

Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en *Enterobacteriaceae*

A. FAMIGLIETTI^{1,2}, M. QUINTEROS², M. VÁZQUEZ³, M. MARÍN⁴, F. NICOLA⁴, M. RADICE⁴, M. GALAS⁴, F. PASTERÁN⁴, C. BANTAR⁴, J. M. CASELLAS⁴, J. KOVENSKY PUPKO⁴, E. COUTO⁴, M. GOLDBERG⁴, H. LOPARDO³, G. GUTKIND⁴, R. SOLOAGA⁴

¹ Coordinación de la Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM

² Coordinación del Consenso, ³ Expertos invitados, ⁴ Subcomisión de Antimicrobianos SADEBAC - AAM, Bulnes 44 PB B, 1176, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Correspondencia E-mail: famiglie@ffyb.uba.ar / afamiglietti@dbc.ffyb.uba.ar

RESUMEN

En este documento se elaboraron una serie de recomendaciones para el ensayo, lectura, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos para las enterobacterias aisladas con mayor frecuencia de especímenes clínicos. Se adoptaron como base las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de los EEUU, los de la subcomisión de Antimicrobianos, de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), división de la Asociación Argentina de Microbiología (AAM) y de un grupo de expertos invitados. En él se indican las resistencias naturales de los diferentes miembros que integran la familia *Enterobacteriaceae* y se analiza la actividad de las diferentes beta-lactamasas cromosómicas, propias de cada especie, sobre las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Se recomiendan los antimicrobianos que se deberían ensayar, ubicados estratégicamente, para detectar los mecanismos de resistencia más frecuentes y cuales se deberían informar de acuerdo a la especie aislada, el sitio de infección y el origen de la cepa (intra o extrahospitalario). Se detallan los métodos de "screening" y de confirmación fenotípica para detectar beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) que son más adecuados a nuestra realidad. Por último, se mencionan patrones infrecuentes de sensibilidad/resistencia que deberían verificarse y los perfiles de sensibilidad que pueden hallarse en las distintas enterobacterias en relación con los probables mecanismos de resistencia. Se debe resaltar que el contenido de este documento debe ser considerado como recomendaciones realizadas por expertos argentinos basadas en una revisión de la literatura y datos personales.

Palabras clave: *Enterobacteriaceae*, pruebas de sensibilidad, antimicrobianos, resistencia, beta-lactamasas

SUMMARY

Consensus for antimicrobial susceptibility testing for *Enterobacteriaceae*. Taking into account previous recommendations from the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), the Antimicrobial Committee, Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), and the experience from its members and some invited microbiologists, a consensus was obtained for antimicrobial susceptibility testing and interpretation in most frequent enterobacterial species isolated from clinical samples in our region. This document describes the natural antimicrobial resistance of some *Enterobacteriaceae* family members, including the resistance profiles due to their own chromosomal encoded beta-lactamasas. A list of the antimicrobial agents that should be tested, their position on the agar plates, in order to detect the most frequent antimicrobial resistance mechanisms, and considerations on which antimicrobial agents should be reported regarding to the infection site and patient characteristics are included. Also, a description on appropriate phenotypic screening and confirmatory test for detection of prevalent extended spectrum beta-lactamasas in our region are presented. Finally, a summary on frequent antimicrobial susceptibility profiles and their probably associated resistance mechanisms, and some infrequent antimicrobial resistance profiles that deserve confirmation are outlined.

Key words: *Enterobacteriaceae*, susceptibility testing, antimicrobial, resistance, beta-lactamasas

INTRODUCCIÓN

La emergencia de enterobacterias resistentes a una amplia variedad de antimicrobianos de importancia clínica es una realidad en nuestro medio; por ello es cada vez mayor la necesidad de detectar estas resistencias precozmente en el laboratorio. Se constituyó un equipo de trabajo formado por los integrantes de la Subcomisión

de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), división de la Asociación Argentina de Microbiología (AAM) y un grupo de expertos invitados para revisar la literatura y aportar sus experiencias personales con el objeto de caracterizar adecuadamente la resistencia a los antimicrobianos en los microorganismos orientando el tratamiento antibiótico, según la especie aislada y el sitio de la infección.

Si bien se tuvieron en cuenta algunas situaciones clínicas sobresalientes, sería imposible abarcar todas ellas, con sus distintas particularidades.

Las recomendaciones realizadas para cada grupo de organismos comprenden agentes de eficacia clínica comprobada y con aceptable reproducibilidad en las pruebas *in vitro*.

Se trató de brindar pautas generales de máxima, reconociendo que algunas lo fueron con un mayor enfoque epidemiológico que de utilidad clínica, por lo que pueden resultar excesivas o discordantes para centros con realidades diferentes.

Es necesario aclarar desde el inicio, que no debiera interpretarse estas recomendaciones como de práctica obligatoria y que, en definitiva, la elección de los antibióticos más apropiados para probar e informar es decisión de cada laboratorio clínico, teniendo en cuenta la opinión del comité de infecciones, la disponibilidad en farmacia y otras particularidades de cada centro asistencial.

Resistencias naturales en las enterobacterias

Todos los bacilos gram-negativos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* de aislamiento frecuente en especímenes clínicos en humanos, presentan resistencia *in vitro* a los siguientes antimicrobianos: penicilina, isoxazolil penicilina (oxacilina), meticilina, glucopéptidos, macrólidos, azálidos [excepto *Salmonella enterica* no Typhi (6) y *Shigella* spp. (7)], cetólidos, clindamicina, estreptograminas y oxazolidinonas (linezolid).

