

Los animales compañeros (mascotas) como fuente de infecciones por *Staphylococcus* meticilino resistentes, bacilos gram negativos productores de BLEE e infecciones urinarias

José María Casellas¹⁻⁴; Florencia Pantozzi²; Beatriz Martiarena³; Gabriela Tomé⁴
¹ Presidente del Comité de Resistencia a Antibióticos de la Asociación Panamericana de Infectología (API). ⁴ Director de Bacteriología Laboratorio CEB Acasusso (BA). jmcasellassr@yahoo.com.ar; ² Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Bacteriológicas, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. ³ Servicio de Nefrología y Urología. Hospital Escuela de Medicina Veterinaria. UBA.

Las antropozoonosis, enfermedades que se transmiten de animales vertebrados a humanos son en su mayoría enfermedades infecciosas que se encuentran en 1) manipuladores de productos animales, 2) veterinarios, 3) laboratorios clínicos que efectúan estudios experimentales, 4) catástrofes, ej: inundaciones (leptospirosis). Se denomina ambixenosis a la transmisión en los dos sentidos (humano-animal o animal humano).

Una de las formas frecuentes en los últimos años es la transmisión de aislados bacterianos portadores de mecanismos de resistencia a antibacterianos (ATB) de animales de compañía, denominados mascotas, generalmente perros o gatos al hombre así como del hombre a animales. Este tema no había cobrado interés ni entre médicos humanos ni veterinarios hasta el presente. Tal es así, que salvo en los casos de micosis, las únicas preguntas frecuentes efectuadas al respecto se refieren a la posesión de loros u otros pájaros en casos de las mal llamadas neumonías atípicas para la sospecha de psitacosis o acerca de arañazos de gato en casos de *Bartonella henselae*. Por otra parte, varios hechos han contribuido a preocuparse en relación a las bacterias como responsables en antropozoonosis

El surgimiento a partir del comienzo de este siglo 21 de los llamados aislados pan resistentes (PR) en bacilos gram negativos debido a la producción de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) que, como es conocido, son enzimas plasmídicas que condicionan resistencia a todos los beta lactámicos comercializados y en Argentina particularmente la BLEE CTX-M2 que da lugar a altos valores de CIM y es de fácil diseminación horizontal (1-2) y más grave aun la reciente aparición en enterobacterias: *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, y *Proteus mirabilis* de las denominadas carbapenemasas (ej, Kpc) que determinan que aislados de estas especies solo sean sensibles a minociclina, tigeciclina, colistina y fosfomicina. El incremento de *S.aureus* meticilino resistentes (SAMR) adquiridos en el hospital (HAMRSA) que incluyen

cepas resistentes a vancomicina y/o teicoplanina (VISA/GISA) e inclusive a linezolid después de tratamientos prolongados.

La aparición de *S.aureus* adquiridos en la comunidad condicionados por un gen *mec* distinto del de los HAMRSA que son sensibles a muchos beta lactámicos pero que tiene factores de virulencia que dificultan su eliminación sin drenaje (3,4). Notablemente son adquiridos por pacientes sin relación con el medio hospitalario.

BLEE en animales: papel de las mascotas

En relación a las mascotas, ante todo se ha incrementado el número que habitan en departamentos, en espacios pequeños y con relación afectiva (hasta comparten lecho!) con el/los propietarios ,favorecidos frecuentemente por el pequeño tamaño de los animales. A ello se suman los “paseadores” que facilita que contacten con otros animales de la misma condición con riesgos de contagio. Por otra parte, a los gatos tradicionalmente se les permite estar en brazos además de compartir el mobiliario de la casa (sillones, etc).

El origen de las BLEE de la familia CTX-M2 se inicio en Europa del Este en los años 80 (1) y se pudo correlacionar con la selección que en los animales de granja producía el uso de aminoglucósidos. El aminoglucósido usado (nunca se usó en Europa Occidental, América o Asia) fue noursepticina. Emergió la resistencia por la mediación de plásmidos codificadores de estreptotriacina acetil transferasa 5 y comenzó a detectarse esta enzima en *E.coli*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp. Finalmente se detectaron en Polonia y Estonia CTX-M-1 en rumiantes de consumo.

