

## El dilema de la multirresistencia

Dra Micaela Mayer Wolf

Existen dos factores que pueden limitar el uso de antibióticos: i) que la bacteria en cuestión desarrolle mecanismos de resistencia frente a los antibióticos a los cuales es sensible, y ii) los potenciales efectos adversos que pueda tener ese antibiótico.

La resistencia bacteriana es la causa principal por la cual un antibiótico deja de ser útil en la práctica clínica. Esto ha impulsado, entre otras causas, el desarrollo constante de nuevos agentes antimicrobianos. A pesar de las modificaciones estructurales que se han hecho a antibióticos preexistentes, o bien de la introducción de nuevas drogas, las bacterias siempre han encontrado la manera de resistir su acción.

Hay diversas maneras de resistir la acción antibiótica, pero básicamente los mecanismos de resistencia bacteriana se dividen en cuatro grupos: a) impermeabilidad del antibiótico a las envolturas de la bacteria (ej: *Pseudomonas aeruginosa* vs. ceftazidima), b) codificación de enzimas cromosómicas o plasmídicas que hidrolizan o modifican al antibiótico volviéndolo inactivo (ej: *Klebsiella pneumoniae* vs. ampicilina), c) modificación del sitio blanco de acción del antibiótico (ej: *Streptococcus viridans* vs. penicilina) y d) mecanismo de “eflujo” o disminución de la concentración intracelular del agente antimicrobiano (ej: *Pseudomonas aeruginosa* vs. ceftazidima). Un mismo antibiótico puede ser inactivado por diversos mecanismos según la especie bacteriana -*Pseudomonas aeruginosa*- e incluso la resistencia antibiótica puede ser la sumatoria de dos mecanismos diferentes para ciertas especies.

Cuando se habla de resistencia, es importante recalcar la diferencia entre resistencia adquirida vs la resistencia intrínseca. En el primer caso, la cepa en cuestión era sensible frente al antibiótico x, pero luego se torna resistente por alguno de los mecanismos citados. Las bacterias intrínsecamente resistentes a dicha droga, siempre lo fueron, como es el ejemplo del *Enterococcus spp.* y las cefalosporinas.

En el ambiente nosocomial, donde los antibióticos se usan con mayor frecuencia y a altas dosis, las bacterias logran desarrollar o adquirir resistencia a varios antibióticos simultáneamente (bacterias **multi-resistentes**) generando un desafío permanente al terapeuta, e incluso un gran desconsuelo al médico tratante a la hora de elegir el esquema antibiótico más adecuado. En la actualidad, en nuestra institución lidiamos a diario con el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, o KPC, más frecuentemente aislada en pacientes trasplantados renales, dada la afinidad de dicha bacteria por el epitelio urinario. Si bien el mecanismo de

resistencia primordial es enzimático, se sabe que la presión antibiótica y la selección consecuente de cepas resistentes juegan un rol fundamental.

Existen muchas bacterias multi-resistentes, y con el tiempo van surgiendo nuevas; a continuación se detallará brevemente los principales mecanismos de resistencia del *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente o SAMR, *Enterococcus faecium* vancomicina resistente o EVR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, resistencia a los carbapenemes en enterobacterias, y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa o KPC.

### **SAMR:**

El mecanismo de resistencia por el cual el *S. aureus* es resistente a la meticilina es por codificación de otro tipo de proteína ligadora de penicilina (PLP) llamada PLP 2a. Esta proteína es codificada por el gen cromosómico *mec A*, sólo está presente en el SAMR, y confiere resistencia a todos los *B*-lactámicos. Usualmente está ligada a resistencia a los aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclina, trimetroprima-sulfametoxazol, también llamados antibióticos marcadores. En la Argentina, las drogas que con mayor frecuencia acompañan la resistencia a la meticilina son la ciprofloxacina, la clindamicina, la eritromicina y la gentamicina. Es importante destacar que el SAMR de la comunidad no suele desarrollar resistencia acompañante. La meticilino resistencia únicamente es verdadera cuando existe el gen *mec A*; ante la ausencia del gen *mec A*, se habla de meticilino resistencia “borderline” ya sea por hiperproducción de *B*-lactamasa o PLP’s modificadas.

