



## Infectio

Print ISSN 0123-9392

Infect. vol.9 no.3 Bogotá July/Sept. 2005



### Capacidad de los laboratorios de microbiología clínica de Cartagena para detectar microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido

#### Capacity of Clinical Microbiology Laboratories of Cartagena for the Detection of Microorganisms Producers of Extended Spectrum Beta-Lactamases

Henry Puerta<sup>1</sup>, César Cantillo<sup>2</sup>, Claudia Consuegra<sup>3</sup>, Wilfrido Coronel<sup>4</sup>, NELSON ALVIS<sup>5</sup>  
SALIM MATTAR<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería, Córdoba, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería, Córdoba, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad de San Buenaventura, Cartagena, Colombia.

<sup>4</sup> Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

<sup>5</sup> Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>6</sup> Universidad de Córdoba. Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico (IIBT), Montería (Córdoba), Colombia. Teléfono: 094-7560710 [smattar@escarsa.net.co](mailto:smattar@escarsa.net.co), [mattarsaiim@hotmail.com](mailto:mattarsaiim@hotmail.com)

Fecha de recepción: 02/09/2005 - Fecha de aceptación: 26/09/2005

## RESUMEN

**Introducción.** Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos Gram negativos que confieren resistencia a ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam. Son producidas comúnmente por *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*, pero pueden aparecer en otros gram negativos como *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus*, *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Capnocytophaga ochracea*. Las fallas en su detección generan errores terapéuticos en la práctica clínica. Por ello, es importante que los laboratorios de microbiología sean capaces de detectar la producción de BLEE en gérmenes entéricos.

**Objetivo.** El objetivo de este estudio fue determinar la capacidad de los laboratorios de la ciudad de Cartagena para detectar de microorganismos productores de BLEE.

**Materiales y métodos.** Se seleccionaron 11 laboratorios de las 21 instituciones clínicas de Cartagena (Colombia) para que analizaran de manera voluntaria dos cepas productoras de BLEE (SHV-5 y TEM-10), una cepa productora de una betalacta-masa tipo AmpC (ACT-1) y una cepa susceptible a cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam.

**Resultados.** Seis (54,5%) de los 11 laboratorios fallaron en la detección de cepas productoras de BLEE. Sólo cinco (45,5%) reportaron, al menos, uno de los microorganismos como productores de BLEE e informaron los resultados para cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam como resistente. De estos, sólo dos confirmaron, al menos, un microorganismo como productor de BLEE. Ninguno de los laboratorios participantes informó la posible presencia de un mecanismo de resistencia distinto a la producción de BLEE.

**Conclusiones.** Los resultados del estudio sugieren que la detección de cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y demás enterobacterias productoras de BLEE está siendo subestimada en algunos laboratorios clínicos de Cartagena.

**Palabras clave:** Betalactamasa de espectro extendido, BLEE, oximinocefalosporinas, Cartagena, Colombia.

## ABSTRACT

**Introduction.** Extended-spectrum betalacta-ma-ses (ESBL) are Gram negative-producing enzymes conferring ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone and aztreonam resistance. Commonly, they are produced by *Klebsiella* spp., and *Escherichia coli* but they could be produced by others Gram negatives such as *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus*, *Otrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Capnocytophaga ochracea*. Laboratory failures detecting them could produce therapeutics failures in hospitals setting. Therefore, laboratories must be able to detect ESBL producing strains, especially on enteric bacteria.

**Aim.** The aim of this study was to determine the laboratories capability of the Cartagena city to detect ESBL producing strains.

**Methodology.** Eleven out of 21 institutions from Cartagena were included to analyze voluntarily, two ESBL producing strains (SHV-5 and TEM-10), one AmpC producing strain (ACT-1), and one extended-spectrum cephalosporyn and aztreonam susceptibles strains.

