

La lectura interpretativa del antibiograma: Una herramienta para predecir la resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología de rutina

María del Pilar Crespo, Bacteriol., M.Sc.*

RESUMEN

La aparición cada vez más frecuente y diversa de los mecanismos de resistencia a nivel microbiano y sobre todo en aquellas bacterias patógenas facultativas e incluso oportunistas, ha traído consecuencias importantes en términos de morbilidad y mortalidad y millonarias pérdidas no sólo humanas sino económicas. El impacto de la diseminación de estas cepas escapa a los cálculos establecidos y en la mayoría de los casos no se ha dado la relevancia real y pertinente al problema que se afronta. Como es tal vez menos complicado evitar que tratar en este caso específico, es de suma importancia poder reconocer, descubrir, tratar eficazmente y prevenir las infecciones por microorganismos resistentes. Esta revisión tiene como objeto profundizar en el cómo y para qué de una herramienta que puede utilizarse para este efecto en el laboratorio de microbiología de rutina: "la lectura interpretativa del antibiograma". Esta puede ser aplicada en las bacterias más frecuentes y constituye una herramienta sencilla y accesible que permite hacer inferencias sobre los mecanismos de resistencia más estudiados. Lo anterior representa un importante aporte para un mejor y mayor enfoque en el tratamiento antibiótico del paciente infectado con estas cepas y a la vez suministra un control de calidad al informe y diagnóstico microbiológico.

Palabras clave: Susceptibilidad. Resistencia bacteriana. Mecanismos. Perfiles. Fenotipos.

La resistencia antibiótica representa un problema a nivel mundial no sólo en cuanto a su diagnóstico y descubrimiento temprano sino también en cuanto a su manejo y control. Por esta razón instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) y otras a nivel europeo, han diseñado nuevos programas y sistemas de vigilancia de la resistencia bacteriana. Asimismo, se ha solicitado que cada país tenga un programa de vigilancia nacional y local para poder realizar un mejor control de este fenómeno. El problema de la resistencia constituye un factor que conduce a cambios permanentes en la prescripción antibiótica y está en función del tiempo y el uso de un antimicrobiano. La exposición a los antibióticos incluye las prescripciones profilácticas preoperatorias y las terapias en sí, te-

niendo en cuenta que también hay contacto con los antibióticos de uso animal, vegetal y particularmente los utilizados como promotores de crecimiento en especies animales.

Para definir y enfrentar la resistencia de un microorganismo, deben conocerse los mecanismos de resistencia, los datos obtenidos en el laboratorio clínico y conjugarlo con la experiencia clínica. En el laboratorio puede evidenciarse tanto la resistencia intrínseca como la adquirida; no obstante la extrínseca o adquirida por ser impredecible, es la que debe descubrirse de una manera oportuna pues es la causa más importante de falla terapéutica. La resistencia clínica es definida como la discrepancia entre la susceptibilidad *in vitro* y el efecto visto en el huésped. La resistencia adquirida refleja la verdadera alteración genética en la población predominante del microorganismo

y por la cual se produce una disminución en la acción del antimicrobiano. Estos cambios pueden ser debidos a mutaciones, expresiones de un mecanismo inherente pero suprimido (derepresión) o selección de clones resistentes. Estas alteraciones pueden ser permanentes o temporales. Corresponde al laboratorio el uso de técnicas que permitan vislumbrar, evidenciar y validar los mecanismos responsables de estos fenotipos.

Las pruebas para evaluar la sensibilidad o resistencia bacteriana han sido realizadas de forma rutinaria y convencional mediante los métodos basados en agar y dilución en caldo y aunque inicialmente los puntos de corte indicadores de susceptibilidad total, parcial o resistencia tenían diferencias a nivel internacional, los sistemas expertos, hoy ampliamente difundidos, lograron unificar algunos conceptos y de esta manera proporcionar una estadística y epidemiología que pudiera ser comparada particularmente entre

* Docente, Centro de Estudios e Investigación en Salud (CEIS), Grupo de Microbiología Médica, Universidad Santiago de Cali.

América y Europa. Igualmente, estudios a nivel genómico de los principales mecanismos mediadores de los perfiles de resistencia, permitieron asociar o relacionar ciertos mecanismos con patrones determinados encontrados en los antibiogramas, a partir de los cuales se pueden realizar inferencias o "lectura interpretativa".

Las lecturas interpretativas tienen limitaciones porque sólo pueden aplicarse a las bacterias en las cuales se han estudiado ampliamente los mecanismos de resistencia, perdiendo precisión en aquellos donde los mecanismos son múltiples y de origen aún no definido, como es el caso del **Acinetobacter**, del **Enterobacter** y bacilos Gram negativos no fermentadores los cuales son motivo de estudio e investigación en este aspecto.

El objetivo de esta revisión es mostrar al lector el fundamento de las lecturas interpretativas análogas a un sistema experto y el beneficio de su aplicación, extractando los modelos de asociación descritos que permiten, en cierto grado, dilucidar mecanismos de resistencia bacteriana para conocer los perfiles fenotípicos rutinarios con frecuencia informados en el laboratorio; se referirá en su mayoría a los modelos de asociación con mecanismos enzimáticos por ser estos los más estudiados.

¿QUÉ ES EL SISTEMA EXPERTO?

En una situación ideal, para detectar y definir los mecanismos de resistencia bacteriana se necesitaría una combinación basada en metodología convencional y molecular; sin embargo, en países en desarrollo esto no es posible en el laboratorio de rutina. Como una medida alternativa para solucionar lo anterior, surgieron los sistemas expertos que son bases de datos

con reglas establecidas acerca del comportamiento de bacterias y antibióticos, según el género y la especie de bacteria, el tipo de antibiótico y los mecanismos de resistencia. Estos programas son utilizados por los equipos automatizados y semiautomatizados de identificación bacteriana.

El sistema se basa en marcadores fenotípicos y el uso de categorías de susceptibilidad ya definidas, que interpretan los resultados basados en criterios locales y mundiales. El sistema experto trabaja con una selección determinada de antibióticos e implica la alimentación de bases de datos donde los géneros y especies bacterianas se agrupan en fenotipos caracterizados por un perfil global de susceptibilidad producto de mecanismos intrínsecos y extrínsecos de resistencia a través de los cuales se optimiza la identificación y el informe microbiológico. Estas bases de datos se construyen amparadas en un extenso conocimiento de las distribuciones de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) a numerosos antibióticos y los fenotipos caracterizados dentro de cada especie bacteriana. Cuando un perfil fenotípico se valida se está comparando ese perfil específico contra los perfiles de las bases de datos, permitiendo deducir resultados de los fenotipos observados, corregir resultados y finalmente, realizar recomendaciones sobre las bases de un consenso general y de acuerdo con los parámetros internacionales que se adopten.

El sistema experto ayuda a realizar un control de calidad de los resultados de laboratorio pues encuentra resultados inusuales y plantea, mediante alarmas, las correcciones o verificaciones oportunas. Básicamente estos sistemas a través de la correlación práctica, mejoran de manera importante la detección e identificación de los mecanismos de resistencia.

El sistema se desarrolla a través de 3 procesos esenciales:

1. **La validación biológica.** Cada cepa probada con CIM se compara con la base de datos para cada mecanismo de resistencia considerado para esa bacteria. Cada fenotipo debe ser apareado con un patrón y en caso de que esto no suceda se realiza una alarma que anuncia la posibilidad de un error técnico.
2. **La interpretación terapéutica.** Una vez se obtiene un apareamiento de la cepa, ésta es categorizada ya sea como susceptible, resistente o intermedia. A través de la deducción de los mecanismos de resistencia se pueden inferir los resultados para antibióticos no probados.
3. **Comentarios y recomendaciones.** Es un instrumento de análisis muy útil que se basa en datos descritos por la literatura¹.

Para aplicar el sistema experto se requieren datos cuantitativos preferiblemente y una correcta identificación del microorganismo.

