

# Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control

Resistance mechanisms to carbapenems in *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* and strategies for prevention and control

Fecha de recepción: 21/12/2005  
Fecha de aceptación: 25/04/2006

CARLOS JOSÉ SUÁREZ, JUAN NICOLÁS KATTÁN,  
ANA MARÍA GUZMÁN, MARÍA VIRGINIA VILLEGAS<sup>1</sup>

## RESUMEN

La resistencia a carbapenem es un evento poco común, especialmente en miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Sin embargo, en los últimos años han aumentado los reportes de cepas de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenem. Por otro lado, la resistencia a carbapenem es más frecuente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Las investigaciones han demostrado que para adquirir resistencia a los carbapenem se requiere de la combinación de varios mecanismos de resistencia. La combinación más importante reportada hasta el momento ha sido la producción de una  $\beta$ -lactamasa junto a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa por la pérdida de porinas. Las  $\beta$ -lactamasas implicadas en la resistencia han sido principalmente AmpC y carbapenemasas. Las estrategias actuales para el control de la resistencia dentro de los hospitales siguen basándose en la estricta implementación de las barreras de contacto y el lavado de manos junto con el uso adecuado de los antibióticos disponibles.

**Palabras clave:** *Enterobacteriaceae*, carbapenem, resistencia bacteriana, carbapenemasas,  $\beta$ -lactámicos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

*Infectio* 2006; 10(2): 85-93

## ABSTRACT

Resistance to carbapenems is rare, particularly among members of the *Enterobacteriaceae* family. However, over the last years, reports of *Enterobacteriaceae* strains resistant to carbapenems have increased. On the other hand, carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* is much more frequent. Research on the topic has demonstrated that to acquire carbapenem resistance, a combination of various resistance mechanisms is needed. The most important combination described to date has been the production of a  $\beta$ -lactamase together with a decreased permeability through the outer membrane secondary to the loss of porins. The  $\beta$ -lactamasases involved in this resistance have been mainly the AmpC type  $\beta$ -lactamasases and the carbapenemasases. Current strategies for resistance control within hospitals are still based on a strict implementation of contact barriers and hand washing associated with a correct use of the available antibiotics.

**Key words:** *Enterobacteriaceae*, carbapenems, bacterial resistance, carbapenemasases,  $\beta$ -lactams, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

**Correspondencia:** María Virginia Villegas, CIDEIM, Avenida 1N No. 3-03, Cali, Colombia. Teléfono: (2) 6682164, Fax: (2) 6642989  
mavir@uniweb.net.co

**Financiación:** la elaboración de esta revisión fue financiada por Merk Sharp & Dohme.

<sup>1</sup> Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, CIDEIM, Avenida 1N # 3-03, Cali, Colombia

## INTRODUCCIÓN

Los carbapenem han sido los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de mayor actividad evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana y, generalmente, se reservan para el tratamiento de infecciones graves o para aquellas causadas por organismos resistentes a los otros antibióticos (1).

Aunque las tasas de resistencia se han incrementado constantemente a nivel mundial en los últimos años, varían significativamente entre las diferentes regiones. De acuerdo con el reporte global (2) y el reporte para Latinoamérica de SENTRY (3), las tasas de resistencia a los carbapenem tienden a ser mucho más elevadas en los países latinoamericanos que en Estados Unidos y Europa.

En este reporte (3), *Acinetobacter* spp. fue mucho más prevalente (noveno lugar entre los microorganismos más aislados) y presentó las mayores tasas de resistencia antibacteriana en Latinoamérica (10%), comparativamente con otras regiones evaluadas, en las cuales la resistencia estuvo alrededor del 5%.

En el estudio conducido por el CIDEIM en el 2004 (4), se reportó una variación importante en las tasas de resistencia de *Acinetobacter* para imipenem entre los 10 hospitales de la red de Colombia (0%-88,9%) y entre las diferentes unidades de los mismos (25,6% en salas Vs. 31,1% en unidades de cuidado intensivo). Además, se encontró que existía una elevada producción de clones en los hospitales.

*Pseudomonas aeruginosa* fue el tercer patógeno aislado con mayor frecuencia en el reporte de SENTRY para Latinoamérica (3). El estudio mostró tasas de susceptibilidad de 71,9% para imipenem y de 74,8% para meropenem, con una tendencia al incremento de la resistencia a lo largo del tiempo. El estudio del CIDEIM en el 2004 (4) mostró que, en Colombia, las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* al mipenem varían también considerablemente entre los diferentes hospitales de la red (2% a 71,4%) y entre las unidades (13,5% en salas Vs. 26,6% en unidades de cuidado intensivo). Además, se observó nuevamente una alta producción de clones en estos hospitales.

