

Evolución de la resistencia de bacilos Gramnegativos a β -Lactámicos: un estudio de seis años.

Evolution of the resistance of Gramnegative Bacillito β -Lactams: a six year study

Ginestre, M.¹; Martínez, A.²; Romero, S.³; Harris, B.⁴; Rincón, G.⁵

1. Profesora agregada de la cátedra de Microbiología - Escuela de Bioanálisis - Facultad de Medicina - La Universidad del Zulia - Maracaibo, Venezuela.

2. Profesora titular (jubilada) - Escuela de Bioanálisis - Facultad de Medicina - La Universidad del Zulia - Maracaibo, Venezuela.

3. Profesora agregada de la cátedra de Microbiología - Escuela de Bioanálisis - Facultad de Medicina - La Universidad del Zulia - Maracaibo, Venezuela.

4. profesora asociada de la cátedra de Bacteriología - Escuela de Bioanálisis - Facultad de Medicina - La Universidad del Zulia - Maracaibo, Venezuela.

5. Profesora agregada de la cátedra de Bacteriología - Escuela de Bioanálisis - Facultad de Medicina - La Universidad del Zulia - Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Los antibióticos β -lactámicos son los antimicrobianos más frecuentemente prescritos en el mundo; por lo tanto, no resulta sorprendente que la resistencia de las bacterias a estas drogas .constituya un problema de salud pública. Se analiza un total de 1.868 cepas de bacilos Gram-negativo, distribuidas de la siguiente forma; *Escherichia coli* (735), *Klebsiella pneumoniae* (358), *Enterobacter cloacae* (138), *Proteus mirabilis* (121), *Pseudomonas aeruginosa* (334), *Acinetobacter sp.* (182); recolectados consecutivamente entre 1992 y 1997, a partir de pacientes ambulatorios. El método de difusión en agar se utiliza para determinar los patrones de susceptibilidad a diversos β -lactámicos. La resistencia promedio para cada bacteria es la siguiente; *E. coli*, ampicilina (AMP) 52%, carbenicilina (CB) 50%, ampicilina-sulbactam (SAM) 29%, cefalosporinas, de primera generación (CF) 16%, cefamandol (MA) 8%, cefoxitina (FOX), ceftriazona (CRO), ceftazidima (CAZ) y aztreonam (AZT) 3% para cada uno,

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

cefotaxima (CTX) 2% y cefoperazona (CFP) 4%. *K. pneumoniae*: AMP y CB 97% , SAM 15%, CF 12%, MA 10%, FOX y CFP 5%, CTX, CRO y CAZ 4%, AZT 7%. *E. cloacae*: AMP 95%, CB 30%, CF 87%, MA 19%, FOX 67%, CTX y CFP 8%, CRO 5%, CAZ y AZT 3%. *P. mirabilis*: AMP 27%, CB 12%, CF 19%, MA y FOX 4%, CTX 2%, CFP, CRO, CAZ y AZT 0% en cada caso. Sólo imipenem (IMP) es 100% activo para las enterobacterias aisladas. *Ps. aeruginosa*: CB 28%, CTX 47%, CFP 4%, CRO 54%, CAZ e IMP 1%, AZT 9%. *Acinetobacter* sp.: AMP 72%, CB 36%, CF 80%, MA 56%, FOX 61%, CTX 34%, OFP 36%, CRO 40%, CAZ 21%, IMP 6% y AZT 42%. La resistencia a β -lactámicos es uno de los riesgos entre aislamientos de bacilos Gramnegativo, y sólo a través de un uso nacional de estas drogas es posible preservar su utilidad en la quimioterapia de infecciones bacterianas.

Palabras claves: Resistencia bacteriana, Bacilo Gramnegativo, antibióticos β -lactámicos.

ABSTRACT

β -lactamic antibiotics are the most frequently prescribed antimicrobial agents worldwide; therefore, it is not surprising that bacterial resistance to these drugs is an important public health problem. A total of 1868 Gram negative bacilli strains were analyzed and distributed as follows: *Escherichia coli* (735), *Klebsiella pneumoniae* (358), *Enterobacter cloacae* (138), *Proteus mirabilis* (121), *Pseudomonas aeruginosa* (334) and *Acinetobacter* sp. (182); consecutively recollected between 1992-1997 from outer patients. The agar diffusion method was used in order to determine susceptibility patterns to diverse β -lactams. The average resistance obtained for each bacteria is the following: *E. coli*: ampicilin (AMP) 52%, carbenicilin (CB) 50%, ampicilin-sulbactam (SAM) 29%, first generation cephalosporins (CF) 16%, cephamandol (MA) 8%, cephoxitin (FOX), cephtriazone (CRO), cephtazidime (CAZ) and aztreonam (AZT) 3% each, cephotaxime (CTX) 2% and cephoperazone (CFP) 4%. *K. pneumoniae*: AMP and CB 97%, SAM 15%, CF 12%, MA 10%, FOX and CFP 5%, CTX, CRO and CAZ 4%, AZT 7%. *E. cloacae*: AMP 95%, CB 30%, CF 87%, MA 19%, FOX 67%, CTX and CFP 8%, CRO 5%, CAZ and AZT 3%. *P. mirabilis*: AMP 27%, CB 12%, CF 19%, MA and FOX 4%, CTX 2%, CFP, CRO.CAZ and AZT 0% per case. Only imipenem (IMP) is 100% active for all