¿Cómo realizar las lecturas interpretativas si no se cuenta con un sistema experto automatizado?

Ciertos perfiles de resistencia están asociados con un mecanismo de resistencia en particular, específicamente de beta lactamasas. Esto hace posible predecir el tipo de enzimas a partir del antibiograma. Aunque el uso de los sistemas expertos ya se ha generalizado, es posible hacer algunas aproximaciones aún en aquellos contextos en los cuales se opera con otros sistemas, e incluso con el Kirby Bauer o método de difusión en disco. Las bacterias en las cuales es posible realizar deducciones basadas en los perfiles fenotípicos son **Klebsiella**, **Escherichia coli** y **Pseudomonas aeruginosa** y en el caso de los Gram positivos **Staphylococcus aureus** y los estafilococos coagulasa negativos, por ser los que se han anali-

zado a fondo.

A continuación se discutirán los mecanismos de resistencia encontrados en las especies bacterianas más frecuentes y los perfiles fenotípicos asociados con estos mecanismos; asimismo se incluirán los fenotipos silvestres típicos de las bacterias en la naturaleza.

PERFILES FENOTÍPICOS EN COCOS Y COCOBACILOS GRAM POSITIVOS

El uso de β -lactámicos particularmente en el tratamiento de los bacilos Gram negativos ha permitido un aumento de los aislados de bacterias Gram positivas. La presión selectiva y los diferentes mecanismos de transmisión y recombinación genética, han dado origen a diferentes patrones de resis-

tencia en estas bacterias, los cuales se presentan de manera frecuente a nivel mundial²⁻⁴. Los principales mecanismos de resistencia encontrados en bacterias Gram positivas son los mecanismos de inactivación enzimática, a través de la producción de beta lactamasas y las alteraciones del sitio blanco de acción antibiótica. El primero confiere resistencia a los aminoglicósidos, penicilina y cloranfenicol y el segundo es responsable de la resistencia a los macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, trimetoprim y meticilina⁵. A continuación se describen los perfiles fenotípicos más frecuentes en Gram positivos y sus mecanismos de resistencia asociados (Cuadros 1 y 2).

Los fenotipos 1 de estafilococo son los más frecuentes mientras que las cepas silvestres sólo se encuentran en menos del 5% de los aislados⁶.

PERFILES FENOTÍPICOS EN BACILOS GRAM NEGATIVOS

Las enterobacterias son las más frecuentemente aisladas y presentan diferentes mecanismos de resistencia entre ellos:

1. Producción de enzimas inactivadoras de antibióticos, acetil transferasas y β -lactamasas (incluyendo β -lactamasas de espectro extendido o BLEE).
2. Alteración de los sitios de acción del antibiótico, p.e., proteínas de unión a la penicilina (PBP) alteradas.
3. Disminución de la concentración antibiótica ya sea por impermeabilidad o mecanismos de bombeo hacia el exterior⁵.

No obstante, dependiendo del género y especie así como de factores

Cuadro 1
Perfiles fenotípicos más frecuentes en los estafilococos

Antibiótico	S. aureus					E. coagulasa negativo		
	silvestre	F1	F2	F3	F4	silvestre	F1	F2
Ampicilina	S	R	R	R	R	S/R	R	R
Ampicilina/sulbactam	S	S	S	R	S/R	S	R	R
Penicilina	S	R	R	R	R	S	R	R
Oxacilina	S	S	S	R	R	S	R	R
Cefalosporina de primera generación	S	S	S	R	R	S	S/R	S/R
Clindamicina	S	S	R	R	S	S	S/R	S/R
Eritromicina	S	S	R	R	S	S	S/R	S/R
Gentamicina	S	S	S	S/R	S	S	S/R	S/R
Tetracilina	S	S	S/R	S/R	S	S	S/R	S/R
T-Sulfametoxazol	S	S	S	S/R	S	S	R	R
Vancomicina	S	S	S	S	I/R	S	S/I	I ^a /R

Bacteria

Mecanismo de resistencia /observaciones

S. aureus fenotipo 1

Penicilinas. β -lactamasa tipo A

S. aureus fenotipo 2

Penicilinas más alteración del sitio blanco de clindamicina y eritromicina

S. aureus fenotipo 3 y estafilococo coagulasa negativo fenotipo 1

Resistencia a meticilina (MRSA), alteración de las PBP: PBP2a; generalmente se asocia con otros mecanismos de resistencia.

S. aureus fenotipo 4 y estafilococo coagulasa negativo fenotipo 2

Susceptibilidad disminuida o resistencia a vancomicina (GISA o VISA): Engrosamiento de la pared celular y/o alta producción de PBP2

a. Se encuentra con muy poca frecuencia en Colombia; suele ser frecuente en países nórdicos.

b. Se asocia con una especie en particular **S. haemolyticus**.

Cuadro 2
Perfiles fenotípicos más frecuentes de estreptococos, enterococos y *Listeria*

Antibiótico	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i> F 1	<i>Enterococcus faecium</i> F 2	<i>S. pneumoniae</i> silvestre	<i>S. pneumoniae</i> F 1	<i>L. monocytogenes</i> silvestre	<i>L. monocytogenes</i> F 1
Ampicilina	S	R	R	S	R	S	R
Ampicilina/sulbactam	S	S/R	S/R	S	S/R	S	S
Penicilina	S	R	R	S	I/R	S	S
Oxacilina	R	R	R	S	R	S/R	S/R
Cefalosporina de primera generación	R	R	R	S	S/R	R	R
Clindamicina	R	R	R	S	S/R	S	S
Eritromicina	S/R	S/R	S/R	S	S/R	S	S
Gentamicina	R	R	R	R	R	S	S
Tetracilina	S/R	S/R	S/R	S	S/R	S	S
T-sulfametoxazol	R	R	R	S	S/R	S	R
Vancomicina	S	S	R	S	S	S	S

Bacteria	Mecanismo de resistencia/observaciones
<i>Enterococcus faecalis</i>	Resistencia a macrólidos debida a metilasa codificada por el gen erm Fen MLS o por flujo activo o por gen mef E. Fen M.
<i>Enterococcus faecium</i> Fenotipo 1	Producción de β -lactamasas, producción de PBP 5.
<i>Enterococcus faecium</i> Fenotipo 2	Producción de Van A
<i>St. pneumoniae</i> Fenotipo 1, silvestre	Alteración de las PBP: PBB 1b, PBP 2x y PBP1a.
<i>L. monocytogenes</i> Fenotipo 1, silvestre	Transferencia de resistencia del estafilococo coagulasa negativo, principalmente a trimetropim sulfametoxazol

externos como la presión selectiva y el uso de antibióticos, se pueden observar con más frecuencia uno u otro mecanismo de resistencia, que son responsables de los fenotipos más comunes. Los mecanismos de inhibición enzimática han sido ampliamente estudiados y las β -lactamasas se han caracterizado y clasificado para su estudio. Particularmente en *K. pneumoniae* y *E. coli*, las β -lactamasas se han caracterizado en detalle, sobre todo las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales pueden hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro (tercera y cuarta generación). En el Cuadro 3 aparece la clasificación general de β -lactamasas y en los Cuadros 4 y 5 de los fenotipos particulares para *K. pneumoniae* y *E. coli*.