*Enterobacteriaceae* son microorganismos causantes de múltiples infecciones hospitalarias. Por muchos años, los carbapenem fueron los agentes antibacterianos contra los cuales no existía resistencia y, aunque a lo largo de los últimos años se ha

observado un incremento en la resistencia de estos microorganismos en todo el mundo (5-9), éste es un evento muy poco común. De hecho, la *TSN-Database-USA* identificó sólo 26 aislamientos resistentes a imipenem y 109 con resistencia intermedia al mismo antibiótico entre 790.884 aislamientos probados de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. y *Proteaeae*, entre 1996 y septiembre de 2001 (1).

En Colombia, la primera *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (KPC-2) se encontró en el 2005 (10).

## MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEM EN *P. AERUGINOSA*, *A. BAUMANNII* Y *ENTEROBACTERIACEAE*

La resistencia múltiple en Gram negativos es producto de una combinación de mecanismos de resistencia, algunos de ellos inherentes a la especie (resistencia intrínseca o natural) y otros adquiridos (resistencia adquirida por elementos móviles como plásmidos y transposones), que finalmente se manifiestan como resistencia a una amplia gama de antibióticos. En términos generales, los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en Gram negativos son: 1) modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas; 2) disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa debido a la disminución en la expresión de porinas; 3) aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de las bombas de flujo, y 4) modificación o mutación del sitio blanco del antibiótico.

Usualmente, la resistencia a los carbapenem en bacterias Gram negativas ocurre por la combinación de dos o más mecanismos de resistencia y rara vez por la acción de un mecanismo único.

## $\beta$ -LACTAMASAS INVOLUCRADAS EN LA RESISTENCIA A CARBAPENEMS

Las dos betalactamasas que con mayor frecuencia pueden llevar a resistencia a los carbapenem son las del grupo AmpC y las carbapenemasas.

**$\beta$ -lactamasas tipo AmpC.** Las  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC, también llamadas cefalosporinas, median la resistencia a las cefalosporinas de tercera

generación, aztreonam, cefemicinas (cefotaxim y cefotetán) e inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (11). Algunas bacterias Gram negativas, como *E. cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, poseen el gen *ampC* en los cromosomas (11, 12), mientras otras bacterias, como *K. pneumoniae* y *Salmonella* spp., han adquirido el gen a través de plásmidos (13). Las  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC presentan baja afinidad a los carbapenem; sin embargo, cuando la enzima se produce en exceso y la bacteria cierra porinas, la baja cantidad del antibiótico presente en el espacio periplasmático permite que la enzima hidrolice al antibiótico y se registre resistencia a los carbapenem (1, 8, 14).

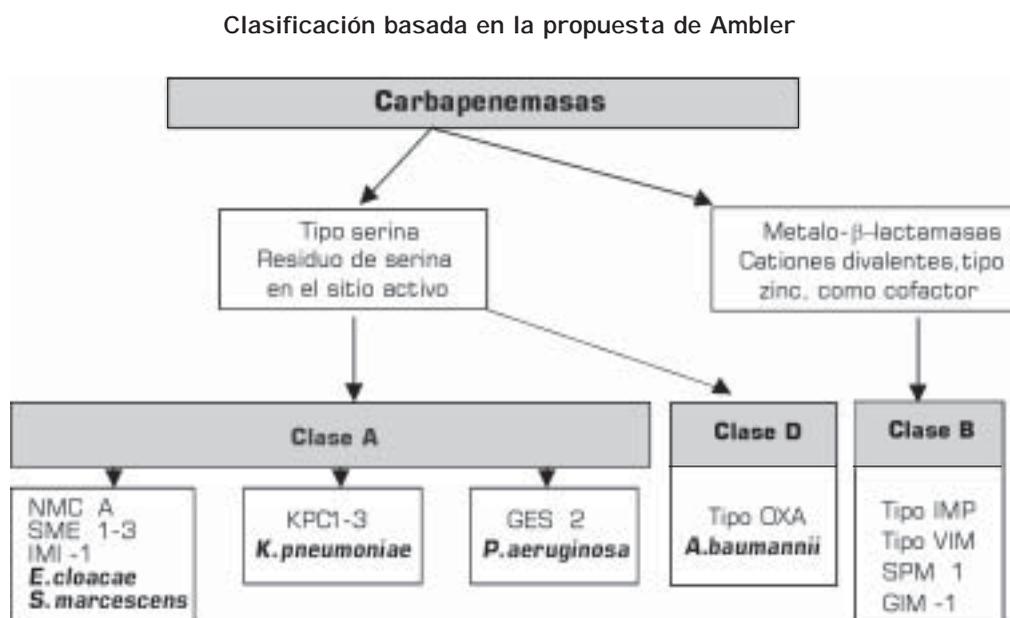
Las bacterias que poseen el gen *ampC* en los cromosomas presentan un sofisticado sistema molecular que regula la expresión del gen, de tal modo que sólo se sintetiza la  $\beta$ -lactamasa cuando es necesaria (15). A grandes rasgos, el sistema funciona así: la expresión del gen *ampC* es inducida por la proteína AmpR, la cual adquiere funcionalidad en presencia de los productos de degradación de la pared bacteriana. De esta manera, cuando la degradación de la pared bacteriana es alta, la AmpR se activa e induce la producción de la  $\beta$ -lactamasa. En algunas ocasiones, el sistema de regulación se altera y la enzima se produce en exceso. Esta alteración ocurre

