



RESUMEN ICAAC 2008

RESISTENCIAS A LOS ANTIBIOTICOS

Dra. Emilia Cercenado Mansilla
Servicio de Microbiología
Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”
Dr. Esquerdo 46
28007 Madrid

Tel: 91-586-8459
FAX: 91-504-4906

e-mail: ecercenado@terra.es

Título corto: Resistencias bacterianas

RESISTENCIAS A LOS ANTIBIOTICOS

Dra. Emilia Cercenado
Servicio de Microbiología
Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”
Madrid

1. RESISTENCIA A GLUCOPEPTIDOS.

Recientemente se han descrito fracasos terapéuticos con vancomicina en el tratamiento de infecciones producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) frente a las cuales la CMI de vancomicina es 2 mg/L. En este congreso este tema ha sido objeto de múltiples comunicaciones tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico. Desde el punto de vista microbiológico varias comunicaciones han destacado que existen variaciones en la CMI de vancomicina según el método que se utilice para su determinación. Como ejemplo se puede destacar la comunicación de Prakash y cols. en la que se determina la CMI de vancomicina frente a 101 aislados de SARM procedentes de bacteriemias por los métodos estándar de microdilución en caldo y dilución en agar del CLSI y mediante E-test.

(abstract D-2211) Prakash V. Differences in vancomycin MICs with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates based upon susceptibility test method: pg. 247).

Las CMIs de vancomicina obtenidas mediante el método de E-test fueron siempre superiores a las obtenidas por los métodos estándar. Utilizando el método de microdilución, el 2,97% de las cepas presentaban una CMI superior a 1 mg/L, mientras que si se utilizaba el método de E-test, el 88,1% de las cepas presentaban una CMI superior a 1 mg/L. Si, como se ha demostrado en varias comunicaciones, las diferencias en una dilución (CMI de 1 mg/L o de 2 mg/L) son importantes para predecir la evolución clínica de una bacteriemia por SARM, entonces es muy importante especificar el método utilizado para la determinación de la CMI de vancomicina, ya que se obtienen diferentes valores de CMI según el método utilizado. Aunque la presencia de aislados de SARM con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) en general es poco frecuente, esporádicamente se describen cepas de origen nosocomial con estas características. La introducción y diseminación en los hospitales

americanos de la cepa USA300 (SARM de origen comunitario generalmente sólo resistente a beta-lactámicos) ha producido una evolución de la misma y la adquisición de resistencia a otros grupos de antibióticos. Uhlemann y cols. describen la existencia de una cepa perteneciente al clon USA300 con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) en un hospital de Nueva York en un paciente que había recibido varios tratamientos previos con vancomicina, lo que indica la capacidad de este clon de origen comunitario para adquirir múltiples mecanismos de resistencia

(abstract C2-271). Uhlemann A. Clinical vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* infection with a USA300 strain: pg. 166).

Sí que es más frecuente la existencia de aislados con heterorresistencia a la vancomicina (hVISA) en algunos países del mundo. Es especialmente destacable este hecho en China donde la cifra de hVISA alcanza el 10,7% de los aislados de SARM. El estudio de Sun y cols. analiza 1.043 cepas de SARM de 14 ciudades de China y no encuentra ninguna cepa VISA, pero el 8,5% de las cepas de SARM de hemocultivos eran hVISA, porcentaje muy elevado si se compara con las cifras de otras partes del mundo. En este estudio las CMI de daptomicina frente a hVISA oscilaron entre 0,5 y 1 mg/L

(abstract C1-174). Sun W. The prevalence of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) from 14 cities in mainland China: pg.105).

Un paso más en la evolución de la resistencia de los estafilococos a los glucopéptidos lo constituye el fenómeno de la dependencia del antibiótico, por el que la bacteria necesita la presencia del antibiótico para sobrevivir y desarrollarse. Este hecho que ya había sido demostrado en los enterococos resistentes a vancomicina del tipo VanA, se ha manifestado también en los estafilococos. El estudio de Moubareck y cols. presenta la existencia de dependencia a los glucopéptidos de una cepa de SARM resistente a la vancomicina (VRSA) del tipo VanA. Al caracterizar esta cepa se demuestra que la dependencia se debe a la presencia de una ligasa D-Ala:D-Ala no funcional debido a una mutación que le produce la pérdida de su actividad.

(abstract C1-4176). Moubareck C. A VanA-type MRSA clinical isolate dependent on glycopeptides for growth: pg. 147).

Para finalizar con la resistencia de los estafilococos a los glucopéptidos, hasta el momento actual solamente se había documentado la existencia de cepas de *S. aureus* con resistencia plasmídica y transferible a glucopéptidos mediada por el gen *vanA*, y en este congreso se ha comunicado por primera vez la resistencia a vancomicina transferible mediada por el gen *vanB* en una cepa de *Staphylococcus epidermidis* de origen ambiental

(abstract C2-272. Roberts M.C. Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. and *Staphylococcus epidermidis* in USA recreational marine waters: pg. 167).

En cuanto a la resistencia a lipopéptidos, diversos estudios multicéntricos presentados en este congreso han demostrado que la resistencia a los mismos es prácticamente inexistente. Se puede destacar un estudio multicéntrico europeo en el que participan 19 países incluyendo España y donde se analizan 1.940 estafilococos recogidos durante 2007. Solamente se encontró una cepa de SARM resistente a la daptomicina (CMI 2 mg/L), 2 cepas de SARM resistentes a linezolid (CMI 8 mg/L), y 2 cepas de estafilococos coagulasa negativa y sensibles a meticilina pero resistentes a la tigeciclina (CMI 1 mg/L)

(abstract C1-152) Morrissey I. Susceptibility of European staphylococci to daptomycin: pg. 99).