Los patrones de producción de beta lactamasa y su impacto han sido bien definidos para *E. coli* y *K. pneumoniae* hasta el punto de que basados en la concentración inhibitoria mínima (CIM) puede sospecharse la presencia

Cuadro 3
Clasificación de las β -lactamasas

Grupo	Tipo de enzima	Inhibición por clavulanato	Molécula clase	Nº de enzimas	Ejemplo
1	Cephalosporinasa	no	C	53	<i>E. cloacae</i> P99, MIR-1, AmpC
2a	Penicilinas	sí	A	20	<i>S. aureus</i>, <i>S. albus</i>
2b	Amplio espectro	sí	A	16	TEM-1, SHV-1
2be	Espectro extendido	sí	A	38	TEM-3, SHV-2 <i>Kleb.ox</i>
2br	Resistente a inhibidores	disminuida	A	9	TEM-30, TRC-1
2c	Carbencilinas	sí	A	15	PSE-1, CARB-3, BRO-1
2d	Cloxacilinas	sí	D o A	18	OXA-1, PSE-2, <i>S. cacaoi</i>
2e	Cefalosporinasa	sí	A	19	<i>P. vulgaris</i> , <i>B. frag.</i> , CepA
2f	Carbapenemasa	sí	A	3	<i>E. cloacae</i> , IMI-1,
3	Metaloenzima	no	B	15	<i>Stn maltophilia</i> . L1
4	Penicilinas	no		7	<i>Burkordelia cepacia</i>

* Clasificación s/g Madeiros, 1997

de una u otra β -lactamasa y pueden hacerse extrapolaciones al respecto (Cuadro 6).

Perfiles fenotípicos frecuentemente observados en otras enterobacterias y su asociación con mecanismos de resistencia conocidos

Los géneros ***Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Morganella*, *P. stuartii* y *P. rettgeri*** son pro-

ductores de AmpC, la cual se sintetiza en presencia de antibióticos β -lactámicos, no obstante la hiperproducción de AmpC puede producirse por mutación del gen AmpD, lo cual puede originar un fenotipo con sensibilidad disminuida a ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, ureido y carboxipenicilinas. La cefoxitina es un fuerte inductor de AmpC en ***Enterobacter* y *Citro-***

Cuadro 4
Perfiles fenotípicos más frecuentes en *Klebsiella pneumoniae*

Antibiótico	<i>Klebsiella</i> silvestre	<i>Klebsiella</i> 1	<i>Klebsiella</i> 2	<i>Klebsiella</i> 3	<i>Klebsiella</i> 4	<i>Klebsiella</i> 5	<i>Klebsiella</i> 6	<i>Klebsiella</i> 7
Ampicilina	R	R	R	R	R	R	R	R
Ampicilina/Sulbactam	S/R	R	R	R	R	R	R	R
Piperacilina Tazobactam	S	R ??	S/R*	S/R*	S/R*	S/R*	R	R
Amoxicilina- Clavulánico	S	S	S	S	S	R	S	R
Cefalosporina de primera generación	S/R	R	R	R	R	R	R	R
Cefalosporina de segunda generación	S	R	R	R	R	R	R	R
Cefoxitin	S	S	S	S	S	R	R	R
Cefotaxima	S	R	R	S	R	R	R	S
Ceftazidima	S	S	R	R	R	R	R	S
Cefepime	S	S	S	S	R	S	S	S
Carbenicilina	R	R	R	R	R	R	R	R
Amikacina	S	S	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R
Quinolonas	S	S	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R
T- sulfametoxazol	S	S	-	-	-	-	-	-
Nitrofurantoina	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R
Carbapenem	S	S	S	S	S	S	S	S

Bacteria	Mecanismo de resistencia /observaciones
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Silvestre	Resistencia intrínseca de tipo cromosómica constitutivo β -lactamasas clase A. SHV-1 y otras PI: 7-1-8.6 (K1).
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fenotipo 1	Resistencia intrínseca de tipo cromosómico constitutivo "hiperproducción de K1" Estas son frecuentes en <i>Klebsiella oxytoca</i> (20% en Europa) y los aislados son seleccionados por terapia con cefalosporinas. Presencia de cefotaximasas en otros casos.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fenotipo 2	Resistencia intrínseca y plasmídica: presencia de β -lactamasa de espectro extendido: TEM - SHV clases A y II b según Madeiros
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fenotipo 3	Resistencia intrínseca y plasmídica: con BLEE tipo TEM 10,12 ó TEM 26 debe extrapolarse cefotaxima como resistente
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fenotipo 4	Resistencia intrínseca y plasmídica: Perfil típico de BLEE tipo TEM 15-20 con resistencia a cefalosporinas de cuarta generación
Fenotipo 5	Resistencia intrínseca y plasmídica: Perfil típico de BLEE más AmpC plasmídica u OXA 1 (β -lactamasa de clase D) si es sensible a piperacilina tazobactam (TAZ)
Fenotipo 6	Resistencia intrínseca y plasmídica: BLEE tipo SHV 2,3,4 y 5 resistente a piperacilina-tazobactam (TAZ)
Fenotipo 7	Resistencia intrínseca y plasmídica: PSE-1. Sin presencia de BLEE

* Varía de acuerdo con la región geográfica

bacter, sin embargo, estas cepas aún pueden permanecer sensibles a cefalosporinas de cuarta generación⁷⁻¹⁰ (Cuadro 7).

En el caso de ***Serratia***, ***Providencia*** y ***Morganella*** estas cepas naturalmente presentan niveles de AmpC 10 veces menores que en ***Enterobacter*** y ***Citrobacter***, por lo cual pueden ser sensibles aún a la cefoxitina. Solo muy pocos ***Enterobacter*** y ***Citrobacter*** presentan una producción basal de AmpC tipo ***E. coli***¹¹, lo cual al parecer puede conferir la característica general de ser cepas con niveles importantes de resistencia. No obstante, referir-

se a diferentes fenotipos de ***Enterobacter***, ***Citrobacter*** o ***Serratia*** puede ser complicado por su patrón de resistencia que suele depender del nivel de producción de AmpC; de esta forma, su espectro de resistencia es bastante amplio, pueden observarse perfiles muy sensibles así como cepas hospitalarias con multiresistencia. Particularmente en el caso de ***Enterobacter cloacae*** se ha evidenciado la presencia de β -lactamasas y múltiples mecanismos de resistencia. Un estudio realizado en Australia determinó un porcentaje de β -lactamasas de espectro extendido alrededor de 40% a 50% en los cuales

además se presentaron perfiles más resistentes que los β -lactamasa de espectro extendido negativos¹². La confluencia de múltiples mecanismos ha impedido una caracterización más detallada en estas cepas y dificulta la posibilidad de realizar asociaciones como en el caso de ***E. coli*** o ***K. pneumoniae***. Algo similar suele ocurrir con ***Pseudomonas*** y ***Acinetobacter***. Como la producción de AmpC generalmente es inducida, es importante que en los microorganismos de alto riesgo para resistencia se realicen pruebas para determinar el efecto inductor, esto se hace utilizando discos de un inductor

Cuadro 5
Perfiles fenotípicos más frecuentes en Escherichia coli

Antibiótico	E. coli silvestre	E. coli F 1	E. coli F 2	E. coli F 3	E. coli F 4	E. coli F 5
Ampicilina	S	R	R	R	R	R
Ampicilina/Sulbactam	S/R	S/R	R	S/R	R	R
Piperacilina Tazobactam	S	S	S/R	S/R	S/R	S/R
Amoxicilina- Clavulánico	S	S	S	S	S	R
Cefalosporina de primera generación	S	S/R	R	R	R	R
Cefalosporina de segunda generación	S	S	R	R	R	R
Cefoxitin	S	S	R	S	S	R
Cefotaxima	S	S	S	R	S	R
Ceftazidima	S	S	S	R	R	R
Cefepime	S	S	S	S	S	S
Carbenicilina	S	S	R	R	R	R
Amikacina	S	S	S	S	S/R	S/R
Quinolonas	S	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R
T- sulfametoxazol	S	R	R	S/R	S/R	S/R
Nitrofurantoina	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R
Carbapenem	S	S	S	S	S	S

Bacteria	Mecanismo de resistencia /observaciones
E. coli Silvestre	Es altamente sensible porque la producción de AmpC es insignificante y no confiere resistencia.
E. coli Fenotipo 1	Moderada producción de AmpC, bajos niveles de TEM -1
E. coli Fenotipo 2	Resistencia cromsómica intrínseca: hiperproductor de AmpC y plasmídica: TEM-1. Se ha visto que sólo 10% pueden ser resistentes a TAZ
E. coli Fenotipo 3	Resistencia intrínseca y plasmídica: TEM-1 con BLEE tipo TEM diferentes de 10-12 y 26. Si es TAZ resistente se debe asociar a la presencia de SHV 2-5
E. coli Fenotipo 4	Resistencia intrínseca y plasmídica: BLEE tipo TEM 10, 12 y 26
E. coli Fenotipo 5	Resistencia intrínseca y plasmídica: BLEE más hiperproducción de AmpC