principalmente cuando una amidasa, llamada AmpD, encargada de modificar los productos de degradación de la pared bacteriana, sufre mutaciones que afectan su función. La proteína AmpD mutada no modifica los productos de degradación de la pared bacteriana; éstos se acumulan y activan permanentemente a la proteína AmpR, la cual, a su vez, induce la expresión permanente y en cantidades considerables del gen *ampC* (15). Los mutantes con producción excesiva se generan espontáneamente; en *E. cloacae* se ha calculado que uno de cada  $10^5$  a  $10^7$  aislamientos tendrá la mutación (16).

Usualmente, las bacterias que portan genes *ampC* en plásmidos producen la enzima de forma constitutiva (permanentemente) y en gran cantidad (13). En estas bacterias, la alta concentración de la enzima, asociada con la pérdida de porinas o la expresión exagerada de bombas de flujo, es suficiente para desarrollar resistencia a los carbapenem. ACT-1, CMY-4 y, recientemente, ACC-1 (14, 17-19) son algunas de las  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC presentes en plásmidos que se han identificado en enterobacterias resistentes a los carbapenems.

**Betalactamasas tipo carbapenemasas.** Se han descrito dos tipos de carbapenemasas con base en estudios moleculares. Las primeras son enzimas

Figura 1



que poseen un residuo de serina en su sitio activo, razón por la cual se han denominado carbapenemasas tipo serina. El segundo grupo son enzimas que en su sitio activo requieren de cationes divalentes, usualmente zinc, como cofactor para su actividad enzimática; éstas últimas son las denominadas metalo- $\beta$ -lactamasas (20).

Es común pensar que la producción de una carbapenemasa es suficiente para que la bacteria presente resistencia a los carbapenems. Sin embargo, en *Enterobacteriaceae* se ha demostrado que, además de la carbapenemasa, se requiere de la disminución de la permeabilidad de la membrana externa mediante la pérdida de porinas. En el primer reporte de una IMP-1 en Singapur (6), se encontró que de tres cepas de *K. pneumoniae* que producían IMP-1, sólo las que carecían de una porina de gran tamaño registraban alta resistencia a los carbapenems, con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM)  $\geq 128$   $\mu\text{g/ml}$ , mientras que la cepa que conservaba la porina no alcanzaba a registrar valores de CIM suficientemente elevados para considerarla resistente. Así mismo, en un artículo de revisión elaborado por Livermore y Woodford (21), se muestra que en una cepa nativa de *E. coli* transformada con IMP-1, las CIM para imipenem y mero-penem no fueron altas y el fenómeno se atribuyó a que la cepa de *E. coli* expresaba todas sus porinas. Esto también se ha observado en cepas productoras de KPC-3 en las que se encontró que la *K. pneumoniae* de la cual se aisló la KPC-3 también había perdido una porina (22).

Las serin-carbapenemasas clase A del tipo Sme, IMI-1 y NMC-A comparten las siguientes características: 1) poseen una mayor capacidad hidrolítica contra imipenem que meropenem; 2) a diferencia de las metalo- $\beta$ -lactamasas, confieren resistencia a aztreonam, pero no a las cefalosporinas de tercera generación; 3) son inhibidas por el ácido clavulánico, y 4) se encuentran en los cromosomas, se pueden inducir y se sólo han encontrado en unas pocas cepas de *Enterobacteriaceae* (23).

Las serin-carbapenemasas del tipo KPC fueron descritas muy recientemente y, hasta el momento, todos sus genes codificadores se han encontrado en plásmidos. Todas las KPC presentan gran actividad hidrolítica contra aminopenicilinas, ureidopenicilinas, aztreonam y los carbapenems, y baja actividad hidrolítica contra las cefalosporinas de tercera generación (24).