Otro punto a tener en cuenta es la resistencia natural que presentan las diferentes especies a distintos grupos de antimicrobianos, los cuales pueden utilizarse como indicadores de géneros y especies.

a - Polimixina B y colistina

Proteus spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Edwardsiella tarda*, *Cedecea* spp. y todas las especies de *Serratia* excepto *S. fonticola* (30)

b - Nitrofuranos

Proteus spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens* y *M. morganii* (30).

c - Beta-lactámicos

Para ello se pueden agrupar en productoras y no productoras de beta-lactamasa cromosómica inducible de clase 1 o AmpC de acuerdo a la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros (5) o clase C de Ambler (1).

c₁ No Productoras de beta-lactamasa de tipo AmpC inducible (clase 1) o clase C de Ambler

En este grupo se pueden ubicar las siguientes enterobacterias:

Escherichia coli, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella*

oxytoca, *Citrobacter koseri*, *Proteus vulgaris* y *Proteus penneri*.

E. coli, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. y *P. mirabilis* no presentan resistencia natural a los antibióticos beta-lactámicos, excepto a penicilina, meticilina y oxacilina.

E. coli y *Shigella* spp., aunque producen la enzima tipo AmpC en forma constitutiva, no inducible, habitualmente con un mínimo modo de expresión, no presentan resistencia a las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y acil ureidopenicilinas (mezlocilina y piperacilina), salvo en cepas que hiperproducen AmpC (13) (Tabla 6).

K. pneumoniae y *K. oxytoca* presentan resistencia a las amino y carboxipenicilinas debido a la presencia de una beta-lactamasa cromosómica de clase 2b, SHV-1 y 2be, K-1 (KOXY), respectivamente. Ambas son constitutivas, se expresan de forma moderada o baja y son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas (IBL), ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

C. koseri, posee una beta-lactamasa cromosómica con propiedades de hidrólisis semejantes a la SHV-1 de *K. pneumoniae* (30).

P. penneri y *P. vulgaris* presentan una cefuroximas de clase 2e inducible, inhibida por los IBL, que determina resistencia a las cefalosporinas de primera y segunda generación (como cefalotina y cefuroxima, respectivamente) y a las aminopenicilinas, pero sensibilidad a cefoxitina.

c₂ Productoras de beta-lactamasa del tipo Amp C inducible (clase 1)

Enterobacter cloacae, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *Providencia* spp.

Estas enterobacterias presentan resistencia a: ampicilina y amoxicilina, con o sin ácido clavulánico, y a cefalosporinas de primera generación.

E. cloacae, *E. aerogenes* y *C. freundii*, presentan además resistencia a cefoxitina; mientras que *S. marcescens*, *M. morganii* y *Providencia* spp. presentan sensibilidad variable a este antimicrobiano. Especies infrecuentes de *Enterobacter* tales como *E. taylorae*, *E. agglomerans*, etc, quedan excluidos de esta recomendación.

Criterios de ensayo interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad

Consideraciones generales

Los aislamientos sensibles a ampicilina/sulbactam (AMS) pueden considerarse sensibles a amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) y a amoxicilina/sulbactam, mientras que la sensibilidad *in vitro* a AMC no puede extrapolarse a AMS. En el caso que se desee conocer la sensibilidad a AMS, se debe realizar la prueba de sensibilidad correspondiente.

Las cepas resistentes a AMC pueden considerarse resistentes a AMS.

La sensibilidad a cefalotina se puede extrapolar a otras cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefalexina), a cefuroxima acetil y a las cefalosporinas de tercera generación parenterales y orales (cefixima), pero no así la resistencia.

Antimicrobianos a ensayar e informar en las enterobacterias extrahospitalarias aisladas de urocultivos

Los antimicrobianos a ensayar e informar en las enterobacterias extrahospitalarias aisladas de muestras urinarias se detallan en la Tabla 1.

En aquellos aislamientos de *E. coli* resistentes a cefalotina (sin halo de inhibición), se debería investigar la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (presencia de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) o hiperproducción de AmpC) ensayando AMC, ceftazidima (CAZ) y cefotaxima (CTX), según el esquema hospitalario (Tabla 3). La sensibilidad a cefoxitina (CXT) es útil para diferenciar producción de BLEE de AmpC (cefoxitina no es hidrolizada por las BLEE).

Es frecuente en *E. coli* la producción de beta-lactamasas de espectro ampliado, casi exclusivamente

TEM-1, pudiendo presentar las cepas productoras distintos fenotipos de resistencia (Tabla 6). En la Figura 1 se pueden observar aislamientos de *E. coli* con diferentes niveles de producción de beta-lactamasa de espectro ampliado de tipo TEM-1.

Antimicrobianos a ensayar e informar en *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.

Los antimicrobianos que se sugieren ensayar e informar en *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. se detallan en la Tabla 2.

Consideramos fundamental informar siempre la sensibilidad a los antimicrobianos cuando se aísla *Salmonella* serotipo Typhi de cualquier espécimen clínico, y *Salmonella* spp. no Typhi en aislamientos extraintestinales. En aislamientos de *Salmonella* spp. no Typhi de materia fecal, solamente se debería informar el antibiograma en pacientes menores de 6 meses, gerontes, inmunocomprometidos y en aquellos que presentan prótesis.