Cuadro 6
Efectos de β -lactamasas en E. coli y otras enterobacterias*

Antibiótico	Efecto TEM 1-2 o SHV1	Efecto OXA 1	Efecto TEM3	Efecto TEM12	TEM10-23-26	SHV2
Ampicilina	R	R	R	R	R	R
Amoxicilina Clavulánico	S/R	R	S/R	S/R	S/R	S/R
Piperacilina	R	S/R	R	R	R	R
Pip-tazobactam	S	S	S	S	R	R
Cefalotina	R	S	R	S	R	R
Cefuroxima	S	S	R	R	S/R	R
Cefotaxima	S	S	R	S/R	S/R	R
Ceftazidima	S					
	CIM<0.12 µg/ml	S	R	S/R (CIM:4-32 µg/ml)	R CIM TEM 10:64 µg/ml CIM TEM 26 >256 µg/ml	R
Cefepime	S	S	S/R	S/R	S/R	R
Cefoxitin	S	S	S	S	S	S
Aztreonam	S	S	R	S/R	R	R
Impenem	S	S	S	S	S	S
Meropenem	S	S	S	S	S	S

* Datos tomados de Livermore DM 1995⁷

débil y un inductor fuerte (tipo cefoxitina); sin embargo, en algunos casos no se recomienda porque los resultados confiables de las pruebas dependen

de la posición de los discos utilizados y aún así la sensibilidad es 80%. Una forma más adecuada de determinar la presencia de AmpC o efecto

inductor, es realizar la prueba de sensibilidad a cefoxitina. A este respecto se siguen desarrollando numerosas pruebas que buscan detectar de manera

Cuadro 7
Fenotipo silvestre de otras enterobacterias de relativa frecuencia

Antibiótico	Enterobacter	Citrobacter freundii	Serratia	Morganella	Providencia	Proteus	Salmonella	Shigella
Ampicilina	R	R	R	R	R	S/R	S	S
Ampicilina/Sulbactam	S/R	S/R	R	S/R	S/R	S/R	S	S
Piperacilina Tazobactam	S	S	S	S	S	S	S	S
Amoxicilina- Clavulánico	R	S	S/R	S/R	S/R	S/R	S	S
Cefalosporina de primera generación	R	R	R	R	R	S	S	S
Cefalosporina de segunda generación	S/R	S/R	R	S/R	S/R	S	S	S
Cefoxitin	R	R	S/R	S/R	S/R	S	S	S
Cefotaxima	S	S/R	S/R	S	S	S	S	S
Ceftazidima	S/I	S	S	S	S	S	S	S
Cefepime	S	S	-	-	-	-	S	S
Carbencilina	S	S	S	S	S	S	S	S
Amikacina	S	S	S	S	S	S	S	S
Quinolonas	S	S	S	S	S	S	S	S
T-sulfametoxazol	S	S	S	S	-	-	S	S
Nitrofurantoina	S/R	S/R	R	R	R	R	S	S
Carbapenem	S	S	S	S	S	S	S	S

Bacteria

Mecanismo de resistencia /observaciones

Enterobacter

El fenotipo silvestre puede presentar una mayor concentración de AmpC y menor permeabilidad. Una mutación puede aumentar el AmpD y originar un hiperproductor

Citrobacter freundii

Cromosómica tipo AmpC bajo o de expresión inducible

Serratia, Providencia

La resistencia del fenotipo silvestre corresponde a la secreción de AmpC en diferentes niveles.

Proteus, Salmonella y Shigella

Sólo producen AmpC en nivel basal, lo cual genera perfiles aún muy sensibles. Los fenotipos resistentes corresponden a presión selectiva antibiótica por el uso de ampicilina y ciprofloxacina

cada vez más eficiente las AmpC, como es el caso de la prueba E truncada, entre otras¹³⁻¹⁸.

La importancia de la inducción es que particularmente se ha observado que una vez se desarrolla una población de microorganismos dereprimidos estos son estables y se acumulan en la atmósfera hospitalaria, lo cual hace que sean fácilmente diseminados.

El nivel de derepresión varía a nivel mundial y se considera que en EE.UU. es de 70% y en Europa y América entre 15% y 50%⁷. Aunque la prevalencia de las β -lactamasas difiere según la región geográfica, existen informes en Colombia que consideran la existencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre 20% y 40% en **K. pneumoniae** y de 10% a 15% en **E. coli**. Datos más recientes no publicados indican una prevalencia de BLEE

en **E. coli** entre 16% y 36%. La sensibilidad a piperacilina tazobactam (TAZ) varía entre 52% y 78%¹⁹, no obstante dependiendo del tipo de hospital y su nivel de susceptibilidad, es un indicador de la presencia de cefotaximasas y AmpC, mientras que aquellos aislados resistentes sugieren la presencia de enzimas tipo SHV.

Proteus y Citrobacter diversus.

Estas bacterias poseen β -lactamasas clase A tipo cefuroximasas y algunos aislados presentan β -lactamasas clase C. Son resistentes a penicilinas, pueden presentar resistencia a cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima y son sensibles a ceftazidima, cefoxitina, aztreonam, cefepime y carbapenem. A diferencia de **Enterobacter** y **C. freundii**, son menos susceptibles a selección clonal durante la terapia. El **P. mirabilis** presenta alta sensibilidad.

PERFILES FENOTÍPICOS EN COCOCACILOS GRAM NEGATIVOS

Haemophilus y Neisseria. Tienen una mayor permeabilidad y producen una mayor cantidad de enzimas, sin embargo, la resistencia está a cargo de una TEM. Deben diferenciarse los aislados productores de β -lactamasas de los que presentan resistencia natural intrínseca, por la cual es mejor hacer en conjunto, tanto la prueba de β -lactamasas como el antibiograma. Los mecanismos pueden inferirse mediante la comparación de los diámetros de inhibición de ampicilina, clavulin y cefaclor los cuales no son afectados por TEM pero sí pueden indicar presencia de resistencia intrínseca. Los perfiles fenotípicos más frecuentes de **H. influenzae** y **Moraxella** así como los

Cuadro 8
Fenotipos más frecuentes

Antibiótico	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
β- lactamasa	-	+	+	+
Ampicilina	S/R	S/R	R	S/R
Amoxicilina clavulánico	S	S	S/R	S/R
Cefalosporina de primera generación	S	S/R	R	R
Eritromicina	S	S	R	R
Penicilina	S	S	R	S
Quinolonas	S	S	S	R
Tetraciclina	S	S	S	R
T-Sulfametoxazol	S	S	S	S

probables mecanismos de resistencia asociados⁶ se describen el Cuadro 8.

PERFILES FENOTÍPICOS EN BACILOS GRAM NEGATIVOS NO FERMENTADORES

Pseudomonas aeruginosa. A pesar de que la *Pseudomonas* ha sido considerada desde hace mucho tiempo como un patógeno oportunista, su poder patógeno real ha sido subestimado; sin embargo, ahora se reconoce como el patógeno más frecuente en infección nosocomial y como causante de infecciones severas tales como septicemia en pacientes neutropénicos, infecciones obstructivas en pacientes inmunosuprimidos con fibrosis quística, o VIH y en pacientes sometidos a procedimientos invasivos o artefactos en la unidad de cuidados intensivos. Es una bacteria letal si se considera que 34% de la mortalidad por bacteremia ha sido atribuida a ella y que este porcentaje puede llegar a 50% en pacientes neutropénicos y a 49% en pacientes con neumonía y ser de 69% cuando se asocia con ventilación mecánica. Su éxito radica en su fácil adaptación al ambiente y la rapidez con la que adquiere resistencia antibiótica esto, adicional al conjunto de factores de virulencia que posee entre ellos el exopolisacárido y el conjunto de enzimas y

toxinas responsables de la invasión y destrucción tisular.

