

## **Multirresistencia en el mundo anaerobio: *Bacteroides fragilis***

### **Multiresistance in the anaerobe world: *Bacteroides fragilis***

Daniel Cascante-Serrano<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratorio Clínico, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

#### **Resumen**

*Bacteroides fragilis* es la bacteria anaerobia más frecuentemente aislada en casos de infecciones intestinales debido a su capacidad de persistir en alto número en el intestino como comensal y patógeno. Posee múltiples mecanismos de resistencia a los antimicrobianos que se encuentran expresados constitutivamente en su cromosoma, sin embargo algunos de estos mecanismos pueden ser parte de elementos genéticos móviles y transferirse lateralmente a otras especies bacterianas. Se ha demostrado que *B. fragilis* posee alta resistencia a los principales antimicrobianos de uso clínico, además se ha registrado una resistencia emergente hacia antimicrobianos de la familia de los carbapenémicos con cursos clínicos letales lo cual implica un reforzamiento en la vigilancia epidemiológica de la resistencia hacia los antimicrobianos de esta familia con el fin de evitar fallos terapéuticos.

#### **Abstract**

*Bacteroides fragilis* is the most frequently isolated anaerobic bacterium in cases of intestinal infections because of its ability to persist in high numbers in the human intestine as a commensal and pathogen. It has multiple mechanisms of resistance to antimicrobials which are expressed constitutively in its chromosome, however some of these mechanisms can be encoded in mobile genetic elements and transferred laterally to other bacterial species. It has been shown that *B. fragilis* has high resistance to the main antimicrobials for clinical use, in addition there has been an emerging resistance to antimicrobials of the family of carbapenems with lethal clinical courses which implies a strengthening in the epidemiological surveillance of the resistance towards the antimicrobials of this family in order to avoid therapeutic failures.

## Introducción

Las bacterias anaerobias son un grupo importante de bacterias patógenas para el ser humano cuya resistencia a los antimicrobianos ha incrementado en los últimos años <sup>1</sup>. *Bacteroides fragilis* es la bacteria anaerobia más prevalente aislada de infecciones intestinales <sup>2</sup>, dentro de los principales factores que contribuyen a su habilidad para persistir en alto número en el intestino como comensal y patógeno se incluyen su habilidad para tolerar sales biliares, metabolismo altamente sacarolítico y alta resistencia a los antimicrobianos de uso clínico <sup>3,4</sup>.

Dentro de las estrategias de resistencia a estos últimos se pueden mencionar la presencia de bombas de eflujo que confieren resistencia a sales biliares, cefalosporinas cromosomales clase 2e que le confieren resistencia a penicilinas, metalo- $\beta$ -lactamasas cromosomales clase B que le confieren resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos codificadas en los genes *cfiA* y *ccrA*, alteraciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP por su siglas en inglés) 1 y 2 que cambian el blanco molecular o mutaciones en los genes que codifican por porinas las cuales impiden estéricamente la entrada de antimicrobianos al interior de la célula <sup>7</sup>. Además cabe mencionar la presencia de los genes *cepA* y *cfxA* que codifican por  $\beta$ -lactamasas y que pueden ser transferidos horizontalmente a otras especies bacterianas ya que están codificados en elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones conjugativos <sup>10</sup>.

Esta resistencia a los antimicrobianos en *B. fragilis* grupo tiene un impacto directo en la selección de la terapia antimicrobiana en infecciones por anaerobios, ya que si esta terapia no es instaurada de forma adecuada afecta directamente el curso clínico de las infecciones aumentando su mortalidad <sup>5</sup>. Desde el año 2002 se ha reportado una alta incidencia en la resistencia a antimicrobianos que previamente mostraban cierta efectividad como cefoxitina y clindamicina, sin embargo para ese año la resistencia a agentes carbapenémicos como meropenem era muy baja lo cual dejaba a estos agentes como opciones terapéuticas eficaces <sup>6</sup>, sin embargo como veremos más adelante inclusive los carbapenémicos pueden llegar a ser objetos de ataque por los mecanismos de resistencia en algunas cepas. En esta revisión se abordarán aspectos relacionados a la resistencia a antimicrobianos en *B. fragilis* grupo, caracterizándola en los principales antimicrobianos de uso clínico.