La serin-carbapenemasa del tipo GES-2 aparece por una sustitución sencilla de aminoácidos de la GES-1 que pertenece al grupo de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido no derivadas de TEM o SHV. Con esta sustitución, la GES-2 se convierte en una carbapenemasa y ha sido reportada en una cepa de *P. aeruginosa* en Sudáfrica (2).

Las carbapenemasas tipo serina de la clase D (oxacilinasas) se han caracterizado principalmente en *A. baumannii*. El espectro de actividad entre todas las oxacilinasas es bastante similar, puesto que hidrolizan débilmente imipenem y meropenem, no hidrolizan ni cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam, a excepción de OXA 27, y todas son predominantemente penicilinasas con gran poder hidrolítico frente a oxacilina (1). Además, son inhibidas por el ácido clavulánico, a excepción de OXA 23 que es resistente. A pesar de que hasta la fecha las oxacilinasas no han recibido tanta atención como las metalo- $\beta$ -lactamasas, es importante considerarlas como potencialmente peligrosas, pues aunque su actividad carbapenemasa es pobre, se incrementa si otros mecanismos de resistencia están presentes (como bombas de flujo o disminución en la permeabilidad ocasionada por cambios en las porinas o por modificaciones en las proteínas de unión a las penicilinas (12, 24, 26).

Por otro lado, las metalo- $\beta$ -lactamasas incluidas en la clase B tienen dos familias importantes, la VIM y la IMP, y aunque poseen baja homología en su secuencia de aminoácidos (aproximadamente 30%), tienen propiedades similares. Estas metalo- $\beta$ -lactamasas son transferibles puesto que su gran mayoría se encuentran en genes casetes localizados principalmente en integrones tipo 1 y, en algunas ocasiones, se encuentran en plásmidos o transposones. Habitualmente, estas enzimas están asociadas con otros genes de resistencia ubicados en los mismos genes casetes, lo cual les permite ser resistentes a múltiples antibióticos. La primera metalo- $\beta$ -lactamasas se aisló en Japón en 1991, en una *P. aeruginosa* en un plásmido (27) y, para 1996, estaba diseminada entre bacilos Gram negativos en todo el país (28). Las metalo- $\beta$ -lactamasas se caracterizan por generar resistencia a los  $\beta$ -lactámicos (oxiimino cefalosporinas, cefamicinas, carbapenem), aminoglucósidos y quinolonas, y presentan sensibilidad variable al aztreonam (29). Aunque el grado de resistencia a imipenem varía, CIM entre 4 mg/dl y 128 mg/

dl, la resistencia a ceftazidima es de alto grado, con CIM > 64 mg/dl (30). Actualmente, ambas familias de metalo- $\beta$ -lactamasas están ampliamente diseminadas en cuanto a variedad de especies, aunque se hallan más comúnmente en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. También se encuentran ampliamente distribuidas a nivel mundial y han sido detectadas en cerca de 28 países y 5 continentes. En Colombia, se han detectado la VIM-2 y la VIM-8 en *P. aeruginosa* (31, 32). Por lo anterior, las metalo- $\beta$ -lactamasas median un mayor grado de resistencia comparadas con las serin-carbapenemasas y son objeto de una intensa búsqueda en el presente.

En las enterobacterias de importancia clínica, todas las metalo- $\beta$ -lactamasas aisladas hasta ahora han sido identificadas en plásmidos o haciendo parte de elementos móviles como los integrones (21, 33). El primer reporte de metalo- $\beta$ -lactamasas en una enterobacteria provino de Japón, a principios de la década de los noventa, y se trató de una IMP-1 (34). Desde entonces, se han identificado varias metalo- $\beta$ -lactamasas de tipo IMP y VIM en diferentes miembros de *Enterobacteriaceae* alrededor del mundo (20). Es de particular interés que este año se presentó el primer reporte en América Latina de una *K. pneumoniae* productora de IMP-1 (35).

#### **DISMINUCIÓN DE LA PERMEABILIDAD DEL ANTIBIÓTICO A TRAVÉS DE LA MEMBRANA EXTERNA**

Las porinas son canales proteicos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que participan en el transporte de moléculas hidrofílicas desde el medio externo al espacio periplasmático. Los carbapenem llegan al espacio periplasmático pasando a través de porinas. Los genes que codifican las porinas pueden sufrir mutaciones y producir proteínas alteradas no funcionales o pueden disminuir su expresión (36). Ambos procesos dan origen a bacterias mutantes deficientes en porinas, las cuales presentan una baja permeabilidad al paso de moléculas hidrofílicas como los carbapenem. De esta manera, la velocidad de acumulación de los carbapenem en el espacio periplasmático disminuye notablemente. Normalmente, la pérdida de porinas no confiere una resistencia franca y sólo eleva los valores de la CIM para carbapenem sin superar los puntos de corte que determinan resistencia (36).