A nivel mundial se ha informado una emergencia en la resistencia de *Pseudomonas* a los antibióticos: 10% a 25% a imipenem; 5% a 30% a piperacilina y 0.3% a 19% a ceftazidima. En el caso de imipenem la resistencia puede ser mayor de 50% cuando se trata de infecciones respiratorias. El tratamiento con imipenem se asoció con un mayor riesgo a desarrollar resistencia comparado con otros antibióticos como ceftazidima, ciprofloxacina y piperacilina²⁰.

La *Pseudomonas* constituye uno de los paradigmas de la resistencia bacteriana pues es la bacteria donde fácilmente pueden confluír todos los mecanismos de resistencia e incluso potencializarse entre sí. No obstante se pueden diferenciar algunos perfiles determinando su posible origen genotípico.

Resistencia intrínseca/natural (cromosómica)

1. Impermeabilidad de la membrana: la membrana externa de *Pseudomonas* es 100 veces más impermeable que la membrana de *E. coli*.
2. Sistemas de bombas de flujo activo de expulsión del antibiótico.
3. La β-lactamasa AmpC que a niveles basales confiere resistencia a penicilina G, aminopenicilinas y las

cefalosporinas de primera y segunda generación. Esta β-lactamasa no es inhibida por las combinaciones de β-lactámicos, tales como aminopenicilinas con ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

Estos mecanismos de resistencia naturales hacen que la *Pseudomonas* en su fenotipo silvestre sea sensible sólo a las carboxipenicilinas, acilureidopenicilinas, ceftazidima, cefepime o ceftiprome, monobactams y carba-penem.

Resistencia adquirida. Este tipo de resistencia es causante de la mayoría de las fallas terapéuticas pues es la que se puede desarrollar a través del tiempo. Se han podido observar 5 perfiles fenotípicos diferentes de resistencia a β-lactámicos (Cuadro 9).

Mecanismos de resistencia a los beta lactámicos en Pseudomonas. Debido a la gran confluencia de mecanismos de resistencia en este género bacteriano vale la pena describir sus fundamentos y los fenotipos que producen en mayor detalle.

1. *Resistencia por producción de β-lactamasas*. Es uno de los principales mecanismos de resistencia no sólo en *Ps. aeruginosa* sino en otros bacilos Gram negativos. La enzima responsable en la mayoría de los casos de resistencia a β-lactámicos es la AmpC, la cual es codificada por el mismo gen, su producción puede ser por inducción o por derepresión siendo esta última la más frecuente. Aún se desconoce la causa para la hiperproducción de este tipo de enzima por parte de *Ps. aeruginosa* y se investigan mecanismos a nivel de los genes o proteínas que puedan regular su expresión.
2. *La adquisición de β-lactamasas secundarias plasmídicas*, las cuales pueden ser huésped-específicas de *Ps. aeruginosa*, quien puede ad-

Cuadro 9
Perfiles de resistencia en *Ps. aeruginosa*

Perfil fenotípico	Comportamiento frente a los β -lactámicos		Comportamiento otros antibióticos	Mecanismo de resistencia
	Resistente	Sensible		
Tipo 1 Resistencia intrínseca a carbenicilina	A la mayoría de los β -lactámicos incluyendo meropenem	Imipenem	Resistente a trimetoprim, tetraciclina y cloranfenicol	Activación o derepresión de sistemas de bomba de expulsión activa de antibiótico
Tipo 2	A la mayoría de los β -lactámicos	Cefepime, Cefpirome, Imipenem, Carbapenem	No definido	Derepresión de la AmpC cromosomal
Tipo 3	A las penicilinas tipo ticarcilina, azlocilina y piperacilina	Cefalosporinas en diferente grado	No definido	Presencia de una oxacilinas: β -lactamasa OXA
Tipo 4	Carbapenem	La mayoría de los β -lactámicos	No definido	Disminución en la expresión de una proteína de la membrana externa OprD
Tipo 5	Todos los β -lactámicos	Puede ser sensible o resistente a carbapenem o piperacilina tazobactam-TAZ según la combinación de mecanismos	No definido	β -lactamasas de espectro extendido en combinación con otros mecanismos

quirir los tipo A, B y D; no obstante la mayoría de las enzimas tipo TEM o SHV en *Pseudomonas* son diferentes de las observadas en enterobacterias^{21,22} (Cuadro 10).

3. *Resistencia por baja permeabilidad de la membrana externa.* La OprD es una proteína que funciona a manera de canal de entrada de los aminoácidos básicos y los carbapenem. Cuando existe una deficiencia en esta proteína en aislados de *Ps. aeruginosa* esto ocasiona un fenotipo resistente a imipenem aún cuando para el meropenem la sensibilidad se ve menos afectada. No obstante la deficiencia de la porina OprD ocasiona resistencia cuando una β -lactamasa cromosomal se expresa. Además, dentro de los factores que influyen la presencia de un nivel mayor o menor de resistencia están la afinidad por las moléculas blanco, la bomba de flujo activo del antibiótico y el balance entre el número de moléculas de imipenem

Cuadro 10
 β -lactamasas secundarias frecuentes en *Ps. aeruginosa*

Clase de enzima	Tipo de enzima	Perfil fenotípico
Clase A	PSE-1, PSE4, CARB3 CARB 4 TEM 42 SHV 2 ^a PER 1	Resistente a carboxipenicilinas Además resistente a ureidopenicilinas, ceftazidima, aztreonam cefepime, y cefpirome sensible a clavulin y tazobactam
Clase B	IMP 1-12, VIM 1-4	Resistente a cefalosporinas, Imipenem y meropenem. Sensible a aztreonam y piperacilina. Resistente a tazobactam y clavulim.
Clase D	Oxacilinasas OXA2,3,5, 7, 13 y 20 OXA 10, 15, 18 OXA 11, 14	Resistente a ureidopenicilinas, ceftazidima, aztreonam Sensibles a cefepime Resistentes a cefepime

que entran en el espacio periplásmico versus el número de moléculas que son hidrolizadas por β -lactamasas. Es por ello que la velocidad con la cual el fármaco ingrese a la bacteria es fundamental para evadir la acción de las β -lactamasas

que pueda encontrarse en el espacio periplásmico^{21,23}.

4. *Resistencia medida por las bombas de flujo activo del antibiótico hacia el exterior.* Este es un mecanismo descrito más recientemente y el cual se evidenció cuando toda la

resistencia a los beta lactámicos diferentes a los carbapenem no pudo ser atribuida completamente a la baja permeabilidad de la membrana externa, pues en algunos casos aislados que demostraban alteraciones de las porinas conservaban su sensibilidad a otros β -lactámicos. Este mecanismo se debe a una hiperproducción de proteínas de la membrana externa bacteriana que no afectan la permeabilidad pero que conforman un sistema de flujo activo de antibióticos con una amplia especificidad de sustrato.

En **Pseudomonas** existen cuatro sistemas genéticamente diferentes que parecen coexistir. Sin embargo, los más estudiados son tres, cada uno compuesto por tres proteínas. Una de estas proteínas se encuentra en la membrana citoplasmática MexB, MexD o Mex F, la cual actúa como una bomba dependiente de energía con una amplia especificidad de sustrato. Otra proteína esta localizada en la membrana externa OprM, OprJ o OprN y una tercera proteína se encuentra en el espacio periplásmico Mex A, Mex C o Mex E y funciona en conjunto con las otras dos proteínas. La expresión de los diferentes sistemas basados en estas tres proteínas originan diferentes perfiles fenotípicos de resistencia y a su vez pueden regular y potenciar otros mecanismos de resistencia o incluso otros sistemas de bomba de flujo activo (Cuadro 11).