## Principales grupos de antimicrobianos y porcentajes de resistencia

La resistencia a penicilinas en las especies de este grupo es alta, cerca del 99% de todas las especies son resistentes a penicilina G y ampicilina,  $\geq 50\%$  resistentes a ticarcilina y solo el 30% resistentes a piperacilina <sup>8</sup>, afortunadamente las combinaciones de  $\beta$ -lactámico junto con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa como ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam contrarrestan las resistencias a antimicrobianos de este grupo y muestran una acción efectiva, con menos de un 2% de resistencia <sup>9</sup>.

La resistencia a clindamicina dentro del grupo *B. fragilis* se ha vuelto muy prevalente con porcentajes de resistencia mayores al 40% <sup>9</sup>, esta resistencia está mediada por metilasas del

ARNr 23S codificadas en plásmidos o transposones conjugativos los cuales pueden ser rápidamente transferidos horizontalmente <sup>12</sup>. Con respecto a las fluoroquinolonas, específicamente la moxifloxacina es muy utilizada en caso de infecciones complicadas de piel y tejidos superficiales que contienen anaerobios, sin embargo la resistencia a este antimicrobiano está alrededor del 43% y está asociada a mutaciones en los genes de la girasa *gyrA* y *gyrB* o por un incremento en la expresión de bombas de eflujo <sup>1</sup>.

La tigeciclina es de los antibióticos más utilizados para el tratamiento de infecciones por anaerobios, particularmente para especies del grupo *B. fragilis*. La resistencia hacia este agente sigue siendo rara, al igual que la resistencia a agentes como metronidazol <sup>1</sup>.

### **Resistencia emergente a carbapenémicos**

*B. fragilis* grupo ha mostrado ser uno de los mejores ejemplos de multiresistencia a los antimicrobianos en anaerobios. Ya mencionamos los diferentes mecanismos de resistencia y en cuales antibióticos aplican, sin embargo aún queda por mencionar más detalladamente al grupo de los carbapenémicos.

Este grupo de antimicrobianos es una de las mejores opciones terapéuticas para el abordaje de infecciones intraabdominales y superficiales polimicrobianas. Como se mencionó anteriormente, la resistencia a carbapenémicos en este grupo es de <1%, sin embargo en los últimos años se han descrito cepas resistentes con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) >16 mg/dL para imipenem, meropenem o inclusive ambos <sup>13</sup>. El mecanismo de resistencia a carbapenémicos está asociado a la expresión de metalo-β-lactamasas clase B mencionadas anteriormente y que también son capaces de degradar carbapenémicos, estas enzimas están codificadas en el gen *cfiA* el cual es muy específico de *B. fragilis*, sin embargo se encuentra expresado en bajos niveles dando como resultado fenotipos sensibles <sup>13</sup>. En el caso de las cepas resistentes a carbapenémicos, existe una alta expresión de *cfiA* debido a la acción de una secuencia de inserción (IS) localizada corriente arriba en el promotor del gen, lo cual activa su transcripción y genere grandes cantidades de metalo-β-lactamasas clase B <sup>13</sup>.

Actualmente se han descrito casos fatales en donde cepas portadoras de este gen y productoras de estas enzimas producen cuadros de shock séptico en pacientes con infecciones intraabdominales <sup>14</sup>. Estas cepas poseen un fenotipo de resistencia a imipenem y meropenem lo cual complica mucho el escenario clínico debido a que estos dos carbapenémicos son usados de primera línea para el tratamiento empírico de cuadros de sepsis intraabdominal y representan casos de fallo terapéutico con consecuencias fatales para el paciente <sup>14</sup>. Debido a esto, es necesario que se instaure una vigilancia activa de los aislamientos de *B. fragilis* que provengan de cuadros de sepsis intraabdominal o infecciones polimicrobianas de tejidos superficiales con el fin de poder determinar la presencia de cepas resistentes a

carbapenémicos que representen un riesgo para los pacientes infectados y que necesiten una terapia alternativa para controlar la infección.