En las especies de *Enterobacteriaceae*, son varias las porinas que participan en el transporte de carbapenem (6, 14); aparentemente, las porinas de gran tamaño son las más importantes en este proceso y son, entonces, las que deben perderse para disminuir significativamente la permeabilidad de la membrana externa a los carbapenem (6, 14, 22). De igual forma sucede en *A. baumannii*, en el cual varias porinas han sido asociadas al transporte de  $\beta$ -lactámicos incluyendo los carbapenem (37). Aunque la pérdida de estas porinas ayuda al surgimiento de resistencia, en esta bacteria no es el mecanismo más importante. Por otro lado, en *P. aeruginosa*, una porina específica de sustrato, llamada OprD, es la encargada de transportar los carbapenem a través de la membrana externa (38). Su pérdida eleva considerablemente la CIM de imipenem y, en menor grado, la de meropenem (38).

#### **AUMENTO DE LA EXPULSIÓN DEL ANTIBIÓTICO MEDIADA POR LA ACTIVACIÓN DE BOMBAS DE FLUJO**

Las bombas de flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, como los antibióticos. La expresión de estas bombas puede ser permanente (expresión constitutiva) o intermitente (expresión que puede inducirse) (39). Hasta el momento no se ha encontrado ninguna bomba de flujo capaz de expulsar al imipenem (38).

En *P. aeruginosa*, el sistema de flujo MexAB-OprM es capaz de transportar meropenem y su expresión exagerada conduce a la elevación de la CIM del antibiótico (38). En *A. baumannii* los sistemas de flujo se han descrito mediando resistencia a las quinolonas pero, hasta el momento, no se han asociado con resistencia a los carbapenem (39, 40).

En *Enterobacteriaceae* no se ha reportado la participación de bombas de flujo en el desarrollo de resistencia a los carbapenem.

#### **MODIFICACIÓN DEL SITIO BLANCO**

El sitio blanco de los carbapenem, y de todos los  $\beta$ -lactámicos, son las proteínas unidoras de penicilinas (PUP), macromoléculas que hacen parte de la membrana citoplasmática y participan en la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas pueden sufrir mo-

dificaciones moleculares que disminuyen su afinidad por los  $\beta$ -lactámicos, pero que no afectan su actividad funcional. Aunque la producción de proteínas unidoras de penicilinas con baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos no es un mecanismo de resistencia común entre los Gram negativos, el número de reportes se ha incrementado en los últimos años (41).

Recientemente, en *A. baumannii* se describió que la ausencia de dos proteínas unidoras de penicilinas, una de 73,2 kd (PUP2a) y otra de 70,1 kd (PUP2b), se relaciona con resistencia de bajo grado a imipenem, meropenem o ambos (42).

## ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA RESISTENCIA

Existen numerosas publicaciones enfocadas en diversas estrategias para la disminución de bacterias con resistencia múltiple en el medio hospitalario, pero ninguna es específica ni selectiva para el control de Gram negativos resistentes al carbapenem. Sin embargo, las medidas que discutiremos han sido exitosas cuando se han utilizado en forma conjunta.

Estas medidas incluyen, entre otras: revisión diaria de la resistencia antibiótica de todos los aislamientos clínicos; restricción del uso de ciertos antibióticos con base en los mecanismos de resistencia operantes; implementación inmediata de medidas estándar en aquellos pacientes en los cuales se aísla una bacteria con resistencia múltiple con énfasis en las barreras de contacto, con el fin de prevenir la transmisión cruzada de estas bacterias; asignación de una enfermera dedicada al control de infecciones para la vigilancia y la educación en el área o áreas afectadas; aislamiento y asignación a cohortes de los pacientes colonizados e infectados; generalización del uso de lavado de manos con alcohol glicerinado; instrucción al personal de aseo para la adecuada descontaminación del ambiente inanimado en forma periódica; utilización de técnicas epidemiológicas moleculares para determinar la capacidad de clonarse de las bacterias; educación continua del personal y suministro periódico de los resultados del programa de vigilancia y las tasas de resistencia bacteriana locales.

Por lo menos, una de cada tres infecciones hospitalarias (ya sea por bacterias susceptibles o resistentes) se podría haber evitado por medio de programas de control de infecciones (43). Además, la administración temprana de antibióticos que tengan

actividad microbiológica en contra de los organismos que más probablemente estén causando una infección, ha demostrado consistentemente un mejor desenlace para el paciente (44). Con base en esta premisa, muchos clínicos escogen antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones y los usan por períodos prolongados. Esta aproximación, aunque es muy efectiva para pacientes individuales, puede traer consecuencias profundas en cuanto al surgimiento y la generalización de la resistencia a antibióticos en el medio hospitalario (45), ya que cualquier antibacteriano puede generar una presión sobre la población bacteriana que coloniza al paciente y seleccionar cepas con resistencia múltiple (46). Se ha estimado que 50% de todos los antibióticos que se prescriben están mal seleccionados, la dosis no es la correcta o se toman por un periodo que no es óptimo (47). Esta situación puede llevar prontamente a la aparición y la diseminación de cepas de bacterias con resistencia múltiple, dejando al paciente sin opciones terapéuticas por el limitado número de nuevos productos antibacterianos que actualmente están en desarrollo.