**Results.** Six (54.5%) out of 11 laboratories failed the ESBL producing strain detection. Only five (45.5%) reported al least one of the micro-organisms as ESBL positive strains and informed the extended-spectrum cephalosporyn and aztreonam results as resistant and only two confirmed at least one microorganims as ESBL-producing strain. Any of them, reported the possible present of a resistance mechanism different than ESBL.

**Conclusions.** The study results suggest that *E. coli*, *K. pneumoniae* and others enterobacterias ESBL-producing strains, are being subestimated by some clinical laboratories from Cartagena.

**Key words:** Extended spectrum-betalac-tamases, ESBL, oxymino-cephalosporyn, Cartagena, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos Gram negativos que tienen la habilidad de inactivar antibióticos betalac-támicos con un grupo oximino (cefalosporinas de tercera generación y aztreonam) (1, 2). Estas enzimas son producidas comúnmente por *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*, pero oueden aparecer ee otros sram negativos como *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus*, *Citrobacter* spp, *Morganella morganii*,

*Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudo-monas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Capno-cytophaga ochracea* (3, 4)) Uno de los retos más importantes que encaran los laboratorios de microbiología es la capacidad de detectar la resistencia mediada por BLEE, debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas que pueden generar al limitar la utilidad de los antibióticos disponibles y estimular el uso de antibióticos de mayor espectro (5).

Aunque el *Institute for Clinical Laboratory Standad, IOS* (anteriormente, NNCLS) )h establecido criterios para detectar aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp productores de BLEE y que los laboratorios de microbiología clínica deberían reportar todas las cepas productoras de BLEE como resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam; aún no existen recomendaciones para detectar BLEE en otros microorganismos (6).

América Latina ocupa el primer lugar con 45% de los aislamientos de bacilos Gram negativos productores de BLEE, según datos del proyecto SENTRY de 2001 (7). En Colombia, recientemente se ha comenzado a registrar información para métodos estandarizados en detección de BLEE en hospitales de Medellín, Barranquea, Bogotá, Cali (8) y Montería (9). Sin embargo, la ausencia de información epidemiológica sobre la identificación y la caracterización de microorganismos productores de BLEE, especialmente en la región Caribe, apoya la implementación de sistemas de vigilancia encaminados a la búsqueda de patrones de resistencia relacionados con la producción de estas enzimas. Para ello, los laboratorios clínicos necesitan entrenamiento especializado a fin de mejorar el tamizaje y el reporte de antibióticos clínicamente relevantes, que permitan generar datos epidemiológicos útiles para el control de brotes de multirresistencia en pacientes con infecciones graves ocasionadas por cepas productoras de BLEE.

El objetivo de este estudio fue determinar la capacidad de los laboratorios clínicos de Cartagena para detectar gérmenes productores de BLEE.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio.** Es un estudio descriptivo transversal, realizado entre los meses de agosto y septiembre de 2004. Participaron 11 laboratorios (52%) de los 21 existentes en la ciudad. Todos ellos procesaban especímenes hospitalarios.

**Cepas bacterianas.** Se emplearon cuatro aislamientos previamente caracterizados y suministrados por el *LAHEY Clinic for Infectious Diseases* (Burlington, MA, EUA), los cuales fueron codificados como CH-1 a CH-5 ([tabla 1](#)). Se cultivaron nuevamente las cepas y se enviaron a cada laboratorio a través de la oficina de Salud Pública del Departamento Administrativo y Distrital de Salud de Cartagena. Cada una de las cepas fue distribuida semanalmente, durante un período de 45 días.

De los cuatro aislamientos empleados, únicamente los codificados como CH-2 y CH-5 correspondieron a productores de BLEE, mientras que el CH-4 fue un productor de betalactamasa tipo AmpC (ACT-1), incluida en el estudio como un mecanismo de resistencia diferente a la producción de BLEE, con perfiles fenotípicos de resistencia para oximinocefalosporinas, aztreonam, cefamicinas y combinaciones de betalac-támicos con inhibidores de betalac-tamasas. Las cepas CH-1 y CH-3 representaron el mismo aislamiento y se utilizaron como control susceptible. ([Vease tabla 1](#)).