Cabe recordar, que las cefalosporinas de 1º y 2º generación y los aminoglucósidos pueden ser activos *in vitro* frente a *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., pero son ineficaces clínicamente y no deberían informarse.

Antimicrobianos a ensayar e informar en las enterobacterias de origen intrahospitalarias

Los antimicrobianos que se sugieren ensayar e informar se detallan en la Tabla 3.

Si bien la resistencia a los carbapenemes es infrecuente en las enterobacterias, puede haber resistencia a uno o a ambos carbapenemes (16, 27).

Opcionalmente, y en casos justificados, se podrán ensayar otros antimicrobianos, tales como cloranfenicol.

Ubicación estratégica de los discos

Se sugiere la siguiente distribución de los discos para detectar BLEE y AmpC inducible, este último como un elemento más en la orientación de la identificación.

Placa 1: cefalotina (CEF), gentamicina (GEN), amikacina (AMK), ciprofloxacina (CIP), trimetoprima/sulfametoxazol (TMS) y ampicilina (AMP).

Placa 2: amoxicilina/ac. clavulánico (AMC), cefotaxima (CTX), imipenem (IMP), meropenem (MER), piperacilina/tazobactam (TAZ) y ceftazidima (CAZ), con la ubicación que se sugiere en la Figura 2.

La distancia sugerida entre las cefalosporinas de tercera generación y AMC debería ser de aproximadamente 2,5 a 3 cm, de borde a borde, para detectar más eficientemente las BLEE (Figura 3).

Métodos de “screening” para detectar la presencia de BLEE

A - En *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. (2, 9, 11, 18).

Tabla 1: Antimicrobianos a ensayar e informar en enterobacterias extrahospitalarias aisladas de orina

Antibiótico	Ensayar e Informar
Ampicilina	X
Ampicilina/sulbactam	X
Cefalotina	X
Norfloxacina/ciprofloxacina ¹	X
Cotrimoxazol	X
Nitrofurantoina	X

¹ Se sugiere ensayar norfloxacina solamente en cistitis y ciprofloxacina en: pacientes pediátricos con infección urinaria complicada, pacientes mayores de 65 años y en varones de cualquier edad.

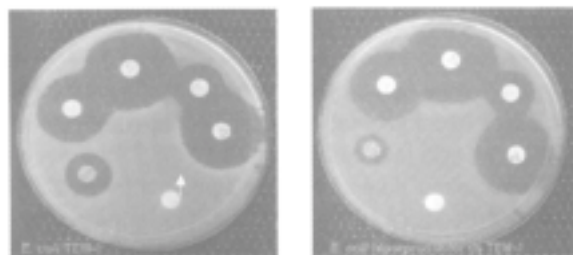


Figura 1. *Escherichia coli* con diferentes niveles de producción de beta-lactamasa de espectro ampliado de tipo TEM-1

Tabla 2: Antimicrobianos a ensayar e informar en *Salmonella* spp. (cuando corresponda) y *Shigella* spp.

Antibiótico	Ensayar	Informar	
		<i>Salmonella</i> spp.	<i>Shigella</i> spp.
Ampicilina	X	X	X
Ceftriaxona/cefotaxima	X	X ¹	X ¹
Acido nalidíxico ²	X		
Ciprofloxacina	X	X ³	X ³
Cotrimoxazol	X	X	X
Nitrofurantoina ⁴	X		X

En la salmonelosis extraintestinal puede ensayarse e informar cloranfenicol.

¹Debería informarse ceftriaxona y no cefotaxima; siempre en los aislamientos extraintestinales y en aquellos aislamientos de materia fecal, cuando presentan resistencia a ampicilina y cotrimoxazol simultáneamente.

²Se utiliza como método de "screening" en *Salmonella* spp. como indicador de sensibilidad disminuida a las fluorquinolonas, ya que su resistencia se asocia con fracasos de tratamientos con ciprofloxacina en pacientes con salmonelosis extraintestinal. En cepas sensibles a ciprofloxacina "in vitro", pero resistentes a ácido nalidíxico, en el caso de infecciones extraintestinales, debería informarse sensibilidad disminuida a ciprofloxacina.

³No informar en pacientes pediátricos, salvo en cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

⁴Informar furazolidona.

Tabla 3: Antibióticos a ensayar en las enterobacterias de origen intrahospitalario

Antibiótico	Ensayar	Informar
Ampicilina	X	X
Amoxicilina/ac. clavulánico ¹	X	
Piperacilina/tazobactam	X	X
Cefalotina	X	X
Cefotaxima o ceftriaxona	X	X
Ceftazidima	X	X
Cefepima	X ²	X ³
Imipenem	X	X
Meropenem	X	X
Amikacina	X	X
Gentamicina	X	X
Ciprofloxacina	X	X
Cotrimoxazol	X	X

¹ A los efectos de detectar fenotípicamente las BLEE.

En infecciones severas donde se considere la necesidad de utilizar AMS, debería ensayarse e informarse su actividad *in vitro*

² Ensayar en enterobacterias productoras de AmpC.

³ Informar de acuerdo al resultado de las cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias sin AmpC.

En estas enterobacterias la presencia de BLEE puede detectarse utilizando los puntos de corte recomendados por el NCCLS (14) o la Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC los cuales se detallan en la Tabla 4.

