

Los Gérmenes Resistentes: Gram Negativos y Betalactamasas

Ernesto Martínez B., MD. – Universidad del Valle, Colombia

En la guerra contra los microorganismos patógenos resistentes, el Mundo actualmente se debate en varios frentes de batalla con más derrotas que victorias: Neumococo, Enterococo, VISA (o GISA), tuberculosis, malaria, VIH, ETS, etc., y uno de los más frenéticos es el campo de los bacilos gram negativos. Bien sea por producción de betalactamasas, alteración de las porinas, cambios en los sitios de acción de los antibióticos o mecanismos de inactivación o eflujo activo de los mismos, los mecanismos de resistencia de los gérmenes gram negativos han sido ampliamente conocidos y estudiados. Especial consideración debe prestarse a los siguientes mecanismos por su creciente incidencia en las instituciones, su impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes y en los costos y su tendencia a volverse epidémicos:

1. Producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) mediadas por plásmidos por especies de *Klebsiella* (*pneumoniae* y *oxytoca*), *E coli* y en menor grado por otros gram negativos. Estas BLEE son generadas por la mutación de uno o dos puntos en la secuencia aminoacídica de las más comunes betalactamasas de amplio espectro y como resultado de la presión ejercida por el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas de tercera generación.
2. Derepresión de betalactamasas cromosomales, tanto inducibles como constitutivas, principalmente debido a *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Morganella morgani*. El conocimiento de este tipo de mecanismos en la flora de una institución hospitalaria permite orientar una política correcta del uso y restricción de betalactámicos.
3. Múltiples mecanismos operando simultáneamente y confiriendo resistencia a múltiples antibióticos presentes comúnmente en cepas de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

El primer mecanismo (BLEE) es problema frecuente en Unidades de Cuidados Intensivos de Recién Nacidos, mientras que los otros dos son más comunes en Unidades de adultos, especialmente de cuidado crítico quirúrgico.

Una práctica de uso protocolizado de antibióticos y estrategias específicas de control de resistencia bacteriana, por un comité de infecciones operativo y con recursos, son indispensables para la contención de estos fenómenos de resistencia.

Adicional al peor pronóstico clínico de estas infecciones, la identificación de cepas poseedoras de los mencionados mecanismos de resistencia conlleva serias dificultades en

su manejo: Sólo carbapenems –con o sin aminoglucósidos– son garantía terapéutica en el caso de infecciones por *Klebsiella* o *E coli* productoras de BLEE, y frecuentemente son la única opción también cuando se trata de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* multirresistentes. Este último es particularmente sensible a inhibidores de betalactamasas como Sulbactam o Tazobactam.

Cefalosporinas de cuarta generación como Cefepime, las combinaciones de Piperacilina/Tazobactam y Sulbactam/Cefoperazona, preferiblemente asociadas con aminoglucósidos, son alternativas a los carbapenems en infecciones por cepas con betalactamasas dereprimidas de origen cromosomal. En este tipo de infecciones se debe desestimular el uso de cefalosporinas de 2ª y 3ª generación AUN CUANDO EL ANTIBIOGRAMA INICIAL EXPRESE SUSCEPTIBILIDAD.

El tamaño de la problemática continúa *in crescendo* con la aparición cada vez más frecuente de cepas de bacilos gram negativos resistentes a TODOS los antibióticos actualmente en uso.

Bibliografía:

1. [Quinn JP.](#) Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram- negative pathogens. Clin Infect Dis. 1998 Aug;27 Suppl 1:S117-24.
2. [Tallis E, et al.](#) In-vitro activity of cefepime and other broad-spectrum antimicrobials against several groups of gram-negative bacilli and Staphylococcus aureus. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999 Oct;35(2):121-6.
3. [Martinez-Martinez L, et al.](#) Roles of beta-lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jul;43(7):1669-73.
4. [Sader HS, et al.](#) Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). SENTRY Latin America Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998 Dec;32(4):289-301.
5. [Decre D, et al.](#) Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in a medical intensive care unit. Clin Infect Dis. 1998 Oct;27(4):834-44.
6. [Piroth L, et al.](#) Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis. 1998 Jul;27(1):76-80.
7. [Jacoby GA.](#) Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. Infect Dis Clin North Am. 1997 Dec;11(4):875-87.
8. [Emery CL, et al.](#) Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. J Clin Microbiol. 1997 Aug;35(8):2061-7.

9. [Siroto D.](#) Extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Jul;36 Suppl A:19-34.
10. [Martinez-Martinez L, et al.](#) Roles of beta-lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jul;43(7):1669-73.
11. [Bonfiglio G, et al.](#) Mechanisms of beta-lactam resistance amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolated in an Italian survey. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Dec;42(6):697-702.
12. [Moosdeen F.](#) The evolution of resistance to cephalosporins. *Clin Infect Dis.* 1997 Mar;24(3):487-93.
13. [Heritage J, et al.](#) Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Sep;44(3):309-18.
14. [Livermore DM.](#) Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Jun;41 Suppl D:25-41. Review.
15. [Drusano GL.](#) Infection in the intensive care unit: beta-lactamase-mediated resistance among Enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis.* 1998 Aug;27 Suppl 1:S111-6
16. [Nordmann P.](#) Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 1998 Aug;27 Suppl 1:S100-6
17. [Hancock RE.](#) Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis.* 1998 Aug;27 Suppl 1:S93-9.
18. [Wiedemann B, et al.](#) Induction of beta-lactamase in *Enterobacter cloacae*. *Clin Infect Dis.* 1998 Aug;27 Suppl 1:S42-7.