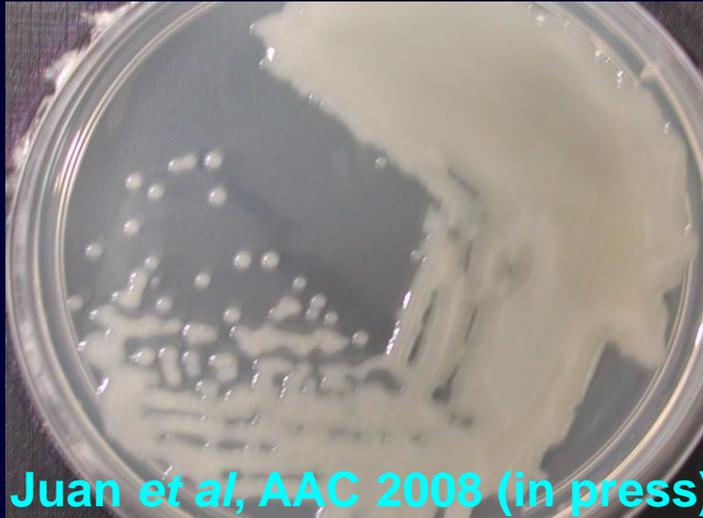
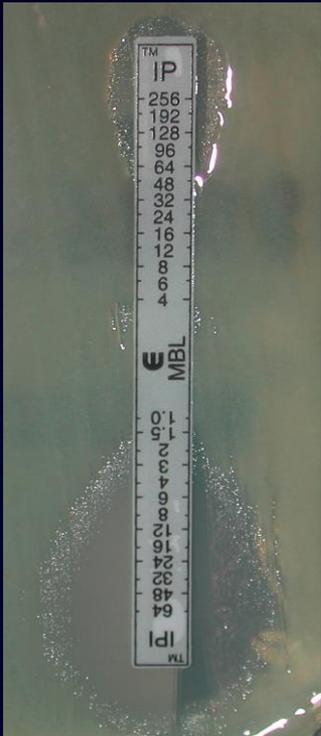


Infección respiratoria crónica por *P. aeruginosa* productora de carbapenemasa

Cóctel explosivo: Infección crónica por cepas mucoides en pacientes con EPOC/bronquiectasias (prácticamente imposible de erradicar)
+ adquisición de integrón MBL

RESERVORIO CRONICO

- 3 primeros casos en baleares
- Un único clon implicado



Juan et al, AAC 2008 (in press)