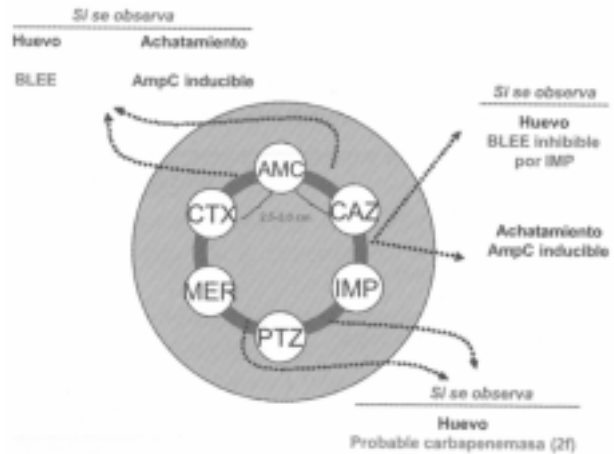


Figura 2. Ubicación estratégica de los discos de la placa 2, para detectar la presencia de BLEE y carbapenemasas del grupo 2f, inhibidas por IBL

- Se requiere la utilización de al menos los discos de cefotaxima (o ceftriaxona) y ceftazidima para detectar con mayor eficiencia la presencia de BLEE.

- Ceftazidima detecta más eficientemente las BLEE derivadas de TEM, SHV y PER-2 (4); mientras que cefotaxima detecta mejor las de tipo CTX-M (3,12, 18,26). En cambio, cefpodoxima detecta todas las BLEE (25).

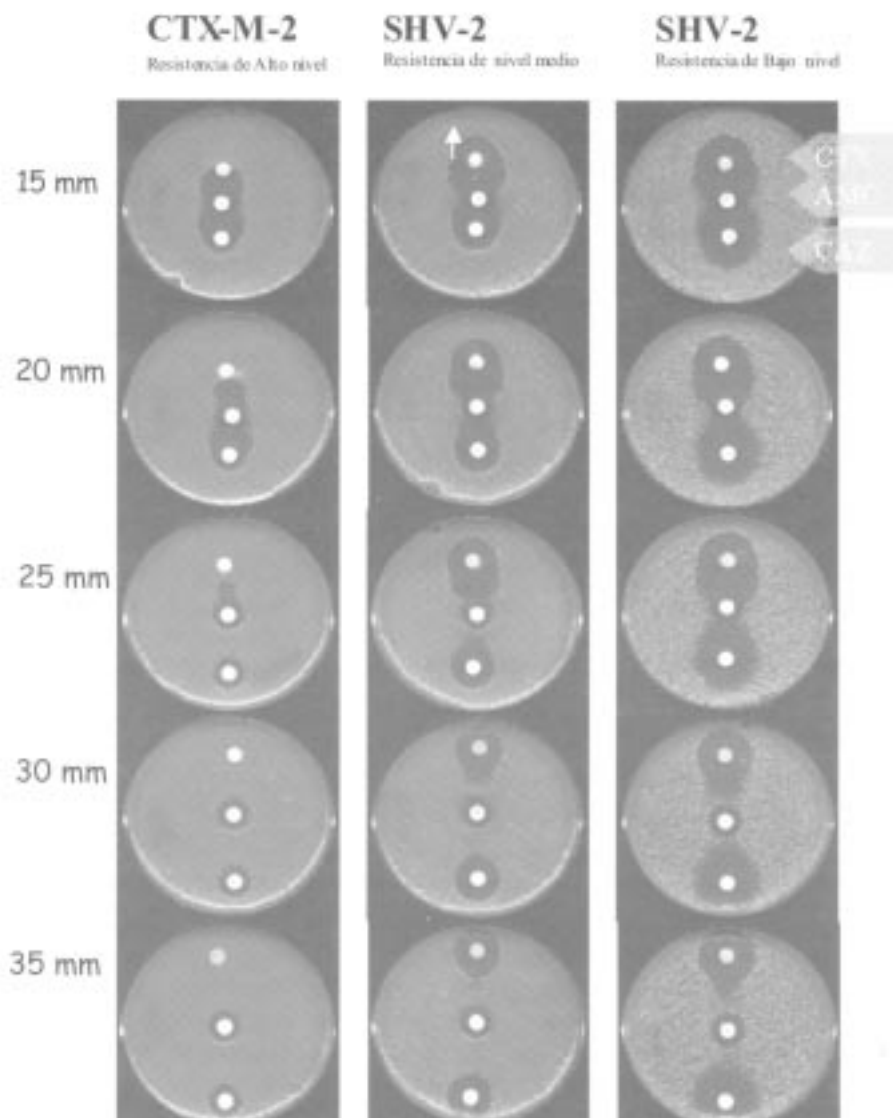


Figura 3. Distancias entre los discos de cefotaxima, ceftazidima y amoxicilina/clavulánico para detectar distintos niveles de CTX-M2 y PER-2 en *K. pneumoniae* 35 mm

Tabla 4: Puntos de cortes recomendados por el NCCLS y la Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC para sospechar la presencia de beta-lactamasa de espectro extendido

Disco (concentración)	Halo (mm)	
	NCCLS ¹	SC Antimicrobianos de SADEBAC ²
Cefpodoxima (10 µg)	≤ 17	ND ³
Cefotaxima (30 µg)	≤ 27	≤ 26
Ceftriaxona (30 µg)	≤ 25	ND
Ceftazidima (30 µg)	≤ 22	ND
Aztreonam (30 µg)	≤ 27	ND

¹ Solamente utilizar frente a: *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*

² Utilizar frente a: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.