No se han presentado grandes novedades en este congreso relacionadas con la resistencia de los enterococos a los glucopéptidos. Principalmente se han comunicado algunos brotes hospitalarios y la presencia de enterococos resistentes a vancomicina en diversas especies animales y en el medio ambiente. Se puede destacar un estudio de prevalencia realizado en 13 hospitales japoneses donde la prevalencia de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina fue del 1,1%.

(abstract C2-1997). Yamane K. Multi-institutional dissemination of VanA-type *Enterococcus faecium* with van-B phenotype: pg. 189).

Todos los enterococos excepto uno pertenecían al mismo clon (ST78), lo que indica una diseminación inter-hospitalaria, y todos presentaban en fenotipo Van-B (sólo resistencia a vancomicina) pero el genotipo VanA (resistencia a vancomicina y a teicoplanina). También merece ser destacada la comunicación de Depardieu y cols. en la que por vez primera se describe la presencia del gen *vanD* en la especie *Enterococcus avium* y se caracterizan 4 de los enterococos previamente descritos con este tipo de resistencia que en general se debe a la pérdida de actividad de la ligasa.

(abstract C1-3836). Depardieu F. Characterization of VanD-type vancomycin resistant enterococci: pg. 142)

2. RESISTENCIA A BETA-LACTAMICOS.

Como se ha indicado anteriormente, la introducción del clon USA300 (SARM-comunitario sólo resistente a beta-lactámicos) en los hospitales y su posterior evolución ha conducido al desarrollo de resistencia a múltiples antimicrobianos en estas cepas. Un estudio de vigilancia realizado por el CDC de Estados Unidos plantea este problema y analiza la situación actual de la resistencia de las cepas pertenecientes al clon USA300 aisladas de infecciones invasivas. Tras el análisis de 826 cepas, 9% fueron resistentes a tetraciclina, 7% a macrólidos, 3% a mupirocina, 0,8% a gentamicina y 1% a cotrimoxazol. En algunas cepas se demostró la multiresistencia transferida por el plásmido pSK41-like (gentamicina, mupirocina y trimetoprim), y por vez primera se demuestra la resistencia a cotrimoxazol, gentamicina y doxicilina en la cepa

USA300 aislada de infecciones invasivas. Siguiendo con los SARM de origen comunitario, recientemente en Taipei (Taiwan) se describió la diseminación de una cepa productora de la toxina PVL y perteneciente al ST59. Esta cepa es la más frecuente en este país, y a diferencia de la USA300 (ST8) presenta en general multirresistencia a otros antibióticos y es portadora de un nuevo *cassette* cromosómico, que se denominó SCCmecV_T.

(abstract C1-166). McDougal L.K. Emergence of resistance among USA300 MRSA isolates causing invasive disease in the U.S.:pg. 103).

En este congreso, los investigadores de Taipei han presentado los resultados de la caracterización de este nuevo *cassette*. El nuevo *cassette* cromosómico se ha renombrado como SCCmecVII, se demuestra que ha evolucionado a partir del SCCmecIII y del SCCmecV, y a diferencia de otros *cassettes* presenta dos genes de recombinasa: *ccrC2* y *ccrC8*.

(abstract C1-167). Higuchi W. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) carrying two recombinase genes *ccrC2-ccrC8*.: pg. 103)

En el continente africano también se han diseminado las cepas de SARM de origen comunitario; son también diferentes al clon USA300 y pertenecen al ST88. El estudio de Ghebremedhin y cols., realizado en Nigeria demuestra la diseminación de este clon productor de toxina PVL, resistente a cotrimoxazol y portador del *cassette* cromosómico SCCmecIV. Una característica llamativa es su diseminación en pacientes jóvenes con conjuntivitis y otitis en áreas con bajo nivel socioeconómico.

(abstract C2-220). Ghebremedhin B. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA-ST88-IV in Southwest of Nigeria.: pg. 153)

Como consecuencia de los viajes internacionales es posible la diseminación de cepas multirresistentes de un país a otro, y este hecho es lo que demuestra el estudio de Dumortier y cols. donde se observa la transferencia de cepas de SARM desde Manhattan a la República Dominicana. Si bien no se demuestra la diseminación de las cepas de SARM más prevalentes en Estados Unidos (USA300 y USA400) se observa la diseminación del ST398, un clon asociado con brotes de infecciones en cerdos y en granjeros en Holanda. Dada la historia de la rápida diseminación de este clon en Holanda y de su capacidad para causar infecciones nosocomiales y comunitarias, los autores llaman la atención sobre la necesidad de monitorizar su prevalencia en estas nuevas regiones.

(abstract C2-224). Dumortier C. Evidence of *Staphylococcus aureus* transmission between the USA and the Dominican Republic.: pg. 154)

Siguiendo con las aportaciones a este congreso respecto a la resistencia de microorganismos Gram-positivos, son de interés algunas comunicaciones relacionadas con *Streptococcus pneumoniae*. Un estudio realizado en España por Ardanuy y cols. demuestra la emergencia de aislados de neumococo

multirresistentes y pertenecientes al serotipo 19A y caracteriza los 51 aislados resistentes a penicilina y pertenecientes a este serotipo recogidos en el laboratorio de referencia de Majadahonda desde 1997 a 2007. Durante el periodo 1997-2004, el clon Spain^{23F}-1 fue el predominante; sin embargo, en 2005 aparecen dos nuevos clones (ST320 y ST276). El clon ST320 fue el predominante durante el periodo 2005-2007, principalmente en niños, y presentaba resistencia a cefotaxima y a amoxicilina. Otros estudios demuestran la diseminación de diferentes clones multirresistentes en otras latitudes. Así, el serotipo 35B, resistente a penicilina, se diseminó en Estados Unidos y se le denominó clon Utah 35B-24.