Algunos programas de manejo de antibióticos en los hospitales se basan enteramente en la educación del personal, mientras otros siguen una aproximación de tipo preventivo, correctivo o una combinación de éstas (48).

Los programas de educación del personal, encaminados a mejorar el entendimiento de los médicos sobre los alcances y las consecuencias de la resistencia bacteriana y el uso apropiado de antibióticos, tienen algunas ventajas y otras desventajas. Entre sus ventajas están el ser relativamente económicos y el utilizar personal del mismo hospital para su implementación (46). Entre las desventajas se encuentra la dificultad para cambiar los hábitos de formulación de antibióticos, pues cierto tiempo después de pasadas las charlas educativas los médicos retoman sus conductas previas de formulación (44). En un estudio aleatorio en Sri Lanka, se compararon las prácticas de prescripción de médicos que habían recibido material educativo y habían atendido a seminarios, con las de médicos que recibieron material educativo pero no asistieron a los seminarios y no se encontraron diferencias significativas en la reducción general del uso de antibióticos (49). En contraste, un estudio en Zambia mostró que la implementación en serie de

tres seminarios educativos generó una mejoría en el uso apropiado de varios antibióticos utilizados como indicadores (50). Ambos estudios resaltan que el uso de material educativo para la difusión de información es un método poco costoso y muy adecuado para hacer intervenciones en instituciones con recursos limitados.

Los programas de manejo de antibióticos de tipo preventivo consisten en controlar la disponibilidad de ciertos antibióticos mediante la exigencia de una aprobación por parte del infectólogo de la institución antes de poder formular el antibiótico o en exigir llenar formularios de solicitud de antibióticos restringidos (44). En un estudio controlado aleatorio de interconsulta obligatoria al servicio de infectología para pacientes hospitalizados, se mostraron reducciones en el costo de los antibióticos, de US\$ 400, aproximadamente, por paciente, para los pacientes que recibieron la interconsulta *versus* los que no la tuvieron ( $p = 0,05$ ) (51). Otro estudio evaluó las recomendaciones del equipo de infectología para el uso de antibióticos con base en los datos clínicos y microbiológicos para 127 pacientes, comparándolos con su uso en otros 125 pacientes que sirvieron de control. Se realizaron recomendaciones en 89% de los casos y el grupo intervenido tuvo menores costos en antibióticos, menor estancia hospitalaria y menores costos extras en comparación con el grupo control (52).

El manejo de antibióticos con una aproximación de tipo correctivo permite el uso empírico de antibióticos de amplio espectro seguido de una revisión de las prescripciones por parte del equipo supervisor y, luego, una disminución del espectro del antibiótico o una suspensión del mismo en el segundo o el tercer día de terapia, si la decisión se apoya en los cultivos, en los resultados de susceptibilidad y en la respuesta clínica del paciente (44). Varios estudios han demostrado que, aunque el abuso de antibióticos puede promover la aparición de resistencia, los cambios apropiados en el uso de los antibióticos pueden llevar a la recuperación de la sensibilidad (46).

En varios artículos se han reportado los resultados de programas de manejo de antibióticos en distintos hospitales y muestran datos prometedores. Rahall *et al.* encontraron disminución de 44% en *Klebsiella* productoras de  $\beta$ -lactamasas en un hospital universitario tras la restricción del uso de las cefalosporinas (53). En otro estudio, Quale *et al.* (54) documentaron una disminución significativa en

la prevalencia puntual de colonización fecal con enterococo resistente a la vancomicina (de 47% a 15%,  $p < 0,001$ ) y una disminución gradual del número de pacientes con cultivos positivos en especímenes clínicos, tras la restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación y vancomicina. Los objetivos generales de cualquier programa de control de resistencia a antibióticos deben incluir una mejor utilización de los agentes antibióticos disponibles para disminuir las tasas de resistencia bacteriana, mejorar la supervivencia de los pacientes y reducir los costos del tratamiento. Tales programas requieren un equipo multidisciplinario en colaboración continua y con una motivación adecuada.