5. **Resistencia por alteración del sitio blanco.** Este mecanismo de resistencia no se asocia frecuentemente con **Ps. aeruginosa** en el desarrollo de resistencia a los β -lactámicos durante la terapia. Sin embargo, se ha informado alteración de las PBP4 posterior al tratamiento con imipenem y a tratamientos con altas dosis de piperacilina, igualmente la expresión de PBP-6 y PBP-3 se

Cuadro 11
Sistema de resistencia mediante bombas de flujo en *Ps. aeruginosa*

Sistema de bomba de flujo activo	Perfil fenotípico asociado	Mecanismo que regula o potencia
MexA-MexB- MexM	Resistente a la mayoría de los beta lactámicos excepto el imipenem.	Aún desconocido
MexC-MexD-OprJ	Resistente al cefepime y ceftiprome sensible a los otros β -lactámicos	Disminuye la expresión de: MexE-MexF-OprN (disminuye resistencia a carbapenem)
MexE-MexF-OprN	Resistente a los carbapenem: imipenem y meropenem (en menor grado)	Se asocia con una disminución de OprD: mayor resistencia imipenem

han asociado con disminución en la sensibilidad a β -lactámicos.

Otros bacilos Gram negativos no fermentadores

Stn. maltophilia. Es un patógeno oportunista que naturalmente presenta resistencia a los β -lactámicos. Recientemente se han descrito brotes hospitalarios por su causa; es un patógeno emergente sobre todo en áreas donde se utiliza con frecuencia antibióticos de amplio espectro, tales como la unidad de trasplante y en pacientes con fibrosis quística⁷. Este microorganismo produce dos enzimas cromosómicas inducibles: una cefalosporinasa y una metaloenzima (tiene una molécula de zinc). Esta bacteria presenta un perfil cromosómico que es responsable por el fenotipo resistente a imipenem, a las penicilinas tradicionales y a la mayoría de las cefalosporinas; por el contrario es sensible a trimetoprim sulfametoxazol. Algunas cepas pueden ser intermedias al imipenem y resistentes al aztreonam, sólo en caso de que los genes de resistencia se pierdan podrá ser más o menos susceptible. Aunque puede ser sensible clavulin, éste no se usa para el tratamiento, el cual debe hacerse con trimetoprim sulfametoxazol (STX). Este perfil típico permite una orientación clara al tratamiento y ayuda a realizar un control de calidad

al laboratorio de microbiología, pues al encontrar una **Stn. maltophilia** con un perfil diferente, se debe pensar en otro tipo de bacteria y hacer la verificación pertinente. Ante la identificación de esta bacteria incluso se sugiere no informar antibiograma y dar por establecido que el tratamiento debe ser con STX, hasta tanto sea significativa la aparición de cepas inusuales.

Acinetobacter. Es también otro microorganismo oportunista causante de microepidemias hospitalarias sobre todo por su estabilidad en piel y la facilidad de transmisión desde el ambiente. Tiene gran número de β -lactamasas, el **A. lowfii** es más sensible que el **A. baumannii**. La resistencia a penicilina y cefalosporinas de primera generación se debe a la presencia de TEM-1, pero no explica la resistencia a cefalosporinas de amplio espectro; muy pocos son resistentes a los carbapenems, no obstante se ha observado en epidemias nosocomiales el aumento de **A. baumannii** con multiresistencia incluso a imipenem posiblemente por metaloenzimas. Las cefalosporinas cromosomales son difíciles de descubrir y aún no se han podido establecer asociaciones entre mecanismos específicos de resistencia con los perfiles fenotípicos de resistencia.

B. cepacia. Presenta cefuroximasas

Cuadro 12
Fenotipos silvestres de otros bacilos Gram negativos no fermentadores

Antibiótico	<i>Acinetobacter lowfii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>B cepacia</i>	<i>Ps aeruginosa</i>	<i>Ps fluor-putida</i>	<i>Stn. maltophilia</i>
Ampicilina	R	R	R	R	R	R
Ampicilina/ Sulbactam	S/R	S/R	R	R	R	R
Piperacilina Tazobactam	S	S	S/R	S	S/R	S/R
Amoxicilina- Clavulánico	S/R	S/R	-	-	S/R	S
Cefalosporina de primera generación	R	R	R	R	R	R
Cefalosporina de segunda generación	R	R	R	R	R	R
Cefoxitin	-	-	-	-	-	S/R
Cefotaxima	S/R	S/R	S/R	R	R	R
Ceftazidima	S	S	S	S	S	R
Cefepime	S	S	S	S	S/R	S/R
Carbenicilina	S	S	R	R	R	R
Amikacina	S	S	R	S	S	R
Quinolonas	S	S	R	S	S/R	R
T- Sulfametoxazol	S	S	S	R	-	S
A nalidixico	S	S/R	R	R	R	R
Nitrofurantoina	S	R	R	R	R	R
Carbapenem	S	S/R	S	S	S/R	R

inducibles y una penicilinas y carbapenemasa débil⁷ (Cuadro 12).

CÓMO APLICAR LA LECTURA INTERPRETATIVA

La aplicación de la lectura interpretativa debe llevar a elucidar posibles mecanismos de resistencia, los cuales ya han sido indicados en cada cuadro; no obstante, el cómo llevar esto a la práctica puede realizarse mediante la utilización de algoritmos que permitan hacer las predicciones sustentadas en los perfiles fenotípicos observados; sería similar al sistema experto, el cual por costos, muchas veces no es factible en los laboratorios de rutina. Al conocer el comportamiento de las diferentes especies bacterianas, cuando se descubra un cambio debe ser investigado mediante una validación o una prueba confirmatoria, adicionalmente probar otros antibióticos que puedan ser una alternativa (Figuras 1 y 2).

PLANTEAMIENTOS DESDE EL LABORATORIO EN CUANTO A LA RESISTENCIA BACTERIANA

Los mecanismos moleculares que conducen a la expresión de resistencia en bacterias patógenas y potencialmente patógenas, son múltiples y variados. Igualmente la posibilidad de transmisión horizontal de estos mecanismos ya sea a nivel inter o intraespecie han producido serios problemas terapéuticos que actualmente se ve abocada la comunidad médica. La epidemiología de la resistencia fue estudiada inicialmente a partir de los perfiles fenotípicos. Estos han servido de base para los estudios moleculares; sin embargo, debido a la limitación en cuanto a la accesibilidad de estos últimos, cada vez se trata de normalizar pruebas que puedan ser utilizadas en el laboratorio de rutina y que sean útiles para confirmar o descartar los mecanismos de resistencia.

Actualmente existen líneas de investigación cuyo objetivo principal es optimizar la caracterización y detección de cepas microbianas así como la utilización de pruebas sencillas que puedan implementarse en el laboratorio de microbiología y que permitan hacer predicciones en cuanto a la resistencia. Lo anterior con el fin de disminuir costos, hacer un uso racional de los recursos y brindar un mejor control de calidad en el laboratorio microbiológico. Ejemplo de ello son numerosos estudios que evalúan métodos confirmatorios para el descubrimiento de BLEE, carbapenemasas, AmpC y otros que combinan el estudio de la resistencia con ciertos antimicrobianos e intentan precedir las posibles alternativas terapéuticas mediante el estudio de los patrones fenotípicos²⁶⁻³⁰. Esto permite que desde el laboratorio de rutina, se puedan hacer mayores aproximaciones hacia un enfoque adecuado en el uso de los antibióticos reduciendo la