(abstract C2-239). Ardanuy C. Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive pneumococci of serotype 19A in Spain.: pg. 158)

En este congreso se demuestra la diseminación de este clon en Japón, donde además ha adquirido resistencia a macrólidos y a quinolonas.

(abstract C2-241). Nakagawa C. Emergence of drug-resistant serotype 35B *Streptococcus pneumoniae* (Utah 35B-24) acquiring macrolide and quinolone resistance in Japan.: pg. 159)

En diversos estudios multicéntricos también se ha demostrado que aunque tras la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada disminuyó la resistencia de los neumococos a los antimicrobianos, la aparición de los serotipos no vacunales ha ido en ascenso a la vez que lentamente también han ido adquiriendo resistencia. En este sentido, es destacable el estudio multicéntrico realizado por Mera y cols. durante el periodo 1996-2007 donde se analizan 56.693 aislados de neumococo recogidos en Estados Unidos. Si bien a lo largo del periodo 1996-2001 se alcanzó una resistencia a penicilina del 24,8% y a eritromicina del 38,6%, estas tasas disminuyeron al 16% y 31,7%, respectivamente en 2004, para volver a remontar al 18,2% (penicilina) y 37,1% (eritromicina) en 2007, principalmente en aislados de niños con otitis media donde los serotipos más frecuentes no están incluidos en la vacuna heptavalente. No obstante, también algunos estudios demuestran que no hay un aumento de la resistencia de los neumococos a los diferentes antimicrobianos sino una disminución. Tal es el caso del estudio multicéntrico realizado en Francia por Kempf y cols. en el que la resistencia a penicilina disminuyó del 44,1% en 2003 al 32,2% en 2007, del mismo modo que lo hicieron la resistencia a la eritromicina (del 47,4% al 34,5%) y al cotrimoxazol (del 33% al 23,7%) tanto en cepas aisladas de adultos como de niños.

(abstract C2-259). Mera R.M. Resurgence of penicillin and erythromycin resistance 7 years after the conjugate pneumococcal vaccine introduction.: pg. 163)

(abstract C2-258). Kempf M. Decrease in antibiotic resistance among invasive pneumococcal disease isolates in France from 2003 to 2007: ongoing survey of the French Pneumococcus Network. :pg. 163)

En cuanto a la resistencia a beta-lactámicos de microorganismos Gram-negativos se han presentado múltiples comunicaciones relacionadas con la diseminación mundial de diferentes tipos de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en diferentes especies de enterobacterias, aunque el mayor número de comunicaciones presentadas se relacionan con la diseminación de BLEE de tipo CTX-M (principalmente CTX-M-15) en *E. coli* pero también en *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella enterica*. Las descripciones se realizan en hospitales americanos, australianos, europeos, japoneses y africanos, y también en centros de crónicos y en la comunidad, lo que da una idea de su importancia actual. Como ejemplo de esta diseminación, sirva de resúmen el estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos por Johnson y cols. El estudio se realizó analizando cepas de *E. coli* con la BLEE CTX-M-15 procedentes de 6 centros con el objeto de determinar la prevalencia del clon ST131 (O25:H4) de *E. coli* que se ha relacionado con la diseminación mundial de esta BLEE. El 45% de las cepas con CTX-M-15 pertenecían a este clon, frente al 16% de cepas con otras BLEE ($p < 0.009$), lo que demuestra que la diseminación de esta BLEE tiene un importante componente clonal, además de la diseminación plasmídica de esta BLEE a otros clones.

(abstract K-3444). Jonson J.R. CTX-M-15 producing *Escherichia coli* in the United States: predominance of sequence type ST131 (O25:H4):. pg. 539).

Otras comunicaciones de interés relacionadas con la resistencia de Gram-negativos a beta-lactámicos son las que describen nuevas beta-lactamasas o las que describen BLEE en especies donde no se había documentado anteriormente su presencia. Respecto al primer caso, el estudio de Dubois y cols. caracteriza una nueva beta-lactamasa de tipo IRT, resistente a los inhibidores (ácido clavulánico, tazobactam) en *Klebsiella pneumoniae*, denominada SHV-56 y que deriva de la SHV-11; el estudio de Badaracco y cols describe otra nueva IRT similar a la TEM-122; el de Ruzin y cols identifica la nueva BLEE denominada SHV-105; y el de Poirel y cols. identifica por primera vez una BLEE derivada de CARB en *Acinetobacter baumannii*. En cuanto a la descripción de BLEE en especies donde no se había documentado anteriormente su presencia, la comunicación de Al Naiemi y cols. describe por vez primera un caso de infección por una cepa de *Salmonella enterica* serotipo Typhi portadora de una BLEE, la SHV-12.

(abstract C1-109). Dubois V. Molecular and biochemical characterization of SHV-56, a novel inhibitor-resistant beta-lactamase from *Klebsiella pneumoniae*.: pg. 88).

(abstract C2-4186). Badaracco A. Variety of beta-lactamasas produced by amoxicillin-clavulanate resistant enterobacteria isolated in Buenos Aires, Argentina.: pg. 214).