**Confirmación de fenotipos.** Se realizó por el sistema BBL Crystal Enteric/Nonfermenter ID (Becton Dickinson, Maryland, EUA) y API 20E (BioMérieux.A., Maray l´Etoile, Francia).

**Pruebas de susceptibilidad y confirmación de BLEE.** Para el tamizaje de BLEE, se utilizaron las técnicas avaladas por el ICLS para establecer los puntos de corte de las oximinocefalosporinas y aztreonam (10). Básicamente, se colocaron discos de ceftazidima [30 µg], cefotaxima [30 µg], ceftriaxone [30 µg] y aztreonam [30 µg] (Oxoid, Basingstoke, Reino Unido) en un placa de agar Mueller-Hinton previamente inoculado a una concentración bacteriana de  $10^5$ - $10^6$  UFC/ ml, y se incubaron toda la noche a 37 °C. Los resultados se

interpretaron según las normas del ICLS (10).

La presencia de BLEE se confirmó por el ensayo de sinergismo de doble disco de Jarlier *et al.* (11) y, su actividad, mediante el uso de tiras reactivas de nitrocefina (*Identification sticks b-lactamases*, Oxoid, Basingstoke, Reino Unido).

**Instrucciones a los laboratorios.** Las instrucciones se emitieron mediante un boletín informativo entregado a cada una de las instituciones participantes, en el cual se notificaban las fechas de envío de las muestras y la de recolección de informes. Además, se diseñó un formulario estandarizado que registró variables como microorganismo identificado, resultado del antibiograma y técnica empleada.

**Conservación y transporte de las cepas.** Las cepas se almacenaron a -10 °C en caldo infusión cerebro corazón (*Brain Heart Infusión*, BHI) con 20% de glicerol. Antes de su transporte, las cepas se subcultivaron en placas de agar nutritivo e incubaron toda la noche a 37 °C. Posteriormente, se repicaron por punción en tubos estériles de 2 ml con agar nutritivo, en los cuales fueron enviadas a cada laboratorio después de 18 a 24 horas de incubación. Paralelamente, con el fin de detectar la actividad de las enzimas presentes, se realizaron ensayos con tiras de nitrocefina y sinergismo de doble disco.

## RESULTADOS

### Características de las cepas bacterianas y los métodos de susceptibilidad en estudio.

Los patrones de susceptibilidad de referencia para cefta-zidima, cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam de las cepas estudiadas y las betalactamasas producidas por éstas, se muestran en la [tabla 2](#).

**Tabla 2**

**CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM) DE LAS CEPAS EN ESTUDIO Y RESULTADOS DEL ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD DE LOS LABORATORIOS PARTICIPANTES POR CATEGORÍA INTERPRETATIVA. CARTAGENA, 2004.**

ANTIBIÓTICO	CH-1			CH-2			CH-3			CH-4			CH-5							
	Ref CIM	N			Ref CIM	N			Ref CIM	N			Ref CIM	N						
		R	I	S		R	I	S		R	I	S		R	I	S				
CAZ	0,2	3		5	>128	10			0,2	2		5	>128	6	1	1	>128	5		1
CRO	0,2	1		4	32	6			0,2			4	128	2		3	64	1		4
CTX	0,2	3		1	128	4	1	1	0,2	2		4	32	5	1	2	128	3		3
ATM	0,2	1		5	64	6	1		0,2			7	64	4		2	32	2	1	2

N: número de laboratorios que obtuvieron un resultado de R (resistente), I (intermedio) o S (sensible)

Ref CIM: concentración mínima inhibitoria de referencia (mg/ml) determinada por el método de microdilución en caldo del ICLS.

CAZ: sensible=0,2 (g/ml); resistente=32 (g/ml). CRO, CTX y ATM: sensible=0,2 (g/ml); resistente=64 (g/ml) (24).