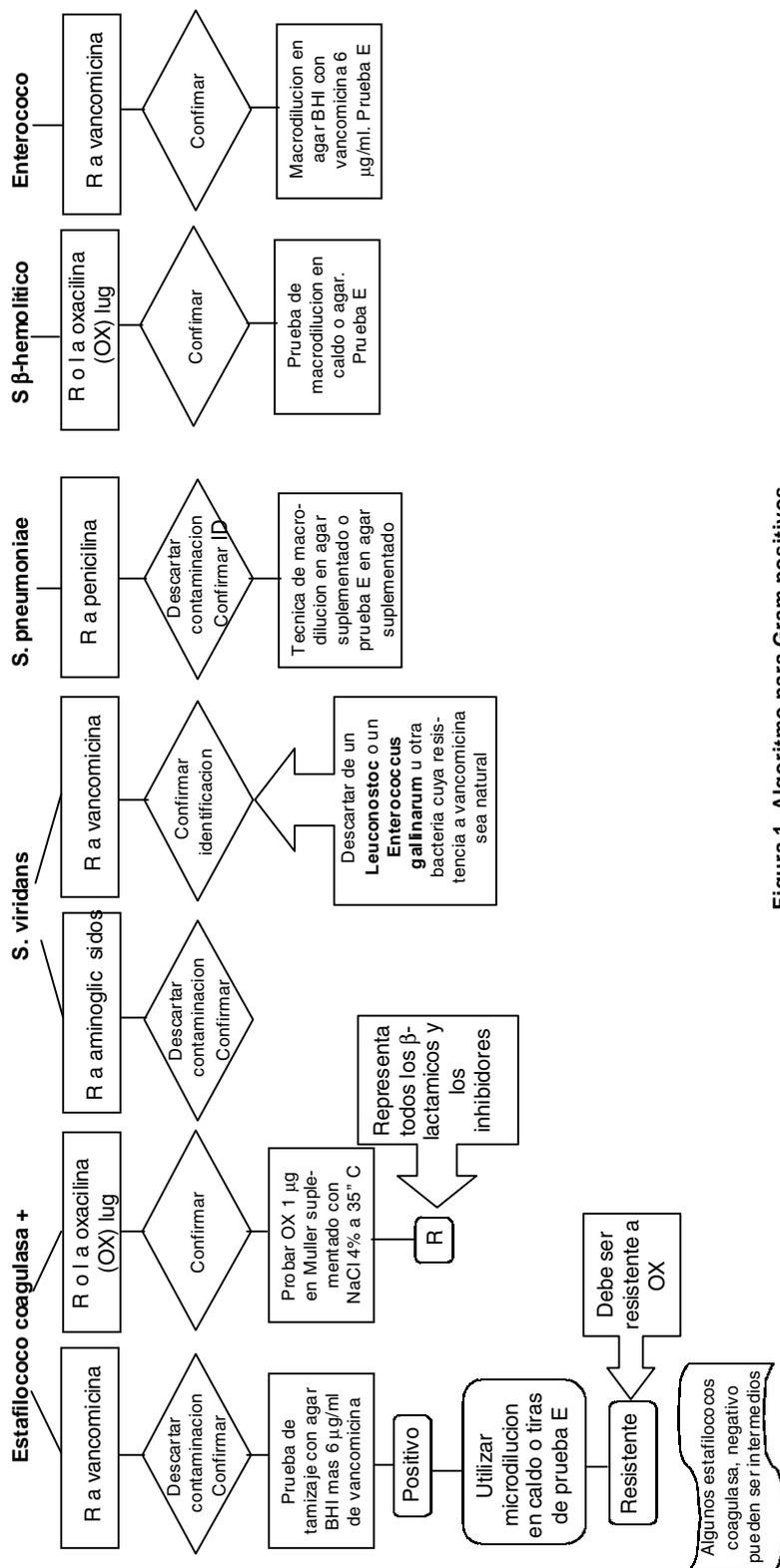


Figura 1. Algoritmo para Gram positivos

presión selectiva generada por ello.

El conocimiento de la epidemiología local y regional, así como la naturaleza de la bacteria resistente ayudan a dirigir medidas conducentes al control y más aún a la prevención de la diseminación de los aislados letales. La utilización de métodos adecuados para descubrir oportunamente la presencia de bacterias resistentes y sus mecanismos son útiles para definir qué y cuáles aislados son los que producen problemas a nivel nosocomial y permite hacer el seguimiento y establecimiento de medidas para evitar su diseminación. No obstante, ha sido probada con éxito en la disminución de brotes nosocomiales la combinación de todas las medidas de control y prevención tales como el aislamiento, asepsia y lavado de manos, aliados con una terapia enfocada a erradicar la cepa resistente, basado en un uso racional de los antibióticos. Han sido útiles, aunque no constituyen una solución definitiva, nuevas políticas en el uso y manejo de las profilaxis antibióticas, un mayor control en las prescripciones de antibióticos de amplio espectro y el planteamiento del manejo cíclico de antibióticos así como el cambio de la terapia intravenosa a la oral tan pronto como sea posible³¹⁻³³. Aún así se requiere de un monitoreo constante de los perfiles fenotípicos observados en el laboratorio adicional al control permanente del uso de antimicrobianos. Estas conductas deben ser potencializadas por la presencia de programas de vigilancia de la resistencia tanto a nivel nacional como local y de aproximaciones multidisciplinarias para una adecuada terapia³⁴.

CONCLUSIONES

El paso inicial para realizar una adecuada detección de la resistencia por parte del laboratorio de microbio-

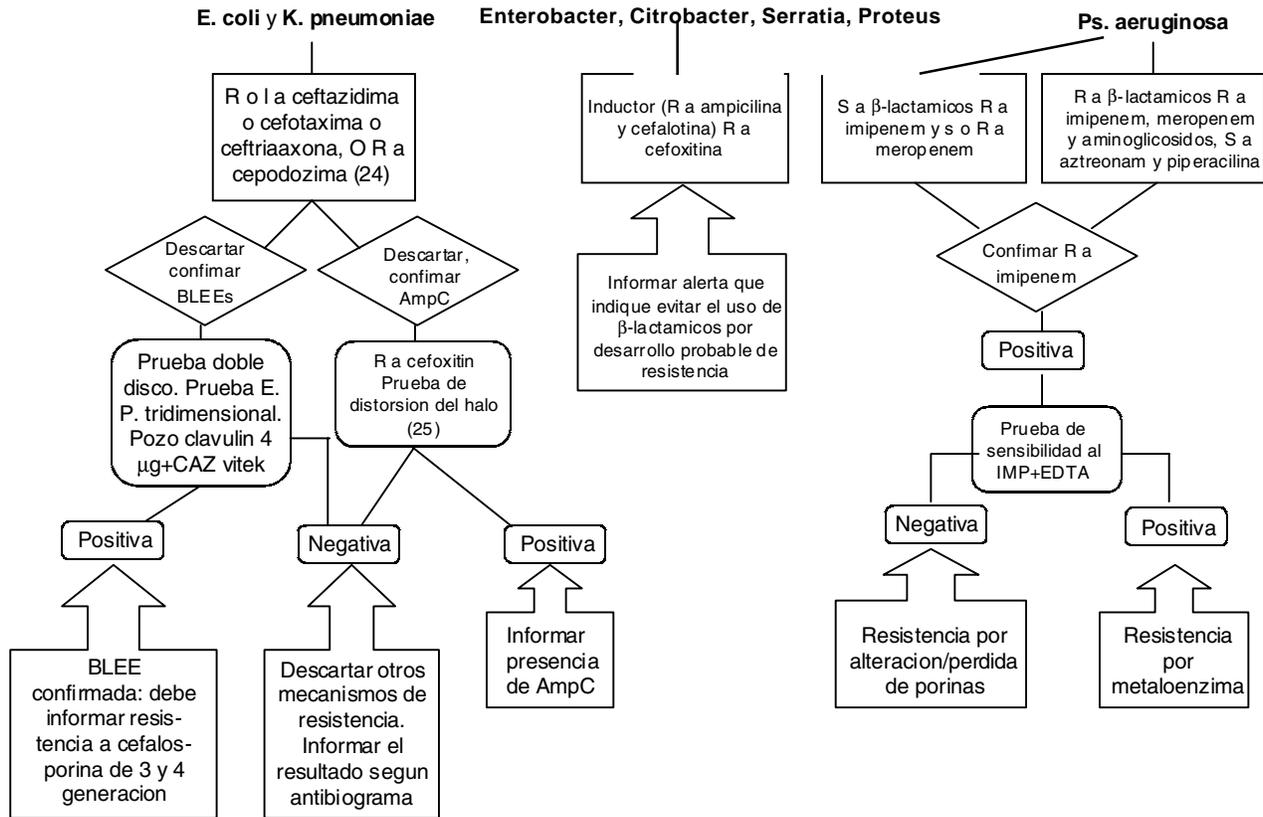


Figura 2. Algoritmo para Gram negativos

logía es la interpretación y el conocimiento de los perfiles fenotípicos bacterianos. Esto constituye una herramienta que puede brindar un conocimiento preliminar acerca de los mecanismos de resistencia moleculares responsables. En países como Colombia, donde no siempre es asequible un análisis genotípico debido a que requiere una mayor infraestructura y es costoso y donde no siempre se cuenta con un sistema experto automatizado, es importante darle un empleo óptimo a las técnicas disponibles.