³ ND: No determinado.

- La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación con sensibilidad a cefoxitina (no hidrolizada por las BLEE) es un buen indicador de la presencia de BLEE.

Cuando se detectan estos fenotipos, basados en los halos de inhibición de las cefalosporinas de tercera generación, deberá confirmarse la presencia de BLEE con la metodología que se detallará más adelante.

B - Enterobacter cloacae, *E. aerogenes* y *Citrobacter freundii* (productoras de AmpC inducible de clase 1).

- En las enterobacterias con AmpC inducible, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (independientemente del mecanismo de resistencia involucrado, BLEE o derrepresión de AmpC) puede detectarse con los puntos de corte tradicionales del NCCLS (15).

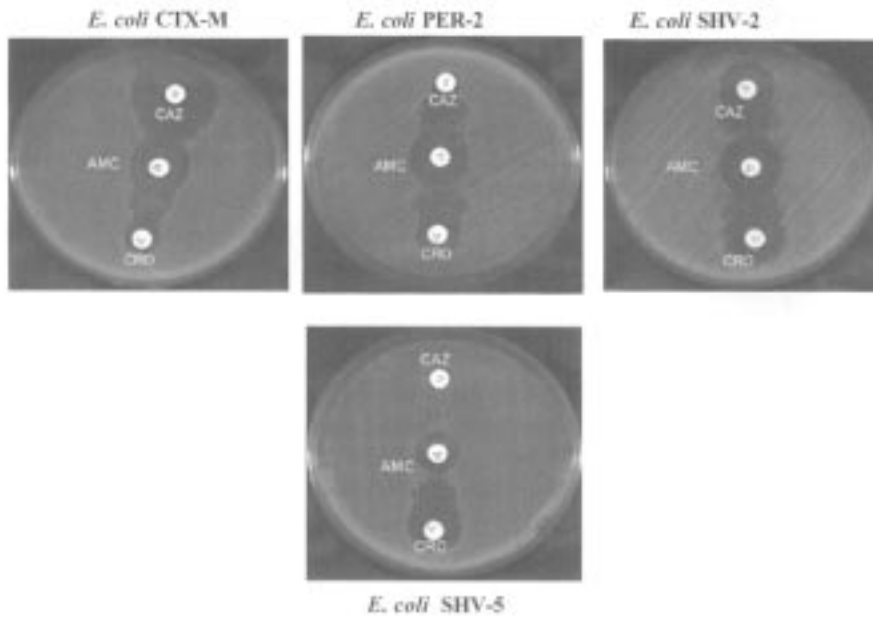


Figura 4. Detección de BLEE con discos de cefalosporinas solas y combinadas con ácido clavulánico