Los métodos de susceptibilidad empleados por los 11 laboratorios participantes se muestran en la tabla 3. Las combinaciones de ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam usadas durante el procesamiento de los microorganismos se muestran en la [tabla 4](#). La combinación más empleada por los laboratorios en, al menos, uno de los microorganismos productores de BLEE fue ceftazidima/ceftriaxona/ cefotaxime y aztreonam (4 laboratorios). Cinco laboratorios emplearon sólo una cefalosporina de espectro extendido o aztreonam en cualquiera de las cuatro cepas del estudio. Ninguno de los laboratorios participantes empleó cefpodoxima.

**Susceptibilidades de oximino-cefalosporinas y aztreonam para detección de BLEE.** Los resultados del ensayo de susceptibilidad por categoría de interpretación (sensible, intermedio y resistente) reportados por los 11 laboratorios se muestran por cada cepa en la [tabla 2](#) y, por método de susceptibilidad empleado, en la [tabla 3](#).

**Tabla 3**

**MÉTODOS DE SUSCEPTIBILIDAD UTILIZADOS POR LOS LABORATORIOS DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA PARA DETECTAR LA DISMINUCIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A CEFALOSPORINAS DE ESPECTRO EXTENDIDO O AZTREONAM. CARTAGENA, 2004.**

MÉTODO EMPLEADO	Número de laboratorios que usaron este método	Número de laboratorios que reportaron, al menos, un resultado no susceptible para cefalosporinas de tercera generación o aztreonam en:				
		CH-1	CH-2	CH-3	CH-4	CH-5
Difusión en agar	7 <sup>a</sup>	1	7	0	5	2
MicroScan®	2	1	2	0	2	1
Vitek®	1	1	1	1	1	1
Microdilución en caldo	1	1	1	1	1	1
<b>Total (%)</b>	<b>11</b>	<b>4(36,4)</b>	<b>11(100)</b>	<b>2(18,2)</b>	<b>9(81,8)</b>	<b>5(55,5)</b>

\* Incluye un laboratorio que no empleó ninguna cefalosporina de espectro extendido o aztreonam.

**Tabla 4**

**BETALACTÁMICOS DE ESPECTRO EXTENDIDO EMPLEADOS POR LOS LABORATORIOS PARTICIPANTES POR CADA CEPA DEL ESTUDIO. CARTAGENA, 2004.**

COMBINACIONES DE AGENTES ANTIBIÓTICO	Número de laboratorios que emplearon varias combinaciones de agentes antibióticos para				
	CH-1	CH-2	CH-3	CH-4	CH-5
CAZ/CRO/CTX/ATM	1	3	2	4	3
CAZ/CRO/CTX	1	0	0	0	1
CAZ/CRO/ATM	2	1	1	0	0
CAZ/CTX/ATM	0	1	1	1	0
CRO/CTX/ATM	0	1	1	0	0
CAZ/ATM	0	1	0	1	1
CAZ/CTX	2	2	2	2	1
CRO/ATM	1	0	0	0	0
CAZ	2	2	1	0	0
CRO	0	0	0	1	1
CTX	0	0	0	1	1
ATM	2	0	2	0	0
Ninguna cefalosporina de espectro extendido o aztreonam	0	0	1	1	1
<b>Total (%)</b>	<b>11(100)</b>	<b>11(100)</b>	<b>11(100)</b>	<b>11(100)</b>	<b>9(100)</b>

CAZ: ceftazidima; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; ATM: aztreonam.

Todos los laboratorios que emplearon ceftazidima (10 laboratorios) reportaron un resultado resistente o intermedio, por lo menos, en un productor de BLEE. El 50% logró identificar alguno de los dos productores de BLEE. La cefotaxima, la ceftriaxona y el aztreonam mostraron sensibilidad variable para la detección de estas cepas. El 45,5% ( $n = 5$ ) de los laboratorios identificaron alguno de los dos microorganismos como productores de BLEE. Los reportes de susceptibilidad a los agentes antibióticos clave para el tamizaje de BLEE, empleados por los laboratorios que identificaron la producción de estas enzimas en las cepas estudiadas, se muestran en la [tabla 5](#).