(abstract C2-3928). Ruzin A.V. Pyrosequencing using the single nucleotide polymorphism protocol for rapid determination of TEM and SHV-type extended spectrum beta-lactamasas in clinical isolates and identification of a novel *bla*_{SHV}, SHV-105.: pg. 212)

(abstract C1-1047). Poirel L. First ESBL-derivative CARB-type beta-lactamase from *Acinetobacter baumannii*. : pg. 117)

(abstract C1-1047). Poirel L. First ESBL-derivative CARB-type beta-lactamase from *Acinetobacter baumannii*. : pg. 117)

(abstract C2-263). Al Naiemi N. Emergence of extended-spectrum beta-lactamase in *Salmonella enterica* serotype Typhi. :pg. 164)

Las comunicaciones referentes a la diseminación de beta-lactamasas plasmídicas de tipo AmpC también ha sido numerosas y demuestran que existe un aumento en la prevalencia de estas beta-lactamasas en el mundo, aunque es posible que su prevalencia sea superior a la descrita debido a la dificultad que entraña su detección en el laboratorio. El estudio multicéntrico realizado en 10 centros de Estados Unidos por Smith Moland y cols. demuestra la existencia de estas beta-lactamasas en todos los centros participantes. Las cepas de *E. coli* producían con mayor frecuencia enzimas de tipo CMY-2, mientras que en *K. pneumoniae* eran más frecuentes las de tipo FOX, aunque también se detectaron enzimas de tipo DHA, lo que da una idea de la amplia distribución de todos los tipos de beta-lactamasas AmpC plasmídicas.

(abstract C2-3920). Smith Moland E. Occurrence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in isolates from ten sites within the U.S.:pg. 210)

3. RESISTENCIA A CARBAPENEMAS.

Las comunicaciones presentadas en este congreso en relación a la resistencia a carbapenemas coinciden en que la resistencia mediada por carbapenemasas cada vez es más frecuente y que actualmente se está produciendo una diseminación mundial de cepas con este mecanismo de resistencia, principalmente la mediada por metalo-beta-lactamasas (MBLs), que en algunas ocasiones coexisten en la misma bacteria junto con BLEE. A este hecho hay que añadir la descripción de nuevas carbapenemasas y la descripción de carbapenemasas características en algunas regiones del mundo que han hecho su presencia en otros lugares geográficamente muy distantes. Respecto a las nuevas carbapenemasas el estudio de Yong y cols. describe un nuevo miembro del subgrupo B1 de las MBLs, la NDM-1 (New Delhi MBL) en una cepa de *Klebsiella pneumoniae* procedente de India que era resistente a todos los beta-lactámicos y cuya localización genética está en un elemento móvil y el estudio de Poirel y cols describe otra nueva MBL de tipo VIM con gran actividad frente a las carbapenemas, que denomina VIM-19 en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* de un paciente procedente de Argelia. En cuanto al segundo aspecto indicado anteriormente y relativo a la presencia de carbapenemasas en regiones donde anteriormente no se habían descrito destaca el estudio de Wootton y cols. que documenta la presencia de la MBL VIM-2 en cepas de *P. aeruginosa* de los hospitales de Gales relacionadas clonalmente, lo que indica una diseminación interhospitalaria.

También el estudio de El Salabi y cols. que describe la presencia de la MBL SPM-1 (Sao Paulo MBL) en Europa por vez primera (en Suiza) en una cepa de *P. aeruginosa* procedente de un paciente ingresado previamente en Brasil; el estudio de Kayacan y cols. que describe también por vez primera la presencia de la MBL IMP-1 en *Escherichia coli*, junto con la diseminación de la carbapenemasa OXA-48 en *Klebsiella pneumoniae* en Truquía; y el estudio de Lee y cols. que documenta la presencia de las carbapenemasas GES de clase A en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* aisladas en hospitales de Corea.

(abstract C1-105). Yong D. A novel subgroup metallo-beta-lactamase, NDM-1 emerges in *Klebsiella pneumoniae* from India. :pg. 87)

(abstract C1-111). Poirel L. Novel VIM-type metallo-beta-lactamase with increased carbapenemase activity in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Algeria. : pg. 89)

(abstract C1-106). Wootton M. The emergence of VIM-2 metallo-beta-lactamase in Wales.: pg. 87)

(abstract C1-124). El Salabi A. The metallo-beta-lactamase SPM-1 arrives in Europe.: pg. 92)

(abstract C2-3897). Kayacan C.B. Carbapenem resistance in Turkey: repeat report on OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* and first report of IMP-1 in *Escherichia coli*.: pg. 204)

(abstract C2-3895). Lee W. The prevalence of GES type class A carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated from a hospital in Korea.: pg. 203)

Las carbapenemasas de tipo KPC se describieron inicialmente en Estados Unidos y en enterobacterias, y posteriormente se diseminaron por diversos lugares del mundo como Francia, Israel, Colombia, China y Escocia. Recientemente también se ha descrito su diseminación en países del Caribe y en *P. aeruginosa*, y en este congreso se describe en Puerto Rico una nueva variante de KPC, que se denomina KPC-6 en un aislado de *Klebsiella pneumoniae*. Esta nueva KPC es similar a la KPC-2 y a la KPC-3

(abstract C2-3738). Robledo I.E. A novel KPC variant, KPC-6, in a *Klebsiella pneumoniae* isolated in Puerto Rico.: pg. 193).