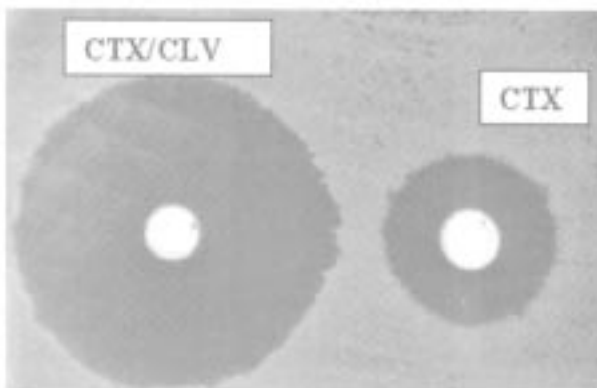


Figura 5. Diferentes fenotipos de BLEE

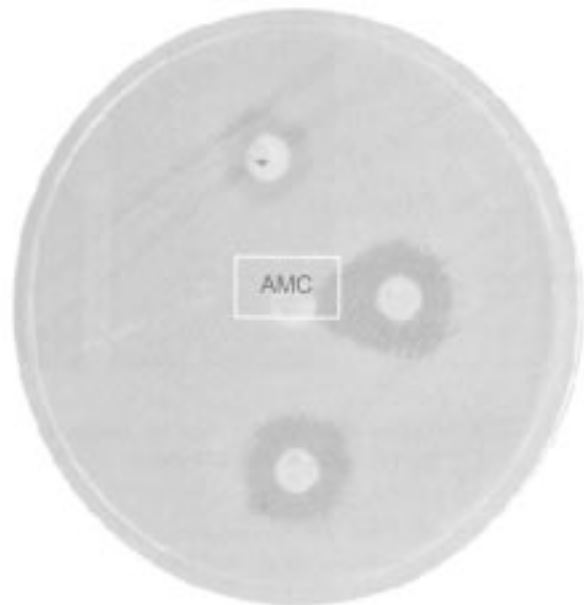


Figura 7. Presencia de carbapenemasa

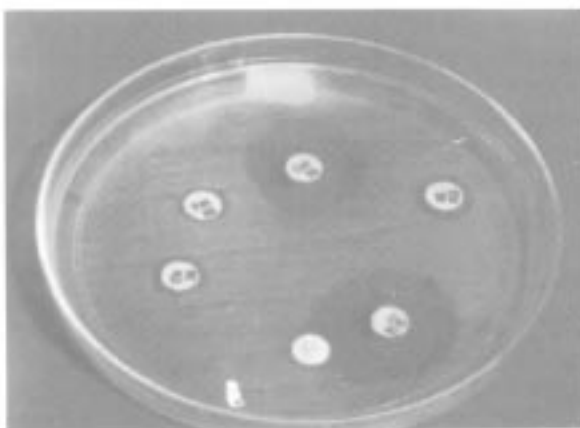


Figura 6. BLEE e inducción de AmpC en *Citrobacter freundii*

Metodologías para confirmar fenotípicamente la presencia de BLEE

1 - Observación de "efecto huevo" u otra alteración en los halos de inhibición de los discos de CTX-AMC-CAZ debida a la inhibición por el IBL, tal como se aprecia en la Figura 3.

2 - Utilización de discos con cefalosporinas de 3º generación, sola y con ácido clavulánico. Actualmente se cuen-

Tabla 5: Enterobacterias con perfiles de resistencia infrecuentes que requieren ser confirmados y verificada su identificación

Microorganismo ó grupo	Fenotipo infrecuente y/o error técnico
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenemes (uno o ambos) I o R
<i>Citrobacter freundii</i>	Ampicilina o cefalotina S
<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Klebsiella</i> spp.	Ampicilina S
<i>Proteus vulgaris</i>	Ampicilina S
<i>Providencia</i> spp.	
<i>E.coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp. y <i>Citrobacter</i> spp.	Polimixina B/colistina R

S: sensible. I: sensibilidad intermedia. R: resistente

ta con discos de ceftazidima/ac. clavulánico (30/10mg), cefotaxima/ac. clavulánico (30/10mg) y cefpodo-xima/ac. clavulánico (10/10 mg). Se confirma la presencia de BLEE cuando el halo de inhibición de la combinación es ≥ 5 mm respecto de la cefalosporina sola (23, 28) (Figura 4).

3 - En las enterobacterias productoras de AmpC inducible, puede utilizarse la aproximación de cefepima (CFP) – AMC, para observar el “efecto huevo” (10, 24).

En la Figura 5 se muestran diferentes fenotipos de BLEE.

Interpretación de resultados

1 - Cuando no se confirma la presencia de BLEE, utilizar los puntos de corte generales para enterobacterias, independientemente del género aislado.

2 - Cuando se confirme fenotípicamente la presencia de BLEE, deberán informarse resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam.

3 - Las combinaciones de beta-lactámicos con IBL pueden ser activas *in vitro*, pero su eficacia clínica es discutida y depende de la localización de la infección, particularmente cuando el microorganismo se encuentra en altas concentraciones.

Consideraciones generales

Actualmente, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, por la presencia de BLEE, se encuentra distribuida en la mayoría de las especies de las enterobacterias. Estudios epidemiológicos realizados en

nuestro país, muestran un predominio de las derivadas de CTX-M en entobacterias no productoras de AmpC, mientras que, en las productoras de AmpC, la resistencia se debe no solo a la presencia de BLEE, sino también a la derrepresión de la beta-lactamasa cromosómica. Las BLEE predominantes en este grupo de enterobacterias son: PER-2, CTX-M y en menor proporción derivadas de SHV (2, 8, 9, 12, 17, 19-22, 29).

Las enterobacterias con AmpC pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento con cefalosporinas de 3° generación. Por lo tanto, debería repetirse la prueba de sensibilidad en aquellos aislamientos obtenidos luego de tres o cuatro días de tratamiento.

Los aislamientos con hiperproducción/derrepresión de AmpC inducible habitualmente presentan resistencia a todas las cefalosporinas de 3° generación y aztreonam, mientras que cefepima puede ser sensible.

En la Figura 6 se ilustra la presencia de beta-lactamasa de tipo AmpC y las de espectro extendido.

Métodos de “screening” para detectar carbapenemasas

Las carbapenemasas que han emergido (16,27) en nuestro país pertenecen a la clase A de Ambler, grupo funcional 2f de Karen Bush (5). Estas comprenden enzimas del tipo Sme, NMC-A, IMI y KPC. Todas estas enzimas son inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. A excepción de las de tipo KPC, hidrolizan eficientemente imipenem y meropenem, penicilinas, cefalosporinas de primera generación y aztreonam, pero no oximino-cefalosporinas.

La detección de estos mecanismos de resistencia puede realizarse con los puntos de corte tradicionales para los carbapenemes Sin embargo, en una alta proporción no se presentan con franca resistencia a estas drogas (16). Para ello es necesaria la colocación estratégica de un disco de inhibidor de beta-lactamasas como por ejemplo piperacilina/tazobactam entre los carbapenemes como se indicara anteriormente. La Figura 7 ejemplifica la detección de carbapenemasa.

Fenotipos infrecuentes

En la Tabla 5 se detallan algunos patrones infrecuentes de sensibilidad/resistencia frente a los cuales se recomienda verificar tanto la prueba de sensibilidad como la identificación del microorganismo.

Caracterización fenotípica de las beta-lactamasas

En la Tabla 6 se detallan perfiles de sensibilidad que pueden ser hallados en distintas enterobacterias en relación con los probables mecanismos de resistencia involucrados.