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

enterobacteriaceae isolated. *Ps. aeruginosa* CB 28%, CTX 47%, CFP 4%, CRO 54%, CAZ and IMP 1 %, AZT 9%. *Acinetobacter sp.* AMP 72%, CB 36%, CF 80% , MA 56%, FOX 61 %, CTX 34%, CFP 36%, CRO 40%, CAZ 21 %, IMP 6% and AZT 42%. β -lactamic resistance is one of the risks among isolation of Gramnegative bacilli, and only through the rational employment of these drugs is it possible to preserve their usefulness in bacterial infection chemotherapy.

Keywords: Bacterial Resistance, Gramnegative bacilli, β -lactamic antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Las drogas β -lactámicas son antibióticos frecuentemente prescritos en el mundo para el tratamiento de procesos infecciosos bacterianos. Por lo tanto, no resulta sorprendente que la resistencia de las bacterias a esta clase de agentes antimicrobianos constituya un complejo e importante problema de salud pública.²³

Los blancos de los antibióticos β -lactámicos son enzimas situadas en la membrana citoplasmática bacteriana denominadas proteínas de enlace a las penicilinas (PBP). Debido a que el componente amida de las drogas β -lactámicas es similar al sustrato natural de estas enzimas, el antibiótico puede enlazar covalentemente a las PBP inactivándolas. Las PBP bacterianas varían en estructura, cantidad y función, así como en su afinidad por estos agentes. El efecto de un determinado antibiótico β -lactámicos sobre una célula está en relación con cuál o cuáles PBPs son inactivadas y cuál es el papel de éstas en la síntesis del peptidoglucano y la supervivencia celular.¹⁸

La resistencia bacteriana a los antibióticos β -lactámicos está mediada por tres mecanismos principales: alteración de las PBP blanco de la droga, modificaciones en la permeabilidad celular y la producción de β -lactamasas.¹⁸

La producción de β -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia a antibióticos β -lactámicos en bacterias Gram-negativa. En estos microorganismos las enzimas β -lactamasas están ubicadas en el espacio periplasmático y estratégicamente localizadas para proteger a las proteínas blanco, las PBPs, de la actividad de los agentes β -lactámicos.⁹

Con la introducción de modernas penicilinas y cefalosporinas se observan cambios en las β -lactamasas que incluyen el aumento en la prevalencia de

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

viejas enzimas, la aparición de nuevas enzimas y la alteración en el nivel de expresión de las enzimas. Estos cambios han provocado la resistencia a las nuevas cefalosporinas, monobactámicos, carbapemens y combinación de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas. Además, en las últimas décadas se ha evidenciado la presión selectiva que ejerce el uso de los antimicrobianos en la producción de estas enzimas.²³

Las bacterias Gram-negativa son microorganismos de gran importancia clínica tanto a nivel intrahospitalario, como en la comunidad. En las últimas décadas, la amplia utilización de β -lactámicos en la quimioterapia de los procesos infecciosos producidos por estos organismos, ha promovido la propagación de resistencia bacteriana, limitando el valor terapéutico de estas drogas. La mayoría de los estudios señalan una mayor frecuencia de cepas resistentes en pacientes hospitalizados que en ambulatorios.

La emergencia y fácil diseminación de β -lactamasas ha conducido a una variabilidad en los patrones de susceptibilidad de los bacilos Gramnegativo a los β -lactámicos, hasta el punto que resulta difícil predecir el comportamiento de tales microorganismos frente a estas drogas.

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la resistencia de bacterias Gramnegativa, frecuentemente aisladas en infecciosas adquiridas en la comunidad, a diversos antibióticos, β -lactámicos, durante un lapso de seis años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Cepas bacterianas: Se analiza un total de 1.868 cepas de bacilos Gramnegativo distribuidas de la siguiente forma: *Escherichia coli* (735), *Klebsiella pneumoniae* (358) *Enterobacter cloacae* (138), *Proteus mirabilis* (121), *Pseudomonas aeruginosa* (334) y *Acinetobacter sp.* (182). Estos microorganismos se recolectan consecutivamente entre los años 1992-1997, a partir de muestras clínicas de pacientes ambulatorios, que asisten al Laboratorio Clínico de la Escuela de Bioanálisis ,de La Universidad del Zulia.