**Tabla 5****INTERPRETACIÓN DE LOS PERFILES  
FENOTÍPICOS PARA LA DETECCIÓN DE BLEE.**

Laboratorio participante	Método empleado	Reporte de susceptibilidad del antibiótico	
		CH-2 (TEM-10) <sup>a</sup>	CH-5 (SHV-5) <sup>b</sup>
1	Difusión en agar	Ceftazidima R Ceftriaxona R Cefotaxima R Aztreonam R	Ceftazidima R Aztreonam R
2	MicroScan <sup>c</sup>	Ceftazidima R Ceftriaxona R Cefotaxima R Aztreonam R	Ceftazidima R <b>Ceftriaxona S</b> Cefotaxima R Aztreonam R
3	Difusión en agar	Ceftazidima R Ceftriaxona R Aztreonam R	Ceftazidima R <b>Ceftriaxona S</b> <b>Cefotaxima S</b> <b>Aztreonam I</b>
4	Microdilución en caldo	Ceftazidima R Cefotaxima R	Ceftazidima R Ceftriaxona R Cefotaxima R
5	MicroScan <sup>c</sup>	Ceftazidima R Ceftriaxona R Cefotaxima R Aztreonam R	

S: sensible; I: intermedio; R: resistente

<sup>a</sup> Todos los laboratorios identificaron esta cepa como productora de BLEE (TEM-10).

<sup>b</sup> Incluye un laboratorio que no identificó esta cepa como productora de BLEE (SHV-5).

<sup>c</sup> Laboratorio que no procesó la cepa CH-5 (SHV-5).

Nota: se resaltan los resultados no modificados por los laboratorios para cepas productoras de BLEE.

Todos los laboratorios que identificaron, al menos, un productor de BLEE, reportaron resistencia para todas las cefalosporinas de espectro extendido o aztreonam, de acuerdo con las normas del ICLS. El total de laboratorios que identificaron la cepa CH-2 (TEM-10) como productora de BLEE (5 laboratorios) reportaron resistencia a todas las oximinocefalosporinas y aztreonam, según el informe directo proveniente del ensayo de susceptibilidad empleado. Sólo un laboratorio realizó la confirmación de este fenotipo de resistencia al ensayar el método de Jarlier modificado con un resultado positivo para una ceftazidimasa.

La cepa CH-5 (SHV-5) fue identificada como productora de BLEE por tres laboratorios. Sólo uno confirmó este mecanismo de resistencia empleando el método de sinergismo de doble disco. Del total de laboratorios que identificaron esta cepa como productora de BLEE, dos (66,7%) reportaron resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido o aztreonam, según el informe directo proveniente del ensayo de susceptibilidad empleado. No se efectuó ninguna modificación en el reporte de susceptibilidad por iniciativa del microbiólogo, debido a que los informes emitidos por los laboratorios que lograron identificar la presencia de BLEE, al menos, en uno de los dos microorganismos fue el resultado directo del método de susceptibilidad empleado.

Cuatro laboratorios reportaron la cepa CH-4 (ACT-1) como productora de BLEE y tres de ellos reportaron resistencia a todas las oximinocefalosporinas y aztreonam. El 63,6% de los laboratorios participantes reportaron correctamente la cepa CH-1 (control susceptible); tres modificaron sus datos y reportaron esta cepa como productora de BLEE. En 72,7% de los laboratorios la cepa CH-3 (control susceptible) se informó como una cepa sensible a cefalosporinas de espectro extendido o aztreonam. Dos laboratorios reportaron esta cepa como productora de BLEE.

**Opciones terapéuticas.** Las opciones terapéuticas empleadas por los 11 laboratorios frente a

los microorganismos utilizados durante el estudio se muestran por categoría de interpretación en la [tabla 6](#).