Lo anterior puede lograrse a través no sólo de programas de vigilancia sino de educación continua que permita que el microbiólogo y el equipo de salud esté enterado de la forma en que estos mecanismos de resistencia puedan detectarse e interpretarse de manera adecuada. Por otro lado, es necesari

rio mantener una comunicación permanente entre el equipo de salud, microbiólogo-infectólogo, y el comité de infecciones, una selección adecuada de antibióticos, la utilización de técnicas microbiológicas de acuerdo con el tipo de bacteria, un adecuado control de calidad y la lectura interpretativa de los antibiogramas. Lo anterior permite un acertado conocimiento de la epidemiología local, de los posibles mecanismos de resistencia prevalentes y de las medidas de control a realizar.

No obstante, las estrategias óptimas para el control de la emergencia y la diseminación de las bacterias resistentes, deben ser guiadas por un conocimiento aún más detallado basado en la epidemiología molecular de los diferentes genotipos de resistencia y de las nuevas correlaciones que puedan en-

contrarse; esto trae como consecuencia el descubrimiento a nivel molecular de nuevos factores responsables de resistencia, tales como nuevas enzimas tipo β-lactamasas, PBPs u otros mecanismos asociados. Es así como la lectura interpretativa se convierte en un punto de partida no sólo para la predicción de la resistencia sino para el descubrimiento de nuevos mecanismos intrínsecos. Esta publicación constituye la primera de una serie de publicaciones y actividades tales como conferencias, foros y encuestas que hacen parte de un proceso de educación y orientación a la optimización de la interpretación de sistemas tradicionales manuales, semi-automatizados y automatizados para la identificación y estudio de la resistencia bacteriana con el fin de establecer un sistema de intercambio de información, consulta y ase-

soía sobre el cómo, para qué y por qué de la detección de las cepas resistentes.

SUMMARY

The increasing emergence of multiple resistance mechanisms in medical importance bacteria it is a world-wide concern because the high mortality and morbidity caused by these infections and the high health care costs attributed. Impact of multiresistance spreading is underestimated and the detection and therapy in infections due to multiresistant isolates is difficult. In this particular problem, the control measures are the best choice, for this reason it is necessary to improve the available diagnosis tests for early detection of resistance mechanisms in order to focus the therapy. "Interpretative reading" can be used for this purpose. The aim of this review is to propose use of the "interpretative reading" as a guide tool in our country, to get important data about resistance mechanism operating in the most frequent bacteria, and how and why this practice can be use as a simple and accessible tool in the routine microbiology laboratory. Interpretative readings suggest some possible resistance mechanisms based in the susceptibility profiles in some bacteria studied and this analysis can make possible an effective and focused therapy and it can be useful as quality control for microbiological diagnosis and reporting.

Key words: Susceptibility. Bacterial resistance. Profiles. Phenotypes. Mechanisms.

REFERENCIAS

1. Leclercq R. Concepts of expert system for the interpretation of antimicrobial susceptibility test. *VITEK 2 References* 1997; 1 Suppl: 26-28.
2. Betriu C, Picazo JJ. Bacterias Gram positivas resistentes a antimicrobianos en Latinoamérica. *Infect Dis Clin Pract* 2002; Suppl: 13-21.
3. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 1999; 340: 493-501.
4. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple drug resistant enterococci: the nature of the problem and a agenda for the future. *EID* 1998; 4: 239-249.
5. Reyes, H, Navarro P, Reyes H. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos. *Antib Inf* 1998, 2: 12-19.
6. Isenberg HD. *Essential procedures for clinical microbiology: antimicrobial susceptibility testing*. Washington: ASM Press; 1998. p. 205-254.
7. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 4: 557-584.
8. Chartrand S, Thompson K, Sanders C. Antibiotic-resistant Gram negative bacillary infections. *Sem Pediatr Infect Dis* 1996; 7: 187-203.
9. Pitout J, Sanders CC, Sanders E. Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997; 103: 51-59.
10. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by Gram negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Supl 1: 32-41.
11. Livermore DM. *β -lactamases and pumps in Gram-negative bacilli*. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto; 2000.
12. Bell JM, Turnidge JD. *Emergence of extended β -lactamases in Enterobacter cloacae from the SENTRY Surveillance Program for the Western Pacific and South Africa (WP+), 1998-1999*. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto; 2000.
13. Bolmström A. *Cefepime \pm clavulanic acid (CA) in a E-test configuration for investigating non-determinable ESBL results per NCCLS criteria*. Abstract 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego; 2002.
14. Tenover F. *ESBL testing, interpretation and reporting*. Abstract 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego; 2002.
15. Black J, Moland S, Thomson KS. *A simple disk test for detection of plasmid-mediated AmpC production in Klebsiella*. Abstract 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego; 2002.
16. Gove EW, Marcus L. *An alternative method for confirming the presence of AmpC and extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) from clinical isolates using etest strips*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco; 1999.
17. Negri MC, Baquero F. *In vitro* selective concentration of cefepime and ceftazidime for AmpC hyperproducer *E. cloacae* variants. *Clin Microb Infect* 1999; 5: 525-528.
18. Thomson K. Controversies about extended-spectrum and Ampc β -lactamases. *MMWR* 2001; 7: 1-7.
19. Reunión de consenso. La aparición de microorganismos productores de ESBL en América Latina: recomendaciones para su control y tratamiento. *Infect Dis Clin Pract* 2001; Suppl: 3-32.
20. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-640.
21. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother* 2002, 49: 229-233.
22. Pechère JC, Köhler T. Patterns and modes of β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5 Supl: 15-18.
23. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum β -lactamases in *Ps. aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1998, 42: 128-131.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. 6th ed. Approved standard M7-A4. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards; Vol 21, Nº 1, January 2001.
25. Black JA, Moland S, Thomson N. *A simple disk test for detection of plasmid-mediated AmpC Production in Klebsiella*. Abstract D-534. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 2002.
26. Marumo K, Takeda A, Nakamura Y, Nakya K. Detection of OXA β -lactamase in *Ps. aeruginosa* isolates by genetic methods. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 187-193.
27. Stunt RA, Thomson CJ, Paine DJ, Amyes SGB. A study of the mechanisms involved in IMP resistance in *Ps. aeruginosa* isolates from Japan. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 272-273.
28. Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, Jones RN. Cefepime MIC as a predictor of the extended-spectrum β -lactamase type in *Klebsiella pneumoniae*, Taiwan. *EID* 2002; 8: 1-5.
29. Yong D, Lee, K, Yum JH, Shin HB, Russolin GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3798-3801.
30. Stratton CW. Extended-spectrum β -lactamases: dilemmas in detection and therapy. *Antimicrobics and Infectious Diseases. Newsletter* 1997; 16: 57-61.
31. Lepper PM, Grusa E, Reichi H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem

- correlates with β -lactam resistance in ***Pseudomonas aeruginosa***. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2920-2925.
32. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl 2: 94-103.
33. Rice L. Successful interventions for Gram negative resistance to extended spectrum β -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 120-128.
34. Okeke IN, Lamiranka A, Edelman R. Socio-economic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *EID* 1999; 5: 18-27.