La presencia de carbapenemasas en *Acinetobacter baumannii* también es frecuente, principalmente las oxacilinasas de clase D. El estudio multicéntrico mundial realizado durante 2007 por Mendes y cols. demostró una alta prevalencia de la carbapenemasa OXA-23 en cepas de *A. baumannii*, principalmente las procedentes de Argentina, Israel y Turquía, pero también en cepas de Chile, Méjico, Italia, Brasil y Estados Unidos

(abstract C2-3857). Mendes R.E. Rapid emergence and spread of *Acinetobacter* spp. producing carbapenem-hydrolyzing oxacilinases: report from the SENTRY program.: pg. 194).

Una novedad presentada en este congreso en relación con la resistencia a carbapenemas no mediada por carbapenemasas es la comunicación de Ullman y cols. En este interesante estudio *in vitro* se analizan 7 cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas y sensibles a colistina. Se determinó la actividad de meropenem tras una incubación previa en presencia de 4-24 mg/L de colistina durante 30 minutos y se observó en 6 de las 7 cepas que la CMI de meropenem bajó a ≤ 4 mg/L. Según estos resultados parece que la pre-exposición a colistina puede restaurar la sensibilidad a meropenem. Los autores sugieren que la secuencia en la exposición a diferentes antibióticos puede tener valor clínico en el tratamiento de infecciones producidas por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas.

(abstract C1-1065a). Ullman M.A. Sequential exposure to colistin and meropenem restores carbapenem susceptibility of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.: late-breaker pg. 316).

4. RESISTENCIA A INHIBIDORES RIBOSÓMICOS.

Aunque la resistencia de los estafilococos a linezolid es muy poco frecuente, cada vez se describen con más frecuencia casos aislados y brotes producidos por cepas con resistencia a este antimicrobiano. En este congreso se han presentado tres comunicaciones referentes a la resistencia de SARM a linezolid, una de Francia, otra de Estados Unidos y una tercera de España. En los tres estudios el elemento en común fue el tratamiento previo con linezolid durante un largo periodo de tiempo. En el estudio francés, se trataba de una paciente con fibrosis quística en la que el primer aislado de SARM fue sensible a linezolid y posteriormente este mismo aislado desarrolló resistencia tras el tratamiento con linezolid. La resistencia fue debida a la mutación G2576T previamente descrita en el 23S rRNA. En el estudio americano también se trataba de 3 pacientes con fibrosis quística e infección por cepas de SARM no relacionadas que se habían tratado una media de 302 días con linezolid antes de desarrollar la resistencia. En este caso se detectaron en una de las cepas dos mutaciones en el 23S rRNA diferentes a la previamente descrita (G2447T y G2234A). Por último, el estudio español describe un brote de SARM resistente a linezolid en una UCI con diseminación clonal de la cepa causal. Se infectaron por esta cepa 11 pacientes (5 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, 5 con bacteriemia y uno con bacteriemia asociada a catéter), la CMI de linezolid fue >8 mg/L y los pacientes se trataron con vancomicina y/o tigeciclina. El brote se controló con aislamiento de contacto y disminución de la utilización de linezolid en esa unidad.

(abstract C1-188). Lepointeur M. Linezolid resistance in sequential methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates.: pg. 108)

(abstract C2-1087 a). Revell P. Linezolid non-susceptible *Staphylococcus aureus* in three patients with cystic fibrosis receiving prolonged linezolid therapy. Late-breaker pg. 317)

(abstract C2-1835 a). De la Torre. Outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care. Late-breaker pg. 322)

En lo referente a la resistencia a linezolid de estafilococos coagulasa negativa, la comunicación de Spiliopoulou y cols presenta el análisis de un total de 1.470 cepas de un estudio multicéntrico nacional realizado en Grecia entre las que detecta 5 cepas resistentes a linezolid: 4 de *Staphylococcus xylosus* con diseminación clonal y resistencia mediada por la mutación G2567T, y una de *S. epidermidis*. En todos los casos los pacientes habían sido previamente tratados con linezolid. Siguiendo con la resistencia a linezolid, la comunicación presentada por Wong y cols. determina si la resistencia a este antimicrobiano se ha producido en uno o en múltiples clones y analiza los mecanismos de resistencia a linezolid de 28 cepas de *S. epidermidis* y de 5 cepas de *S. aureus* procedentes de diferentes estudios. Concluye que la resistencia se ha producido en múltiples clones no relacionados tanto en *S. epidermidis* como en *S. aureus* y que aunque los mecanismos de resistencia más frecuentes son las mutaciones G2576T y G2447T en el 23S rRNA, existen otros mecanismos de resistencia muy variables que incluyen nuevas mutaciones en el 23S rRNA (T2504A y G2631T) y en la riboproteína L4.

(abstract C2-1082). Spiliopoulou I. Emergence of linezolid-resistant staphylococci in Greece.: pg. 175)

(abstract C2-1083). Wong A. Linezolid resistance is polyphyletic in *Staphylococcus aureus* and in *Staphylococcus epidermidis*. : pg. 175)

En relación a la resistencia a aminoglucósidos son destacables dos comunicaciones relacionadas con la diseminación plasmídica de esta resistencia asociada a la producción de BLEE . El trabajo de Bercot y cols. realizado en Francia estudia 373 cepas de enterobacterias con BLEE y encuentra que 19 de ellas (1,3%) presentaban resistencia a todos los aminoglucósidos mediada por los genes *armA* y *rmtB*, que codifican la producción de metilasas. Esta cifra corresponde a una baja prevalencia de este mecanismo de resistencia, mientras que el estudio de Kaase y cols. realizado en Alemania encuentra una alta prevalencia del mecanismo de resistencia a aminoglucósidos mediado por el enzima *aac(6')-Ib-cr* (48% de las 102 cepas estudiadas) que confiere resistencia a aminoglucósidos y a quinolonas en cepas productoras de BLEE.