**Tabla 6**

**RESULTADOS DEL ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD PARA LAS DIFERENTES OPCIONES TERAPÉUTICAS POR CATEGORÍA DE INTERPRETACIÓN.**

OPCIÓN TERAPÉUTICA EXAMINADA	Número de laboratorios que reportaron un resultado sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) para cada opción terapéutica en														
	CH-1			CH-2			CH-3			CH-4			CH-5		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
IMP	6			6			7			9			7		
MEM	6			6			6			6			6		
CIP	8	1		11			9			11			8		
CEP	4		1	4	1	1	5		1	6		1	4		1
PIP/TAZ	6			5		1	5			4	1	2	5		

IMP: imipenem; MEM: meropenem; CIP: ciprofloxacina; CEP: cefepime; PIP/TAZ: piperacilina/tazobactam  
 Ref CIM: IMP y MEM: S =  $\leq 4$  (g/ml); R  $\geq 16$  (g/ml); CIP: S  $\leq 1$  (g/ml); R  $\geq 4$  (g/ml); CEP: S  $\leq 8$  (g/m); R  $\geq 32$  (g/ml);  
 PIP/TAZ: S  $\leq 16$  (g/ml); R  $\geq 128$  (g/ml) (24).

El 90,9% de los laboratorios participantes utilizaron imipenem como una opción terapéutica, al menos, en uno de los 5 microorganismos del estudio. Todos reportaron una sensibilidad del 100%. Todos los laboratorios emplearon como opción terapéutica adicional ciprofloxacina, el 81,8%, piperacilina/ tazobactam, y el 54,5%, meropenem y cefepime.

## DISCUSIÓN

La detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es un reto que los laboratorios de todo el mundo enfrentan, debido a que los métodos para vigilar la disminución en la susceptibilidad a las oximinocefaloporinas algunas veces no son lo suficientemente sensibles para detectar productores de BLEE, especialmente en microorganismos diferentes de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* (12). Se emplea exitosamente una variedad de métodos fenotípicos y moleculares para confirmar la presencia de BLEE en aislamientos clínicos.

Sin embargo, su uso, como prueba de rutina en los laboratorios de microbiología clínica, muchas veces resulta laborioso (13). En ese sentido, debido a que el ensayo de susceptibilidad de rutina no siempre detecta la presencia de BLEE en algunas bacterias, se hace necesario un procedimiento de tamizaje simple y sensible. Por lo tanto, para detectar este tipo de cepas, se han evaluado métodos de detección específica como la prueba de aproximación de doble disco, descrita por Jarlier *et al.* (11), y la prueba tridimensional (14), además de los comercialmente disponibles Etest® ESBL (15), Vitek® ESBL (16) y nuevos paneles de MicroScan® (17); todos han demostrado una sensibilidad igual o superior a 90%.

La ceftazidima resulta un buen sustrato para muchas BLEE y, así, es un agente indicador apropiado para su uso en la prueba de susceptibilidad antibiótica (18). En este estudio, seis laboratorios emplearon ceftazidima en el ensayo de susceptibilidad para las dos cepas productoras de BLEE. El 94,4% de los reportes de susceptibilidad para ceftazidima, fueron catalogados como resistente o intermedio para los dos microorganismos productores de BLEE. Estos hallazgos son similares a los presentados por Tenover *et al.* (19) quienes, en un estudio de 38 laboratorios, demostraron que todas las instituciones que emplearon ceftazidima (65,8%) reportaron un resultado intermedio o resistente en los dos microorganismos productores de BLEE cuando se emplearon los cuatro métodos de susceptibilidad (MicroScan®, Vitek®, microdilución en caldo y difusión en agar). Los laboratorios que incluyeron ceftazidima en sus ¿pruebas? ¿paneles?, tuvieron mayor probabilidad de detectar microorganismos productores de

estas enzimas, que aquéllos que no la emplearon. Además, aun cuando las BLEE de cepas tipo TEM-10 son más activas sobre la cefotaxima (20) y la utilidad de ceftazidima para detectar estas enzimas permanece desconocida, este estudio identificó que el total de laboratorios que la emplearon reportaron un resultado intermedio o resistente a la cepa CH-2 (TEM-10), lo cual sugiere que la ceftazidima podría ser sensible para detectar muchas de estas cepas, particularmente si se interpretan los puntos de corte (21).