## CONCLUSIONES

La resistencia de *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* a los carbapenem constituye una amenaza para los pacientes y las instituciones de salud, ya que por muchos años han sido los antibióticos más estables y activos contra bacterias con resistencia múltiple. Aunque la resistencia a los carbapenem en *Enterobacteriaceae* es muy poco común en el presente, los reportes de *Enterobacteriaceae* resistente al carbapenem están aumentando. Para desarrollar una resistencia clínicamente significativa a los carbapenem, la enterobacteria requiere la combinación de varios mecanismos de resistencia (los más comunes, producción de  $\beta$ -lactamasas y pérdida de porinas). El hecho de que un solo mecanismo no sea suficiente para conferir resistencia, probablemente sea uno de los factores que limita la amplia diseminación de la misma. Además, también es probable que la pérdida de porinas de gran tamaño implique un costo importante en términos de bienestar para la bacteria y, por lo tanto, no es un mecanismo común en ellas. En el caso de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, existe una mayor prevalencia de resistencia a los carbapenem ya que estas bacterias poseen múltiples mecanismos de selección de resistencia que comprometen no sólo a los carbapenem sino a todos los demás antibióticos disponibles. La resistencia a los carbapenem en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* está dada por la combinación, al menos, de dos mecanismos simultáneos de resistencia; el cierre de porinas junto con la producción de betalactamasas son los de mayor relevancia.

Las instituciones deben crear programas para el manejo adecuado de los antibióticos basados en la epidemiología local y el mecanismo de resistencia bacteriana operante, así como utilizar estrategias para la prevención y el control de la diseminación de estas bacterias con resistencia múltiple. La educación para el uso racional de los antibióticos, el lavado de manos, la implementación de medidas estándar y el control en la formulación, son estrategias que han sido útiles y costo-efectivas para el control de la resistencia bacteriana.

## REFERENCIAS

- LIVERMORE DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3:218-24.
- JONES RN (ED). Global aspects of antimicrobial resistance among key bacterial pathogens. Results from the 1997-1999 SENTRY Antimicrobial Program. *Clin Infect Dis*. 2001;32:S81-156.
- SADER HS, JONES RN, GALES AC, SILVA JB, PIGNATARI AC, THE SENTRY PARTICIPANTS GROUP (LATIN AMERICA). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:25-79.
- VILLEGAS MV, OLIVERA MR, CORREA A, SUÁREZ CJ, MIRANDA MC, LOLANS K, QUINN JP, COLOMBIAN NOSOCOMIAL RESISTANCE STUDY GROUP. High prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Colombian hospitals: evidence for nosocomial outbreaks. Presented at 34<sup>th</sup> Annual Meeting IDSA. San Francisco, California; 2005.
- GAYNES RP, CULVER DH. Resistance to imipenem among selected gram negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:10-4.
- KOH TH, SNG LH, BABINI GS, WOODFORD N, LIVERMORE DM, HALL LM. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Singapore producing IMP-1 beta-lactamase and lacking an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1939-40.
- YIGIT H, QUEENAN AM, ANDERSON GJ, DOMENECH-SÁNCHEZ A, BIDDLE JW, STEWARD CD, ALBERTI S, BUSH K, TENOVER FC. Novel carbapenem-hydrolyzing betalactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1151-61.
- LEE EH, NICOLAS MH, KITZIS MD, PIALOUX G, COLLATZ E, GUTMANN L. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high-level resistance to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35: 1093-8.
- AHMAD M, URBAN C, MARIANO N, BRADFORD PA, CALCAGNI E, PROJAN SJ, BUSH K, RAHAL JJ. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 1999;29:352-5.
- VILLEGAS MV, LOLANS K, CORREA A, SUÁREZ CJ, QUINN JP, COLOMBIAN NOSOCOMIAL BACTERIAL RESISTANCE STUDY GROUP. First detection of KPC carbapenemases in *Klebsiella* isolates from South America. 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005 Dec. 16-19; Washington, D.C.: American Society for Microbiology; Abstract LB2-20.
- JACOBY GA, MUNOZ-PRICE LS. The new  $\beta$ -lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380-91.
- HELFAND MS, BONOMO RA. Beta-lactamases: a survey of protein diversity. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2003;3:9-23.
- PHILIPPON A, ARLET G, JACOBY GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1-11.
- BRADFORD PA, URBAN C, MARIANO N, PROJAN SJ, RAHAL JJ, BUSH K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC betalactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:563-9.
- JACOBS C, FRERE JM, NORMARK S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible beta-lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell*. 1997;88:823-32.
- LIVERMORE DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:557-84.
- CAO VT, ARLET G, ERICSSON BM, TAMMELIN A, COURVALIN P, LAMBERT T. Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46:895-900.
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ L, PASCUAL A, HERNÁNDEZ-ALLES S, ÁLVAREZ-DÍAZ D, SUÁREZ AI, TRAN J, BENEDI VJ, JACOBY GA. Roles of beta-lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1669-73.
- BIDET P, BURGHOFFER B, GAUTIER V, BRAHIMI N, MARIANI-KURDJIAN P, EL-GHONEIMI A, BINGEN E, ARLET G. *In vivo* transfer of plasmid-encoded ACC-1 AmpC from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* in an infant and selection of impermeability to imipenem in *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3562-5.
- WALSH T, TOLEMAN MA, POIREL L, NORDMANN P. Metallo- $\beta$ -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:306-25.
- LIVERMORE DM, WOODFORD N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr Opin Microbiol*. 2000;3: 489-95
- WOODFORD N, TIERNO PM JR, YOUNG K, TYSALL L, PALEPOU MF, WARD E, PAINTER RE, SUBER DF,