### **EVR:**

El *Enterococcus* spp tiene resistencia intrínseca o natural (a todas las cefalosporinas), y adquirida. Su resistencia natural puede ser propia de **género** (lo que obliga a realizar tratamiento combinado ante infecciones severas, como la endocarditis bacteriana) o propia de **especie** (*E. faecium* vs. *E. faecalis*). Los enterococos sensibles a *B*-lactámicos pueden adquirir resistencia por producción de *b*-lactamasas, como es el caso del *Enterococcus faecalis*, aunque infrecuente. En el caso del enterococo vancomicina resistente o EVR, la especie *E. faecium* y también *E. raffinosus*, desarrollan resistencia frente a todos los *B*-lactámicos incluida la vancomicina, mediante la alteración de las PLPs, principalmente la PLP 5, ya sea por hiperproducción de la misma o por mutación en ella. En la actualidad, es escasa la oferta de drogas ante este escenario, siendo el linezolid la droga de elección.

### **Pseudomonas aeruginosa:**

*P. aeruginosa* es naturalmente resistente a varios antimicrobianos, entre ellos las penicilinas, cefalosporinas de 1ª y 2ª clase, trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclinas y ertapenem. Su resistencia natural se obtiene por tres mecanismos distintos: a) eflujo, b) impermeabilidad y c) producción de *B*-lactamasas. El mecanismo de eflujo es más frecuente con el uso de quinolonas, y es el principal mecanismo de resistencia en cepas de pacientes fibroquísticos. Para lograr mayor resistencia por este mecanismo, *P. aeruginosa* siempre necesita algo de impermeabilidad (resistencia combinada). Las bombas de eflujo solo sacan drogas hidrofóbicas (disueltas), por lo tanto el imipenem -droga hidrofílica- no se ve afectada por este mecanismo, responsable de una menor sensibilidad al meropenem. La impermeabilidad genera resistencia al imipenem, mediante el déficit de porinas (*oprD* y *oprF*), y no al meropenem ya que esta última logra entrar a la célula por otras porinas, dado que su tamaño le impide entrar por la *oprD*. Sin embargo, el mecanismo de impermeabilidad nunca va a lograr generar resistencia de alto nivel, ya que no puede existir déficit total de porinas por ser éstas puerta de entrada para nutrientes de la célula. Por último, las *B*-lactamasas que otorgan resistencia natural son la Amp-c y las BLEE, entre ellas la más importante, la oxa-31 o cefepimasa. Como su nombre lo denota, esta enzima genera resistencia al cefepime (C 4ª generación) pero puede ser sensible a la ceftazidima; de todas maneras se informa sensibilidad según CIM -concentración inhibitoria mínima-. Las *B*-lactamasas pueden también ser adquiridas, siendo las de mayor jerarquía las carbapenemasas adquiridas; entre ellas las metalobetalactamasas -implican resistencia a todos los carbapenemes y aislamiento del paciente-, las serin-enzimas -la GES es la más frecuente en Argentina- y las oxacilinasas, que suelen ser más frecuentes en *Acinetobacter baumannii*.

### **Acinetobacter baumannii:**

*A. baumannii* posee resistencia natural similar a *P. aeruginosa*, con la diferencia que es sensible a la tigeciclina y al sulbactam. Los mecanismos de resistencia propios de género son la producción de *B*-lactamasas cromosómicas y no inducibles (ADC), la impermeabilidad, el eflujo, las BLEE y la OXA 51/69 -carbapenemasa adquirida, propia de *A. baumannii*- y como tal, marcadora de especie. Las BLEE del tipo VEB y PER no son frecuentes en *Acinetobacter baumannii*, pero si muy virulentas.

Las oxacilinasas son carbapenemasas débiles, motivo por el cual es frecuente aislar cepas resistentes debido a la presencia de oxacilinasas potenciada por impermeabilidad. Como toda

carbapenemasa, genera resistencia a los carbapenemes, y no afecta las cefalosporinas de 3° y 4° generación; sin embargo, *A. baumannii* suele ser resistente frente a éstas por la presencia de la ADC (*B*-lactamasa no inducible).