(abstract C2-3925). Bercot B. Prevalence and genetic environment of plasmid-mediated aminoglycoside resistance 16S rRNA methylases in ESBL-producing *Enterobacteriaceae*.: pg. 211)

(abstract C2-3904). Kaase M. High prevalence of *aac(6')-Ib-cr* in extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Germany.: pg. 206)

Finalmente, en cuanto a la actividad de la tigeciclina, se han presentado en este congreso varios estudios multicéntricos que analizan la evolución de la sensibilidad de microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios

desde 2004 a 2007 así como la situación actual de la actividad de este antimicrobiano frente a los mismos. En general, todos los estudios demuestran que la actividad de este antimicrobiano no ha variado a lo largo de los años, si bien es destacable el ligero aumento de CMI₉₀ observado en cepas de *Klebsiella* spp. productoras de BLEE. En el estudio presentado por Renteria y cols la CMI₉₀ de cepas de *Klebsiella* spp. productoras de BLEE osciló entre 2 y 4 mg/L, concentraciones por encima del punto de corte definido por el EUCAST para sensibilidad a tigeciclina (≤ 1 mg/L).

. (abstract C1-3811). Renteria M. Tigecycline evaluation of annual susceptibility testing in Latin America from 2004 to 2007.: pg. 136)

5. RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS.

La resistencia plasmídica a fluoroquinolonas está codificada por los genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB* y *qnrS*), *aac(6')-Ib-cr* y *qepA*, que generalmente confieren bajo nivel de resistencia pero que pueden facilitar la selección de resistencia de alto nivel por mutaciones cromosómicas. Se han presentado un gran número de comunicaciones en relación con la epidemiología y prevalencia de estos genes que codifican la resistencia transmisible a fluoroquinolonas. Entre ellos es destacable la comunicación de Chmelnitsky y cols ya que encuentra una alta prevalencia de estos genes asociada a BLEE y a carbapenemasas de tipo KPC en aislados clínicos de *K. pneumoniae* en Israel. Se analizaron 49 cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE y 48 cepas productoras de KPC. Entre las cepas productoras de BLEE, 13 eran resistentes a quinolonas, y de ellas un 10% eran portadoras de genes de resistencia plasmídica a quinolonas. Entre las productoras de KPC, 44 eran resistentes a quinolonas, y de ellas un 15% contenían los genes de resistencia plasmídica a quinolonas; *aac(6')-Ib-cr* fue el gen más prevalente, y uno de los aislados era portador conjuntamente de los genes de resistencia *qnrA*, *qnrB* y *aac(6')-Ib-cr*, lo que constituye la primera vez que se documenta la presencia de 3 determinantes de resistencia plasmídica a quinolonas en la misma cepa. En otro estudio multicéntrico realizado en 12 hospitales de Corea y Japón también se analiza la prevalencia de estos determinantes de resistencia en enterobacterias y aunque se encuentra una baja prevalencia del gen *qepA* (0,3%) es interesante la descripción de una cepa de *Enterobacter aerogenes* que era portadora de cuatro genes de resistencia en el mismo plásmido: *qepA*, *qnrS1*, *rmtB* y *bla_{LAP-1}*. El estudio de Chong y cols. También realizado en Corea analiza la prevalencia del gen *qepA*, que codifica la resistencia plasmídica a fluoroquinolonas mediada por una bomba de expulsión activa, en aislados de *E. coli*. Tras analizar 621 cepas de *E. coli*, el gen *qepA* se detectó en 4 aislados (0,6%), lo que supone una prevalencia inferior a los otros genes de resistencia plasmídica a fluoroquinolonas tanto en Corea como en otros países.

(abstract C1-128). Chmelnitsky I. Screening of plasmid-mediated quinolone resistant determinants in ESBL- producing and KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from Israel.: pg. 93).

(abstract C2-3901). Park Y. Co-production of *qepA*, *qnrS1*, *rmtB* and *bla_{LAP-1}* in *Enterobacter aerogenes*.: pg. 205)

(abstract C2-3903). Chong Y.P. Plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump gene, *qepA*, in *Escherichia coli* clinical isolates from Korea.: pg. 205)

En la tabla 1 se resumen algunos de los estudios presentados respecto a la prevalencia de la resistencia plasmídica a fluoroquinolonas en diferentes enterobacterias y en diferentes regiones geográficas. En general se observa una distribución mundial de todos los determinantes genéticos en diferentes países del mundo.

Tabla 1. Estudios relacionados con la presencia de genes *qnr*, *qepA*, y *aac(6')-Ib-cr* de resistencia a quinolonas en enterobacterias..

Autor	País	Especie	Tipo de gen implicado
Kim	Corea	Enterobacterias	<i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i> , <i>qepA</i> <i>aac(6')-Ib-cr</i>
Amin	Reino Unido	Enterobacterias	<i>qnrS</i> , <i>qepA</i> <i>aac(6')-Ib-cr</i>
Pallecchi	Bolivia y Perú	<i>E. coli</i>	<i>qnrB</i> <i>aac(6')-Ib-cr</i>
Bado	Uruguay	Enterobacterias	<i>qnrA1</i> , <i>qnrB12</i> , <i>qnrB16</i> , <i>qnrB4-like</i>

El estudio realizado por Kim y cols. en Corea analiza la prevalencia en aislados de enterobacterias procedentes de hemocultivos desde 1998 hasta 2006; las cifras son variables a lo largo de los años y oscilan entre el 7,4% de 1999 al 22,3% de 2005, con una prevalencia global en los 9 años del 15,6%. En general se observa que los aumentos en las cifras de resistencia de las enterobacterias a las quinolonas se acompañan de un aumento de prevalencia de los determinantes genéticos plasmídicos y que no hay un predominio de un determinante sobre otro sino una gran diversidad. El estudio realizado en el Reino Unido describe por vez primera en este país la presencia de *qnrS* y *qepA* en enterobacterias. El realizado en Bolivia y Perú analiza cepas de *E. coli* comensales aisladas de niños durante el periodo 2002 a 2005 y observa un aumento de la prevalencia de genes de resistencia a fluoroquinolonas del 7% al 13%, que probablemente contribuyó al aumento de la resistencia a quinolonas observada durante este periodo. Por último, el realizado en Uruguay constituye la primera descripción de estos genes en este país.