Mientras todos los métodos de susceptibilidad antibiótica detectaron altos niveles de resistencia a todas las cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam, numerosos laboratorios no identificaron los dos microorganismos productores de BLEE.

Tenover *et al.* (19) reportaron que siete de 38 laboratorios de Connecticut lograron detectar, al menos, uno de los cinco microorganismos presuntamente productores de BLEE.

El presente estudio identificó que 45,5% (5 laboratorios) de 11 laboratorios reportó un productor de BLEE, al menos, para uno de los cinco microorganismos del estudio. En la cepa CH-4, ningún laboratorio emitió en su informe la posible presencia de un mecanismo de resistencia distinto a la producción de BLEE, a pesar de la diferencia en los perfiles de susceptibilidad identificados en este microorganismo. Sin embargo, a diferencia de las cepas productoras de BLEE, la cepa CH-4 fue identificada como productora de BLEE. Aunque el ICLS no ha tenido en cuenta la producción de enzimas distintas a las BLEE en su guía más reciente (M100-S15) (22), muestra la dificultad para detectar mecanismos de resistencia diferentes a las BLEE.

Por otra parte, el ICLS también recomienda modificar los reportes de susceptibilidad para las cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam sólo para microorganismos productores de BLEE y, además, afirma que para diferenciar la producción de BLEE de la producción de otro tipo de enzimas que también confieren resistencia a oximino-cefalosporinas y aztreonam, es necesario realizar el ensayo confirmatorio con ácido clavulánico.

En este estudio, sólo un laboratorio no modificó a "resistente" su reporte de susceptibilidad y ninguno de ellos realizó el ensayo de confirmación con ácido clavulánico. Por lo tanto, es importante que los microbiólogos clínicos y especialistas en enfermedades infecciosas revisen los reportes de susceptibilidad emitidos por los sistemas comerciales cuando se identifique un productor de BLEE. Además, se deberían cambiar la interpretación de los resultados de susceptibilidad para las oximinocefalosporinas y aztreonam para que reflejen resistencia.

Se considera que las cefalosporinas de espectro extendido se deben emplear de forma rutinaria junto con el aztreonam en el ensayo de susceptibilidad antibiótica desarrollado contra bacilos Gram negativos hospitalarios. Además, con una selección adecuada de los agentes antibióticos por emplear en el tamizaje de susceptibilidad, tanto en el método de difusión en agar, como en los ¿páneos? ¿kits? comercialmente disponibles, muchas cepas productoras de BLEE podrían ser detectadas sin ningún costo adicional.

En conclusión, a pesar de que los métodos de susceptibilidad empleados por los laboratorios de Cartagena son adecuados para identificar niveles reducidos de susceptibilidad a cefalosporinas de espectro extendido, los resultados del estudio sugieren que la interpretación por parte de los microbiólogos clínicos es subestimada en la detección de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Se requiere adelantar estudios futuros que impliquen un mayor número de cepas durante un tiempo más prolongado, que incluyan otras ciudades y con una mejor educación continua respecto a la interpretación y el análisis de la susceptibilidad antibiótica.

## Agradecimientos

Al departamento Administrativo y Distrital de Salud (DADIS) de Cartagena, en especial, a la oficina de Vigilancia en Salud Pública y su director, el doctor Alexis Ramos. Al programa de bacteriología de la Universidad de San Buenaventura, Seccional Cartagena, y a todo el personal del edificio de atención a la comunidad. A todos los laboratorios clínicos de la ciudad de Cartagena que voluntariamente participaron e hicieron posible la realización de este proyecto.