No hay duda que la familia BLEE CTX-M nació como selección debida al uso de aminoglucósidos y los primeros portadores fueron animales de consumo. En Argentina el primer aislado de *K.pneumoniae* fue recuperado por H. Lopardo y por Casellas y cols (1-2) , pero en un aislado de *K.pneumoniae* conservado por M A Iribarren del grupo de trabajo de uno de nosotros (JMC) durante un período de uso exclusivo de amicacina en el Policlínico del Docente en 1981 y que portaba un AAC-6'-Ac transferasa coincidente con el ensayo pre-clínico de ceftriaxona. Al ser recuperada 10 años después, dicha cepa demostró ser portadora de BLEE (3) luego evidenciada como CTX-M-2.

E.coli portadora de BLEE fue detectada en Polonia en cabras diarreicas en 2004 y fue confirmada como CTX-M-11 que estaba localizada en un plasmido IncK, y fue rápidamente expandida a bovinos 4 . Posteriormente, CTX-M-15 fue comprobada en EUA (5) nuevamente asociado a una enzima inactivadora de aminoglucósidos.

Evidencias de BLEE en mascotas

Desde el primer reporte de recuperación de *E.coli* productora de BLEE en Japón en 1988 en un perro, los reportes en perros y gatos se multiplicaron (6-11).

En un trabajo reciente en EUA se demostró por primera vez en el país 8 la presencia de *E.coli* productora de BLEE en perros y gatos.

Estos hallazgos reafirmaron la hipótesis de que los productores de BLEE pueden pasar al medio ambiente desde los humanos a animales en granjas y establecimientos ganaderos. Recientes estudios en Portugal efectuados en 2006 (6) comprobaron el pasaje de BLEE de humanos a animales de granja y viceversa (7).

Un amplio rango de BLEE ha sido detectado en bacterias aisladas de muestras veterinarias en Europa (4). Es posible que la falta de informes más precisos de EUA o de Latinoamérica sean consecuencia en el primer caso, de evitar la alarma y en el segundo, por la falta de medios para que los veterinarios efectúen los estudios correspondientes. O'keefe y cols de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Pennsylvania (8) estudiaron 140 aislados sucesivos de *E.coli* aislados de infecciones urinarias de caninos y felinos.

Determinaron la CIM usando paneles MicroScan Walkaway 40 (EUA) y todos los aislados con una CIM a cefpodoxima $\geq 4\text{mg/L}$ y ceftacídima $\geq 1\text{mg/L}$ fueron considerados como "alerta de BLEE" y se les efectuó un test confirmatorio usando tiras de Etest conteniendo ceftacídima-clavulánico y cefotaxima-clavulánico. Dado que en la población canina es frecuente la presencia del gen *bla* ampC cuyo producto puede enmascarar el efecto del ácido clavulánico, en la prueba confirmatoria de BLEE reconfirmaron por PCR y determinaron el genotipo BLEE. De los 140 *E.coli*, 6 fueron positivos en el test confirmatorio, pero en base al análisis por secuenciación, 11 demostraron la presencia de BLEE, de los cuales 1 correspondió a SHV-12, 1 a CTX-M-14 y 9 a CTX-M-15. La diferencia entre el resultado del ensayo con Etest y la PCR lo atribuyen al enmascaramiento por el gen ampC antes mencionado.

En definitiva, 8% de los *E.coli* urinarios estudiados presentaron BLEE.

En Argentina no encontramos trabajos demostrando la presencia de BLEE en perros y gatos mascotas. Pero la presencia de BLEE en animales de granja, había sido demostrado por uno de nosotros (FP).

Dos de nosotros en nuestro laboratorio (GT y JMC) comprobamos la presencia de 2 *E.coli* y 1 aislado de *K.pneumoniae* portadores de BLEE por métodos fenotípicos, los *E.coli* no fueron genotipificados, pero el de *K.pneumoniae* correspondió a CTX-M-2.

Recientemente otro de nosotros (BM) describió el aislamiento de una cepa de *Proteus mirabilis* (Pm) que comprobamos fenotípicamente y genotípicamente que se trataba de una BLEE CTX-M-2. Es interesante destacar que en los estudios realizados en otros países no se menciona el hallazgo de Pm productora de BLEE.

En nuestro país Pm es frecuente en caninos y felinos como causante de IU con producción de cálculos de estruvita aunque con menor frecuencia que los hallazgos de *Corynebacterium urealyticum*.

