

Durante un estudio realizado en nuestro laboratorio de aislados multirresistentes de *P. aeruginosa* recogidos durante los años 2003 y 2004, se detectó un aislado (RYC 03136337) con un fenotipo compatible con la presencia de una BLEE. Los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) expresados en µg/ml para diferentes antibióticos fueron los siguientes: ticarcilina > 64, piperacilina/tazobactam ≤ 16/4, ceftazidima > 16, ceftazidima-ácido clavulánico 8/4, cefepima > 16, imipenem 8, meropenem > 8, gentamicina 8, tobramicina ≤ 2, amikacina 16, ciprofloxacino 1, fosfomicina > 32 y colistina ≤ 2. La identificación y sensibilidad se realizó por microdilución en caldo mediante el sistema automático WIDER (Fco. Soria Melguizo, Madrid). Los datos de sensibilidad se interpretaron según los criterios del CLSI (anteriormente NCCLS)<sup>3</sup>. Este aislado procedía de un paciente, ingresado en una UCI al que se le diagnosticó una neumonía asociada a ventilación mecánica por *P. aeruginosa*. Se inició tratamiento con piperacilina/tazobactam y añadió tobramicina 5 días después por persistencia de la fiebre. El paciente continuó con fiebre, secreciones traqueales purulentas y con un infiltrado bilateral y derrame pleural derecho, por lo que se cambió el tratamiento a ciprofloxacino y tobramicina. En los 16 días que duró el tratamiento el paciente mejoró clínicamente.

La detección de BLEE se realizó mediante la prueba de aproximación de discos convencionales de amoxicilina-ácido clavulánico a una distancia de 20 mm de otros de ceftazidima, cefotaxima, aztreonam y cefepima<sup>4</sup>. La ampliación de los halos de inhibición sugirió la presencia de una BLEE. El punto isoelectrico de la betalactamasa mostró un valor de 5,4 en el isoelectrofoque determinado con geles de pH 3-9 a partir del extracto crudo obtenido por sonicación y el equipo PhastSystem (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden)<sup>5</sup>. Este valor hizo pensar que pudiera tratarse de una betalactamasa PER-1<sup>4,6</sup>. Esta sospecha quedó confirmada tras la caracterización por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior secuenciación del producto amplificado. Para la amplificación del gen *bla*<sub>PER-1</sub> se utilizaron los cebadores PerA (5'-ATGAATGTCAT-TATAAAGC-3') y PerB (5'-AATTTGGCTTAGGGCAGAA-3') con las condiciones previamente descritas<sup>7</sup>. Los ensayos de conjugación utilizando las cepas *E. coli* BM21 (ácido nalidixico y rifampicina resistente, libre de plásmidos) y *P. aeruginosa* PAO1 (rifampicina resistente y libre de plásmidos) como receptores y placas de selección de MacConkey Agar con cefotaxima (2 µg/ml) y rifampicina (200 µg/ml) fueron negativos.

### ***Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de PER-1 en España**

**Sr. Editor:** *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno importante en la infección nosocomial siendo el principal agente etiológico en la infección del tracto respiratorio, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Estas infecciones suelen ser difíciles de tratar debido a la resistencia intrínseca que presenta *P. aeruginosa* y a su extraordinaria capacidad para adquirir mecanismos de resistencia<sup>1</sup>. La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), muy prevalente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, es excepcional en este microorganismo. No obstante, su presencia disminuye notablemente las opciones terapéuticas<sup>2</sup>. Este trabajo es la primera descripción de una BLEE tipo PER-1 en una cepa de *P. aeruginosa* en España.

El presente trabajo constituye la primera comunicación de un aislado de *P. aeruginosa* con una BLEE descrita en España. La primera BLEE identificada y totalmente caracterizada en *P. aeruginosa* se describió en 1993 en un aislado de un paciente turco hospitalizado en París<sup>6</sup>. Esta enzima, similar a la caracterizada en nuestro estudio, se denominó PER-1 y pertenece a la clase A de Ambler. Desde entonces se han descrito diferentes tipos de BLEE de clase A (TEM, SHV, IBC y GES) en *P. aeruginosa*, todas ellas con una localización geográfica limitada<sup>2</sup>. Diversos estudios han demostrado la elevada frecuencia de PER-1 en Turquía<sup>2,8</sup>, aunque también se ha detectado en varios países de Europa, fundamentalmente en Italia, y en menor proporción en Francia, Bélgica, Polonia y Grecia<sup>2</sup>. En España su presencia podría estar infravalorada debido a las dificultades para su detección con los datos del antibiograma, a la superposición del fenotipo que confiere con la de otros mecanismos de resistencia, sobre todo hiperproducción de AmpC<sup>9</sup>, y a que no se realiza la prueba de aproximación de discos de manera cotidiana en este microorganismo. En nuestro caso la sensibilidad a piperacilina-tazobactam con resistencia a ceftazidima y cefepima contribuyó a la sospecha inicial. La detección de *P. aeruginosa* con BLEE es importante en la toma de medidas de control epidemiológico debido al perfil de multiresistencia que confieren las BLEE y a la potencial capacidad de dispersión del elemento genético asociado. Recientemente, Poirel et al<sup>10</sup> han caracterizado el entorno genético de *bla*<sub>PER-1</sub> en 5 aislados de *P. aeruginosa* para demostrar que este gen se encuentra localizado en el cromosoma formando parte de un nuevo transposón denominado Tn1213 que podría favorecer su diseminación<sup>10</sup>. Un seguimiento más exhaustivo de los perfiles de sensibilidad de *P. aeruginosa* podría contribuir a esclarecer la dimensión de las BLEE en este microorganismo.

### Agradecimientos

Agradecemos a Vicente Pintado la revisión del historial clínico del paciente. La caracterización molecular de la BLEE PER-1 se ha realizado con fondos de la REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, Red de centros C03/14, Instituto de Salud Carlos III).

Marta Tato, Aránzazu Valverde,  
Teresa M. Coque y Rafael Cantón  
Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Madrid. España.

### Bibliografía

- Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005;11 Suppl 4:17-32.
- Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:2385-92.
- Nacional Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S14, Wayne, Pa. 2004;24:1.
- Luzzaro F, Mantengoli E, Perilli M, Lombardi G, Orlandi V, Orsatti A, et al. Dynamics of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing the PER-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. J Clin Microbiol. 2001;39:1865-70.
- Huovinen S. Rapid isoelectric focusing of plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases with Pharmacia PhastSystem. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:1730-32.
- Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:962-9.
- Danel F, Hall MC, Gur D, Akalin HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 1995;35:281-94.
- Aktas Z, Poirel L, Salcioglu M, Ozcan PE, Midilli K, Bal C, et al. PER-1 and OXA-10-like beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients in Istanbul, Turkey. Clin Microbiol Infect. 2005;11:193-8.
- Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:304-10.
- Poirel L, Cabanne L, Vahaboglu H, Nordmann P. Genetic environment and expression of the extended-spectrum beta-lactamase *bla* PER-1 gene in gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1708-13.