Al doctor George Jacoby del LAHEY *Clinic for Infectious Diseases* (Burlington, MA, EUA) por el envío de las cepas empleadas en el estudio.

## REFERENCIAS

1. **Paterson DL, Yu V.** Extended-spectrum b-lactamases: a call for improved detection and control editorial. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1419-22.
2. **BUSH K, JACOBY G, MEDEIROS A.** A functional classification scheme for b-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211-33.
3. **Goussard G, Courvali P.** Updated sequence information for TEM beta-lactamase genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:367-70.
4. **Philippon A, Labia R, Jacoby G.** Extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1131-6.
5. **UVERMORE DM.** b-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-84.
6. **Thomson KS.** Controversies about extended-spectrum and AmpC beta-lactamases. Special issue. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:333-6.
7. **WINOKUR PL, CANTÓN R, CASELLAS JM, LEGAKIS N.** Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum b-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis.* 2001;32:S94-103.
8. **VILLEGAS MV, CORREA A, PÉREZ F, ZULUAGAT, RADICE M, GUTKIND G, CASELLAS J, AYALA J, LOLANS K, QUINN J; THE COLOMBIAN NOSOCOMIAL RESISTANCE STUDY Group.** CTX-M-1213-lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:629-31.
9. **Martínez P, Mercado M, Máttar S.** Determinación de b-lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. *Colomb Med.* 2003;34:130-9.
10. **NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY Standards.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement, M100-S12. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
11. **Jarlier V, Nicolás M, Fournier G, Philippon A.** Extended-spectrum b-lactamases conferring transferable resistance to newer b-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis.* 1988;10:867-78.
12. **HO P, CHOW K, YUEN K, NG W, CHAU P.** Comparison of a novel, inhibitor-potentiated disc-diffusion test with other methods for the detection of extended-spectrum b-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Chemother.* 1998;42:49-54.
13. **FLurr A, Visser M, Schmitz F.** Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14:836-71.
14. **Thomson KS.** Controversies about extended-spectrum and AmpC beta-lactamases. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:333-6.
15. **CORMICAN MG, MARSHALL S, JONES R.** Detection of extended-spectrum b-lactamase (ESBL)-producing strain by the Etest ESBL screen. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1880-4.
16. **SANDERS C, BARRY L, WASHINTONG A, SHUBERT C, MOLAND E, TRACZEWSKI M, KNAPP C, MULDER R.** Detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing members of

the family *Enterobacteriaceae* with VTTEK ESBL screen. J Clin Microbiol. 1996;34:1880-4.

17. **MOLAND E, SANDERS C, THOMSON K.** Can results obtained with commercially available MicroScan microdilution panels serve as an indicator of b-lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with hidden resistance to expanded-spectrum cephalosporins and aztreonam? J Clin Microbiol. 1998;36:2575-9.

18. **UVERMORE D, Williams J.** b-lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. 1996. En: Lorian V, editor. Antibiotics in Laboratory Medicine. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 2000. p.502-78.

19. **TENOVER F, MOHAMMED M, GORTON T, DEMBERK Z.** Detection and reporting of organism producing extended spectrum betalactamases: survey of laboratories in Connecticut J Clin Microbiol. 1999; 37:4065-70.

20. **Bradford PA.** Extended-spectrum b-lactamases in the 21st Century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001;14:933-51.

21. **NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY Standards.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed., vol. 17, no. 2. Approved standard M7-A4. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.

22. **NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY Standards.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth informational supplement, M100-S15. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2004.

---

© 2011 *Asociación Colombiana de Infectología.*

Calle 118 No. 15-24 Oficina 503, Bogotá, D. C., Colombia  
Teléfono 215 3714 y 215 3517



[acin@etb.net.co](mailto:acin@etb.net.co)