Las oxacilinasas a su vez, son difíciles de detectar, ya que no tienen inhibidores -como el clavulánico o el EDTA- por lo que es fundamental conocer los puntos de corte. Otras herramientas diagnósticas útiles en la detección de resistencia en *A. baumannii* son los métodos de referencia (CIM) y los métodos microbiológicos (MASUDA).

En la actualidad, las drogas útiles frente a la infección por *A. baumannii* son la tigeciclina y el colistin. La tigeciclina presenta varias desventajas: a) no existen puntos de corte de CIM y difusión, b) los resultados por difusión no son confiables, c) hay variaciones intra-ensayos según la marca de reactivo (MH), y d) concentra bien en alvéolo, pero no así en sangre, por lo que existen bacteremias persistentes intra-tratamiento. Una CIM  $\geq 4$  µg/ml pre-tratamiento implica una alta mortalidad y por ende, un factor de mal pronóstico. El colistin es una buena opción terapéutica pero su poder neurotóxico, nefrotóxico y neuromuscular pueden restringir su uso.

### **Resistencia a los carbapenemes en enterobacterias:**

Los mecanismos de resistencia a los carbapenemes pueden ser enzimáticos -carbapenemasas y otras *B*-lactamasas- y no enzimáticos, como la impermeabilidad y el eflujo, más frecuentes en bacilos Gram negativos no fermentadores -BGNNF- que enterobacterias. Existen carbapenemasas propias de especie, presentes en *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis* y *Burkholderia cepacia* entre otras; y carbapenemasas adquiridas: a) metalobetalactamasas, b) serinenzimas y c) oxacilinasas.

Una cepa con carbapenemasa confirmada, es considerada resistente a todos los carbapenemes, independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Las cefalosporinas de 3° y 4° generación, los monobactames y los *B*-lactámicos asociados a inhibidores de BL se informan según las pruebas de sensibilidad. **Se recomienda el aislamiento de todo paciente portador de una carbapenemasa.**

Las MBL son más frecuentes en BGNNF que en enterobacterias, y generan resistencia a las cefalosporinas de 3° y 4° generación; las serinenzimas son las más frecuentes en enterobacterias, generan resistencia frente a las cefalosporinas de 3° y 4° generación, aztreonam y carbapenemes, por supuesto. Dentro de este grupo se encuentra la KPC -*Klebsiella* productora de carbapenemasa- causante de múltiples brotes en unidades cerradas, especialmente en pacientes trasplantados renales. La KPC fue descrita por primera vez en la década de los 90, en Carolina del Norte, Estados Unidos, en un aislamiento de *Klebsiella*

*pneumoniae*; puede ser transmitida de *Klebsiella* spp a otros géneros, entre ellos *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp, *Salmonella* spp, *Serratia* spp y *Enterobacter* spp.

Es una enzima plasmídica transmisible, que confiere resistencia a todos los B-lactámicos. La detección de enterobacterias portadoras de este tipo de carbapenemasas es dificultosa; varias cepas productoras de KPC presentan CIM's a meropenem e imipenem dentro del rango sensible, dificultando la sospecha de carbapenemasas. Los métodos automatizados de susceptibilidad al imipenem o meropenem no son confiables; la sensibilidad al ertapenem parecería ser el método más apropiado para detección de KPC.

Por último, las oxacilinasas -más frecuentes en *Acinetobacter baumannii* que en enterobacterias- generan resistencia a los carbapenemes, pero no afectan a las cefalosporinas o monobactames.

Una vez ocurrida la infección bacteriana, el tratamiento antibiótico puede ser esencial; sin embargo, el uso de antimicrobianos promueve la selección de cepas resistentes. A medida que aumenta la prevalencia de cepas resistentes en una población, las infecciones subsecuentes serán causadas por cepas resistentes. Afortunadamente, este círculo vicioso puede interrumpirse... ¿Cómo?

- 1) **Prevenir la infección:** menor exposición a antibióticos y emergencia de cepas resistentes.
- 2) **Diagnóstico y tratamiento adecuado:** diagnóstico efectivo más tratamiento dirigido evita el uso inapropiado de antibióticos.
- 3) **Optimizar el uso de antibióticos:** evitar el uso de antibióticos de amplio espectro.
- 4) **Prevenir la transmisión:** esencial para frenar la transmisión de organismos multirresistentes.