(abstract C2-752). Kim H. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes over a nine-year period.: pg. 169)

(abstract C2-753). Amin A. Plasmid-mediated quinolone resistance in enterobacteriaceal isolates associated with nosocomial and community-acquired infections in East London, UK.: pg. 169).

(abstract C 2-755). Bado I. First detection of *qnr* genes in Uruguay.: pg. 169)

Finalmente, la comunicación de Dan y cols. analiza la evolución de la resistencia a fluoroquinolonas de *Neisseria gonorrhoeae* a lo largo del periodo 2002-2006 en Israel. Presenta unas cifras muy elevadas de resistencia en todos los años evaluados con un rango que oscila entre el 18% y el 39,6%. A la vista de estas cifras es evidente que las fluoroquinolonas no pueden ser utilizadas en el tratamiento empírico de la gonorrea en esa área geográfica.

(abstract C1-3839). Dan M. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in central Israel, 2002 to 2006.: pg. 143)

6. RESISTENCIA A POLIMIXINAS

La colistina se ha convertido en el antibiótico al que se recurre en última instancia en infecciones producidas por microorganismos Gram-negativos multirresistentes frente a los cuales ya no existen otras opciones terapéuticas. Precisamente, la utilización de colistina en estas situaciones ha conducido también a la aparición de resistencias a este antimicrobiano en cepas de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y algunas enterobacterias productoras de carbapenemasas. Cada vez, por tanto, son más frecuentes las comunicaciones que describen resistencia a este antibiótico. En el presente congreso, Montero y cols. presentan una serie de 10 pacientes infectados (7 casos) o colonizados (3 casos) por *P. aeruginosa* resistente a colistina en un hospital español. Nueve pacientes habían sido tratados previamente con colistina. La DDD/100 días de paciente anual de colistina se correlacionó con el porcentaje anual de cepas resistentes a colistina así como con su densidad de incidencia, existiendo una correlación entre el mayor uso de colistina y la mayor resistencia.

(abstract C1-1065). Montero M. Emergence of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a University hospital.: pg. 121).

En muchos hospitales de Corea se han descrito unas elevadas tasas de resistencia a colistina en *A. baumannii*, por lo que se ha planteado la posibilidad de que haya una diseminación clonal. El estudio de Ko y cols. precisamente trata de resolver si hay una diseminación clonal entre diferentes hospitales o si se trata una emergencia independiente.. Para ello realizan el tipado mediante MLST de más de 100 cepas de *Acinetobacter* y de diferentes genomoespecies procedentes de diversos hospitales, y concluyen que la mayoría de las cepas de *Acinetobacter* spp. de los hospitales coreanos se producen independientemente si haber diseminación clonal.

(abstract C2-3869). Ko K.S. Independent emergence of colistin-resistant *Acinetobacter* isolates from Korea.: pg. 197)

El mecanismo de resistencia de *A. baumannii* a la colistina no ha sido completamente dilucidado, y el estudio de Adams y cols. constituye una aportación al conocimiento del mismo. El sistema regulatorio *pmrB/pmrA* parece contribuir a la resistencia, del mismo modo que ocurre en *P.*

aeruginosa, aunque a diferencia del sistema de *P. aeruginosa*, en *A. baumannii* los iones férrico y el pH ácido pueden inducir la resistencia a colistina.

(abstract C2-3871 a). Adams M.D. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* mediated by the PmrBA two-component regulatory system. Late breaker. :pg. 326)

Como se indicó anteriormente también se ha descrito la resistencia a colistina en enterobacterias productoras de carbapenemasas, principalmente en Estados Unidos y en Israel, y en cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas de tipo KPC. Castanheira y cols. se plantean si ha habido una diseminación de estas cepas resistentes a colistina de un país a otro. Para ello analizan, en cepas procedentes de los dos países, los entornos genéticos de los genes que codifican la carbapenemasa KPC-3. La conclusión del estudio es que las cepas no están relacionadas y que han surgido independientemente en los dos países

(abstract C1-125). Castanheira M. Polymyxin-resistant KPC-3 producing *Klebsiella pneumoniae* in USA and Israel: challenging therapies and molecular typing methods.: pg. 92).

6. DETERMINANTES DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES Y ALIMENTOS.

Varios estudios han descrito la presencia de microorganismos con diferentes mecanismos de resistencia en el entorno humano, es decir, en animales de compañía, en animales de granja, en carnes y comidas destinadas al consumo humano y en aguas residuales o de consumo. La presencia de determinantes de resistencia en todos estos entornos puede ser un reservorio para su transmisión a humanos. Han sido muchas las presentaciones en este congreso relacionadas con estos aspectos. En la tabla 2 se resumen algunas de ellas.

Tabla 2. Estudios relacionados con la presencia de microorganismos con diferentes genes de resistencia a antibióticos en animales y alimentos.