Tabla 6: Caracterización fenotípica de los perfiles de resistencia más frecuentes hallados en las enterobacterias

Especie	AMP	AMS	PIP	P/T	CEF	CXT	CFU	CTX/ CRO	CAZ MER	CFP	IMP/	Interpretación
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp. y <i>Shigella</i> spp.												
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Resist. Natural
	R	S	r	S	r	S	S	S	S	S	S	BLEA
	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	Hiper BLEA
	R	R	R	R	R	R	R	r	r	S	S	Hiper AmpC
	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	BLEE
	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	ITR
	R	S	-	-	R	-	-	S/R	S/R	S	R	Carbapenemasas clase A
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	Carbapenemasas clase B
<i>Klebsiella</i> spp. y <i>Citrobacter koseri</i>												
	R	S	r	S	r	S	S	S	S	S	S	SHV-1 o K1 basal
	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	Hiper BLEA
	R	R	R	V	R	S	R	R	R	R	S	BLEE
	R	R	R	R	R	S	R	R	S	S	S	Hiper K1 (<i>K. oxytoca</i>)
	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	ITR
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	V	S	AmpC plasmídica
	R	S	-	-	R	-	-	S/R	S/R	S	R	Carbapenemasas clase A
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	Carbapenemasas clase B
<i>Enterobacter</i> spp. y <i>Citrobacter freundii</i>												
	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	AmpC ind. basal
	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	AmpC ind. Basal + BLEA
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	V	Hiper AmpC
	R	R	R	V	R	R	R	R	R	R	S	BLEE
	R	R	S	-	R	-	-	S/R	S/R	S	R	Carbapenemasas clase A
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	Carbapenemasas clase B
<i>M. morganii</i> y <i>Providencia</i> spp.												
	R	V	S	S	R	V	R	S	S	S	S	AmpC ind. basal
	R	V	R	S	R	V	R	R	R	R	V	Hiper AmpC
	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	BLEE
<i>Proteus vulgaris</i>												
	R	S	S	S	R	V	R	S	S	S	S	Blsa crom basal
	R	S	R	S	R	V	R	S	S	S	S	BLEA
	R	S	R	S	R	V	R	S	R	S	S	Hiper Blsa crom /BLEE
<i>Serratia</i> spp.												
	R	R	S	S	R	V	R	S	S	S	S	Amp C basal
	R	R	R	S	R	V	R	S	S	S	S	AmpC basal +BLEA
	R	R	R	S	R	V	R	R	R	V	S	AmpC derrep
	R	R	R	V	R	V	R	R	R	R	S	BLEE
	R	R	-	-	R	-	-	S/R	S/R	S	R	Carbapenemasas clase A
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	Carbapenemasas clase B

AMP: ampicilina, AMS: ampicilina/sulbactam, PIP: piperacilina, P/T: piperacilina/tazobactam, CEF: cefalotina, CFU: cefuroxima, CTX: cefotaxima, CRO: ceftriaxona, CAZ: ceftazidima, CFP: cefepima, IMP: imipenem, MER: meropenem.

S: sensible, R: resistente, V: variable, r: sensibilidad disminuida.