Consideramos este el primer hallazgo de Pm productor de BLEE en caninos.

La Gaceta Inf Mic Clin(2010); 4(4): 5

Destacamos el resultado del tratamiento ya que es realmente interesante, este perro, macho, de 5 años y 16k de peso, presentaba una historia de IU reiteradas con orinas sanguinolentas, lesiones vesicales importantes y en el momento del estudio estructura renal alterada con pérdida del límite cortico-medular. En episodios anteriores había sido tratado con imipenem que fue el único ATB que resultó sensible entre los ensayados por el método de difusión en la Facultad de Veterinaria de BsAs.

En el último episodio la cepa estudiada y aislada por dos de nosotros (GT y JMC) mostró una CIM para imipenem de 2mg/L. Por ello, y basado en los estudios sobre IU efectuados con amoxicilina unida a inhibidores de beta lactamasas, sugerimos el uso de estos compuestos ya que habíamos demostrado 12 que en la orina, la concentración

de amoxicilina a la dosis habitual (en este caso se usaron 30mg/k cada 8h) alcanza niveles urinarios superiores a los 1000mg/L y la sulbactama o clavulánico acompañante en la preparación de la forma oral alcanzan valores de 200 y 100mg/L respectivamente. La cepa mostró una CIM para amoxi-clavulánico de 256/128mg/L con lo que especulamos sobre la posibilidad de que este tratamiento fuera efectivo. Se trató por 15 días y se obtuvieron 2 cultivos posteriores negativos manteniéndose el paciente asintomático.

Discusión

Esta actualización y comunicación es, a nuestro juicio, una advertencia tanto para los médicos y microbiólogos relacionados a medicina humana como a los médicos y microbiólogos veterinarios.

Resulta evidente que los humanos pueden transmitir a las mascotas (concretamente perros y gatos) *S.aureus* meticilino resistentes y por ende estos animales colonizados o infectados pueden contagiar a humanos.

Este aspecto cobra singular importancia en el momento en que está en auge y se ha comprobado fehacientemente, la importancia de los CAMRSA.

Recientemente, se ha demostrado que cepas de *Staphylococcus intermedius* o *S.pseudointermedius* meticilino resistentes pueden ser portadores del gen IV característico de los aislados de CAMRSA. Esto es importante porque si bien es hábito entre los microbiólogos veterinarios la identificación de estas especies, ello es ocasional en infecciones humanas.

Con respecto al incremento global de aislados productores de BLEE en animales, este era un hecho bien conocido, pero no se había tomado en cuenta la posibilidad de la transmisión a través de mascotas.

Dificulta esta investigación el hecho de que son ocasionales los centros de atención de medicina veterinaria que determinan la CIM de los aislados o bien investigan la producción fenotípica de BLEE.

Creemos que esta es una advertencia, no solamente para los especialistas del área de la infectología sino para clínicos de medicina humana y veterinaria. En el caso de los primeros, deben interrogar acerca de la presencia de mascotas en el ámbito familiar de pacientes infectados o colonizados y en el segundo caso a la inversa, conocer si los propietarios de los animales sufren algún tipo de infección relacionada.

En definitiva, hay que preguntar un poco más de lo habitual, en términos epidemiológicos y no contentarse con “¿tiene Ud. un loro en su casa?”.

Bibliografía

1. JM Casellas y M Quinteros en Antimicrobial resistance in bacteria, Ed Horizon UK 2007 pg: 99
2. Bauernfeind A. y cols. Infection (1992); 20(3): 158-163
3. Medeiros A.A. Clin Infect Dis (1997); 24(supl1):519-545
4. Huntel R y cols J Basic Microbiol (1986) 26:461
5. Leenders A y cols Infect Bull (2007) 18:43
6. Machado E y cols JAC (2009) 60:616
7. Ranking SC y cols JCM (2008) 43:5792
8. O'Keefe A y cols AAC (2010) 54:3489
9. Costa D y cols J Antimicrob Chem (2004) 54:960
10. Garcia-Fernandez A y cols J Antimicrob Chem (2008) 61:1229
11. Moreno A y cols Vet Microb (2008) 129:203
12. Casellas JM y cols. Medicina (2003),63(3):211-14