- SHUNGU D, SILVER LL, INGLIMA K, KORNBUM J, LIVERMORE DM. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4793-9.
23. LIVERMORE DM. Acquired carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:673-6.
  24. NORDMANN P, POIREL L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:321-31.
  25. POIREL L, NORDMANN P. Acquired carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases and their genetic support. *Curr Pharm Biotechnol.* 2002;3:117-27.
  26. HERITIER C, POIREL L, LAMBERT T, NORDMANN P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3198-202.
  27. WATANABE M, IYOBE S, INOUE M, MITSUHASHI S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:147-51.
  28. SENDA K, ARAKAWA Y, NAKASHIMA K ET AL. Multifocal outbreaks of metallo-b-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum b-lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:349-53.
  29. TAKAHASHI A, YOMODA S, KOBAYASHI I ET AL. Detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Hospital. *J Clin Microbiol.* 2000;38:526-9.
  30. ARAKAWA Y, SHIBATA N, SHIBAYAMA K ET AL. Convenient test for screening metallo-b-lactamase-producing Gram-negative bacteria by using tito compounds. *J Clin Microbiol.* 2000;38:40-3.
  31. VILLEGAS MV, LOLANS K, OLIVERA MR ET AL. First detection of metallo-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:226-9.
  32. CRESPO M P, WOODFORD N, SINCLAIR A, KAUFMANN ME, TURTON J, GLOVER J, VELEZ JD, CASTAÑEDA CR, RECALDE M, LIVERMORE DM. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5094-101.
  33. NORDMANN P. Trends in beta-lactam resistance among *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 1998;27:S100-6.
  34. YAMAGUCHI H, NUKUGA M, SAWAI T. Appearance of an R-plasmid mediated metallo b-lactamase in Gram-negative enteric bacteria. 1994, GenBank accession number D29636. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/index.html>
  35. LINCOPAN N, MCCULLOCH JA, REINERT C, CASSETTARI VC, GALES AC, MAMIZUKA EM. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2005;43:516-9.
  36. HANCOCK RE. The bacterial outer membrane as a drug barrier. *Trends Microbiol.* 1997;5:37-42.
  37. SATO K, NAKAE T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28:35-45.
  38. LIVERMORE DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002;34:634-40.
  39. GRKOVIC S, BROWN MH, SKURRAY RA. Regulation of bacterial drug export systems. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66:671-701.
  40. POOLE K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2200-23.
  41. VILA J, MARCO F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:304-10.
  42. FERNÁNDEZ-CUENCA F, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ L, CONEJO MC, AYALA JA, PEREA EJ, PASCUAL A. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:565-74.
  43. EGGIMANN P, PITTET D. Infection control in the ICU. *Chest.* 2001;120:2059-93.
  44. PATERSON DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S90-5.
  45. SAFDAR N, MAKI DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136:834-44.
  46. YATES RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest.* 1999;115:24S-7S.
  47. JONES RN. The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15:3S-10S.
  48. PARRINO TA. Controlled trials to improve antibiotic utilization: a systematic review of experience, 1984-2004. *Pharmacotherapy.* 2005;25:289-98.
  49. FRASER GL, STOGSDILL P, DICKENS JD, WENBERG DE, SMITH RP, PRATO BS. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med.* 1997;157:1689-94.
  50. GUMS JG, YANCEY RW JR, HAMILTON CA, KUBILIS PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy.* 1999;19:1369-77.
  51. MASTERTON RG. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:1-5.
  52. BALLOW CH, SCHENTAG JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance: report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15:37S-42S
  53. RAHAL JJ, URBAN C, HORN D ET AL. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;280:1233-7.
  54. QUALE J, LANDMAN D, SAURINA G, ATWOOD E, DITORE V, PATEL K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1020-5.