## Conclusiones

En la práctica diaria de un laboratorio de bacteriología es necesario realizar un diagnóstico microbiológico adecuado de infecciones por bacterias anaerobias y en particular *B. fragilis*, con esto se pueden identificar los casos asociados a bacterias pertenecientes a este grupo y alertar a los médicos tratantes de la multirresistencia asociada a este microorganismo. Con esta práctica se pueden abordar las infecciones de una forma empírica y disminuir los casos de fallos terapéuticos al no reportar la presencia de *B. fragilis*. Además es necesario que se incluya a este grupo dentro de los microorganismos a vigilar por multirresistencia a antimicrobianos, solo de esta manera se pueden identificar aquellas cepas resistentes a carbapenémicos y que representen un reto terapéutico mayor. Como la prueba de sensibilidad a antimicrobianos en bacterias anaerobias no se realiza de rutina como en el caso de bacterias aerobias, es importante implementar protocolos de envío de las cepas aisladas a laboratorios de referencia con el fin de que estos determinen el perfil de resistencia a los antimicrobianos en *B. fragilis* de manera semestral, en nuestro caso como país contamos con el Laboratorio de Investigación en Bacteriología Anaerobia de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica el cual tiene una amplia trayectoria en el campo de la bacteriología anaerobia y en particular en el trabajo con cepas de *B. fragilis* y las pruebas para determinar su perfil de resistencia a los antimicrobianos.

## Referencias

1. Hecht, D. W. (2006). Anaerobes: antibiotic resistance, clinical significance, and the role of susceptibility testing. *Anaerobe*, 12(3), 115-121.
2. Pumbwe, L., Skilbeck, C. A., Nakano, V., Avila-Campos, M. J., Piazza, R. M., & Wexler, H. M. (2007). Bile salts enhance bacterial co-aggregation, bacterial-intestinal epithelial cell adhesion, biofilm formation and antimicrobial resistance of *Bacteroides fragilis*. *Microbial pathogenesis*, 43(2-3), 78-87
3. Cerdeño-Tárraga, A. M., Patrick, S., Crossman, L. C., Blakely, G., Abratt, V., Lennard, N & Barron, A. (2005). Extensive DNA inversions in the *B. fragilis* genome control variable gene expression. *Science*, 307(5714), 1463-1465.
4. Turgeon, P., Turgeon, V., Gourdeau, M., Dubois, J., & Lamothe, F. (1994). Longitudinal study of susceptibilities of species of the *Bacteroides fragilis* group to five antimicrobial agents in three medical centers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(10), 2276-2279.

5. Milatovic, D., Schmitz, F. J., Brisse, S., Verhoef, J., & Fluit, A. C. (2000). In vitro activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(4), 1102-1107.
6. Teng, L. J., Hsueh, P. R., Tsai, J. C., Liaw, S. J., Ho, S. W., & Luh, K. T. (2002). High incidence of cefoxitin and clindamycin resistance among anaerobes in Taiwan. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(9), 2908-2913.
7. Hecht, D. W. (2006). Anaerobes: antibiotic resistance, clinical significance, and the role of susceptibility testing. *Anaerobe*, 12(3), 115-121.
8. Aldridge, K. E., Ashcraft, D., Cambre, K., Pierson, C. L., Jenkins, S. G., & Rosenblatt, J. E. (2001). Multicenter Survey of the Changing In Vitro Antimicrobial Susceptibilities of Clinical Isolates of Bacteroides fragilis Group, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas, and Peptostreptococcus Species. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(4), 1238-1243.
9. Snyderman, D. R., Jacobus, N. V., McDermott, L. A., Ruthazer, R., Goldstein, E. J. C., Finegold, S. M., ... & Venezia, R. (2002). National survey on the susceptibility of Bacteroides fragilis group: report and analysis of trends for 1997–2000. *Clinical infectious diseases*, 35(Supplement\_1), S126-S134.
10. Rogers, M. B., Parker, A. C., & Smith, C. J. (1993). Cloning and characterization of the endogenous cephalosporinase gene, cepA, from Bacteroides fragilis reveals a new subgroup of Ambler class A beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 37(11), 2391-2400.
11. Hecht, D. W. (2006). Anaerobes: antibiotic resistance, clinical significance, and the role of susceptibility testing. *Anaerobe*, 12(3), 115-121.
12. Whittle, G., Shoemaker, N. B., & Salyers, A. A. (2002). The role of Bacteroides conjugative transposons in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59(12), 2044-2054.
13. Sóki, J., Edwards, R., Hedberg, M., Fang, H., Nagy, E., Nord, C. E., & ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. (2006). Examination of cfiA-mediated carbapenem resistance in Bacteroides fragilis strains from a European antibiotic susceptibility survey. *International journal of antimicrobial agents*, 28(6), 497-502.
14. Nakamura, I., Aoki, K., Miura, Y., Yamaguchi, T., & Matsumoto, T. (2017). Fatal sepsis caused by multidrug-resistant Bacteroides fragilis, harboring a cfiA gene and an upstream insertion sequence element, in Japan. *Anaerobe*, 44, 36-39.