Autor	Resistencia	Microorganismo	Medio transmisor
Yong	BLEE de tipo CTX-M	Enterobacterias	Palomas
Kehrenberg	Gen <i>cfr</i> (resistencia a 5 clases de antibióticos)	SARM	Cerdos
Ma	<i>qnr</i> , <i>qepA</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> y BLEE	Enterobacterias	Animales de compañía y carnes para consumo humano
Moss	<i>qnrA1</i> , <i>qnrB2</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> y BLEE	<i>Enterobacter</i> spp.	Perros
Poeta	BLEE (CTX-M y TEM)	<i>E. coli</i>	Gaviotas
Radhounani	<i>VanA</i> (glucopéptidos)	<i>Enterococcus</i>	Gaviotas
Sugerman	SARM-cepa USA300	<i>S. aureus</i>	Elefante

El estudio de Yong y cols. analiza las heces de palomas de Estambul, Londres, Roma y Atenas y encuentra solamente en las de Estambul enterobacterias productoras de BLEE de tipo CTX-M-15. El estudio de Kehrenberg y cols. describe la presencia del gen *cfr* en cepas de SARM pertenecientes al tipo ST398 procedentes de cerdos. El ST398 se ha relacionado con infecciones por SARM de origen comunitario en humanos y el gen *cfr* produce multirresistencia a fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptograminas A, y se ha relacionado recientemente con la resistencia plasmídica a linezolid. Por tanto, la presencia de este gen en cepas de SARM de origen comunitario puede constituir un riesgo de diseminación a humanos. El estudio de Ma y cols. describe la presencia de diversos genes de resistencia plasmídica a quinolonas junto con genes de diversas BLEE en enterobacterias procedentes de animales de compañía y de carnes para consumo humano. El estudio de Moss y cols. encuentra genes de resistencia plasmídica a quinolonas junto con BLEE en cepas de *Enterobacter* spp. aisladas de perros. En el estudio de Poeta y cols. se demuestra la presencia de BLEE de tipo CTX-M y de tipo TEM en heces de gaviotas; y también los enterococos aislados de las heces de gaviotas presentan genes de resistencia a vancomicina, de tipo *vanA*. Finalmente, el estudio de Sugerman y cols. describe un brote de SARM comunitario en un zoo originado a partir de una infección de piel de un elefante producida por la cepa USA300. Un total de 20 cuidadores/trabajadores del zoo desarrollaron infecciones por la misma cepa.

(abstract C1-104). Yong D. Pigeons as vectors of CTX-M dissemination in European cities?.: pg. 87).

(abstract C1-171). Kehrenberg C. Occurrence of the multidrug resistance gene *cfr* in porcine MRSA sequence type ST398.: pg. 104).

(abstract C2-758). Ma J. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals.: pg. 170)

(abstract C2-757). Moss S.M. Plasmid-mediated fluoroquinolone-resistance genes identified in multidrug-resistant *Enterobacter* spp. isolated from opportunistic infections in dogs.: pg. 170)

(abstract C2-3889). Poeta P. Seagulls of Berlengas Natural Reserve of Portugal as carriers of fecal *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M and TEM classes.: pg. 202)

(abstract C2-1995). Radhounani H. Genomic and proteomic study of *vanA*-containing *Enterococcus* from seagulls of Berlengas Natural Reserve of Portugal.: pg. 188).

(abstract L-1495). Sugerman D.E. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak involving an elephant calf and its caregivers.: pg. 611)

DECALOGO FINAL

- 1.- Existen diferencias entre los resultados de la CMI de vancomicina frente a SARM obtenidos por el método de microdilución en caldo y por E-test. Si las diferencias en una dilución (CMI de ≤ 1 mg/L o >1 mg/L) son importantes para predecir la evolución clínica de una bacteriemia por SARM, es necesario especificar el método utilizado para la determinación de la CMI de vancomicina.
- 2.- Adquisición de resistencia a múltiples antimicrobianos de la cepa USA300 (SARM de origen comunitario) incluyendo la resistencia intermedia a vancomicina (VISA). La cepa USA300 en muchas ocasiones ya no es solamente resistente a beta-lactámicos.
- 3.- Demostración de la dependencia de glucopéptidos para crecer en una cepa de SARM resistente a la vancomicina (VRSA) mediada por el gen *vanA*.
- 4.- Descripción por vez primera de la presencia del gen *vanD* de resistencia a glucopéptidos en la especie *Enterococcus avium*.
- 5.- Emergencia en España de aislados de neumococo multirresistentes y pertenecientes al serotipo 19A. El clon ST320 es actualmente el predominante y presenta resistencia a cefotaxima y a amoxicilina.
- 6.- Diseminación mundial de BLEE. Diseminación clonal de la BLEE CTX-M-15 asociada con alta prevalencia al clon ST131 (O25:H4) de *E. coli*.
- 7.- Descripción y caracterización de nuevas BLEE (SHV-56; SHV-105) y de nuevas carbapenemasas (NDM-1) y diseminación mundial de carbapenemasas y de resistencia plasmídica a fluoroquinolonas en enterobacterias.
- 8.- Emergencia de casos y brotes de SARM con resistencia a linezolid en pacientes previamente tratados durante largos periodos de tiempo con este antimicrobiano.
- 9.- Emergencia de la resistencia a colistina en cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas.
- 10.- Diseminación de múltiples determinantes de resistencia a diferentes antimicrobianos en microorganismos aislados de animales de compañía, animales salvajes, animales de granja, carnes para el consumo y aguas ambientales.