BLEA: beta-lactamasa de espectro ampliado, BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido, ITR: inhibidores de TEM resistentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ambler Rp, Coulson A, Frere JM, Guyen JM, Joris B, Forsman M, *et al.* (1991) A standard numbering scheme for the case A β -lactamases. *Biochem. J.* 276:269-272.
- Andrés P, Petroni P, Faccone D, Pasterán F, Melano R, Rapoport M, *et al.* (2004) Extended-spectrum cephalosporin (ESC) resistance in *Shigella flexneri* (SF) from Argentina: The first report of TOHO-1 outside Japan. 44th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen C-2 135. Washington DC, EEUU.
- Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S and Casellas JM (1996) Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 509-513.
- Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Mangold P, Amann S, Akalin E, *et al.* (1996) Characterization of beta-lactamase gene bla_{PER}-2, which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 616-620.
- Bush K, Jacoby A, Medeiros A. (1995). A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 1211-1233.
- Butler T, Sridhar CB, Daga MK, Pathak K, Pandit RB, Khakhria R, *et al.* (1999) Treatment of typhoid fever with azithromycin versus chloramphenicol in a randomized multicentre trial in India. *J. Antimicrob. Chemother.* 44: 243-250.
- Casellas JM(h), Casellas JM(p), Tomé G, Pagniez G, Ivanovic S, Espinola C y Laspina F (2000). Actividad *in vitro* de la azitromicina frente a 100 cepas de *Shigella* spp. aisladas de niños con diarrea aguda en Argentina y Paraguay en comparación con otros agentes antibacterianos. *Rev. Panam. Infect. Supl.* 4: S1-S12.
- Casellas JM, Tomé G, Bantar C, Bertolini P, Blázquez N, Borda N, *et al.* (2003) Argentinean collaborative multicenter study on the *in vitro* comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 47: 527-537.
- Galas M, Pasterán F, Melano R, Petroni A, Lopez G, Corso A, *et al.* (1998) Unusual distribution of enzymatic resistance to third-generation cephalosporin (TGC) in *E. coli* in Argentina. 38th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen E-109. San Diego, California, EEUU.
- Galas M, Pasterán F, Melano R, Rapoport M, Ceriana P, Rossi A, *et al.* (1999) Phenotypic confirmation of extended spectrum β -lactamases (ESBLA) in enterobacteria, including AMP-C producers by NCCLS methodology. Addition of cefepime-clavulanic disk. 39th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen D-896. San Francisco, California, EEUU.
- Galas M, Saka HA, Melano R, Pasterán F, Rapoport M, Lopardo H, *et al.* (2000) Emergence of resistance to third generation cephalosporins (TGC) in *Shigella flexneri* (SF) isolates in Argentina. 40th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen C-2011. Toronto, Ontario, Canadá.
- Galas M, Rapoport M, Pasterán F, Melano R, Petroni A, Ceriana P, *et al.* (1999) High distribution of CTX-M-2 β -lactamase among *Klebsiella* spp. isolates in an Argentinean extended spectrum β -lactamase (ESBLA) surveillance program. 39th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen C2-1474. San Francisco, California, EEUU.
- Livermore DM (1995) β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 36:1877-1882.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002) Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. 7th ed. Approved Standard M2-A7 NCCLS, Wayne PA. EEUU.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. 7th ed. Approved standard M2-A7 NCCLS. Wayne, PA. EEUU.
- Pasterán F, Cagnoni V, Rapoport M, Faccone D, Guerriero L, Red Whonet-Argentina, *et al.* (2004) *Klebsiella pneumoniae* con actividad enzimática frente a carbapenemes en Argentina: desde la franca resistencia hasta la aparente sensibilidad. XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología y X Congreso Argentino de Microbiología. Resumen 17. Buenos Aires. Argentina.
- Pasterán F, Faccone D, Rapoport M, Corso A, Andres P, WHONET Argentina Serratia Group, *et al.* (2003) Emergence of multiples clones of *Serratia marcescens* with decreased susceptibility to carbapenems in Argentina. 43th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen C2-51. Chicago, Illinois, EEUU.
- Pasterán F, Gagetti P, Galas M, Aguilar J, Melano R, Rapoport M *et al.* (2000) Extended spectrum β -lactamase (ESBL) in *Proteus* spp. in Argentina. 40th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen C-2006. Toronto, Canadá.
- Pasterán F, Melano R, Galas M, Rodriguez M, W. Group, and Rossi A (1999) High proportion of extended spectrum β -lactamases (ESBLA) among AMP-C producers enterobacteria in Argentina. 39th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen C2- 1475. San Francisco, California. EEUU.
- Power P, Radice M, Barberis C, de Mier C, Mollerach M, Maltagliatti M, *et al.* (1999). Cefotaxime hydrolysing β -lactamase in *Morganella morganii*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18:743-767.
- Quinteros M, Radice M, Gardella N, Rodriguez M, Costa N, Korbenfeld D, *et al.* (2003) Extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* in Buenos Aires, Argentina, Public Hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 2864-2867.
- Quinteros M, Matteo M, Reitelli V, Walker L, Cattani A, Couto E, *et al.* (1997) *Citrobacter freundii*: Antibiotipo inusual frente a cefalosporinas de tercera generación. I Congreso Internacional de Infectología y Microbiología Clínica (SADI-SADEBAC). Resumen K 381. Buenos Aires. Argentina.
- Quinteros M, Mollerach M, Radice M (1999). ESBLs' detection : comparative analysis of different methods in an area with uncommon resistance markers. 39th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (ICAAC). Resumen D-893. San Francisco, California, EEUU.
- Quinteros M, Radice M, Power P, Matteo M, Mollerach M, Di Conza J *et al.* (1999) Detection of extended-spectrum β -lactamases in microorganisms harboring an AmpC β -lactamase. International Congress on β -lactamases: β -lactamase mediated resistance, molecular aspects and clinical implications. Resumen A27. L'Aquila, Italia.
- Quinteros M, Radice M, Rodríguez M, Magariños F, Salmerón M, Couto E, *et al.* (2004) Detección de β -lactamasas de espectro extendido en el laboratorio de Microbiología. XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología y X Congreso Argentino De Microbiología. Resumen 15. Buenos Aires. Argentina.
- Radice M, Power P, Di Conza J, Gutkind G, Bonnet R, Sirot D, *et al.* (2002) Early dissemination of CTX-M-derived

- enzymes in South America. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 602-604.
27. Radice M, Power P, Gutkind G, Fernández K, Vay C, Famiglietti A, *et al.* (2004) First class A carbapenemase isolated from *Enterobacteriaceae* in Argentina. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 1068-1069.
 28. Radice M, Quinteros M, Mateo M, Mollerach M, Power P, Gutkind G (2000) A modified breakpoint improves detection of ESBLs in *Proteu mirabilis* by disk diffusion. 9th International Congress on Infectious Diseases. Resumen 13.022. Buenos Aires, Argentina.
 29. Rodríguez C, Radice M, Castro S, Juárez J, Santini P, Gutkind G, *et al.* (2005) Resistencia enzimática a β -lactámicos en el género *Proteus* y evaluación de los fenotipos y genotipos de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *Proteus mirabilis*. *Enf. Infecc. Microbiol. Clín*. En prensa.
 30. Von Graevenitz A (1991) The use of antimicrobial agents as tools in epidemiology, identification and selection of microorganisms. In Victor Lorian MD (ed). *Antibiotics in laboratory medicine*. 3rd edition. Williams and Wilkins, Baltimore MD p: 810-824.

Recibido: 29/12/05 – Aceptado: 1/2/05