Prueba de susceptibilidad: El método de difusión en agar, siguiendo las normas originales de Kirby-Bauer y las actuales recomendaciones de eficacia, publicadas por el National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS)

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

,¹⁹ se utiliza para determinar los patrones de susceptibilidad de los microorganismos aislados a los siguientes β -lactámicos: ampicilina (AMP), carbenicilina (CB), ampicilina-sulbactam (SAM), cefalosporinas de primera generación (CF), cefamandol (MA), cefoxitina (FOX), cefotaxima (CTX), cefoperazpna (CFP), ceftriazona (CRO), ceftazidima (CAZ), imipenem (IMP) y aztreonam (AZT).

Las bacterias se clasifican como sensible, intermedia o resistente de acuerdo con los parámetros establecidos por la NCCLS.

Cepas control: Para el control de calidad de la prueba de susceptibilidad se utilizan las cepas de referencia *E. coli* **ATCC 25922** y *Pseudomonas aeruginosa* **ATCC 27853**.

Análisis estadístico: La significancia estadística ($p \leq 0.05$) de los resultados de la resistencia obtenida para los antibióticos β -lactámicos se determina mediante la aplicación de la prueba de Ji-cuadrado, utilizando el paquete estadístico Statistix para Windows.

RESULTADOS

La resistencia a los antibióticos β -lactámicos de las especies bacterianas en estudio: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *Acinetobacter sp.*, se presentan en las tablas 1-3.

Dentro del período evaluado, *E coli* y *K. pneumoniae* son los, patógenos más frecuentemente, aislados en infecciones adquiridas en la comunidad.

Durante este estudio, se observa el comportamiento característico de estas, dos enterobacterias frente a la ampicilina (AMP) y carbenicilina,(CB). Con la combinación ampicilina/sulbactam (SAM), *E. coli* experimenta un aumento progresivo de la resistencia hasta ubicarse en 35% para el bienio 1996-1997 (35%). Sin embargo, la misma combinación reduce la resistencia de *K. pneumoniae* a menos de 18%.

La susceptibilidad a las cefalosporinas varía de acuerdo al grupo. Así, la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de primera generación (CF), cefamandol (MA) y cefoxitiria (FOX) va en ascenso, hasta situarse en 26%, 11% y 6%,

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

respectivamente, para el bienio 1996-1997. Para *K. pneumoniae*, la frecuencia de resistencia a CF oscila alrededor de 10% entre los bienios 1992-1993 y 1994-1995; ascendiendo 14% para 1996-1997. Durante los seis años analizados, la resistencia a MA alcanza un 10% entre 1992-1993, desciende al 7% para 1994-1995, para finalmente situarse en 13% durante 1996-1997. Para FOX la resistencia es de 9% (1992-1993), desciende a 3% (1994-1995); para luego aumentar a 6% durante el último período revisado.

La sensibilidad de *E. coli* y *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima (CTX), cefoperazona (CFP), ceftriazona (CRO) y ceftazidima (CAZ), catalogadas como de amplio espectro, alcanza un 95%. Ambos microorganismos se muestran 100% sensibles a imipenem (IMP). La resistencia a aztreonam (AZT) se monitorea a partir de 1994-1995, período para el cual se observan valores de 2% y 6% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. Para el bienio 1996-1997, la resistencia de *E. coli* es de 4%, mientras que para *K. pneumoniae* es de 8% (tabla 1).



En la tabla 2 se muestra la evolución de la resistencia de *E. cloacae* y *P. mirabilis* a los β -lactámicos durante el período evaluado. Con relación a *E. cloacae*, la resistencia a AMP aumenta progresivamente alcanzando un 100% en el último bienio. Para CB se presentan porcentajes de resistencia de 41% (1992-1993), 32% (1994-1995) y 20% (1996-1997). Para CF y FOX la resistencia promedio es de 87% y 67%, respectivamente. Con respecto a MA la resistencia incrementa de 29% (1992-1993) a 32% (1994-1995), y luego disminuye hasta 5% (1996-1997).



E. cloacae presenta un comportamiento heterogéneo frente a las cefalosporinas de tercera generación. Para CRO y CAZ la resistencia aumenta de 0% a 6% y de 0% a 4%, respectivamente. Sin embargo, para CTX la resistencia asciende de 4% a 12% en los dos primeros bienios estudiados; para luego descender a 6% entre 1996-1997. De igual forma, la resistencia a CFP

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

desciende de 17% (1992-1993) a 2% (1996-1997). La sensibilidad promedio de *E. cloacae* a IMP y AZT es de 100% y 96% respectivamente.

P. mirabilis presenta una resistencia promedio de 27% para AMP, mientras que para CB la resistencia es de 14% (1992-1993), 12% (1994-1995) y 11% (1996-1997). Se observa una sensibilidad de 100% para IMP, AZT y cefalosporinas de amplio espectro; a excepción de CTX, β -lactámico para el cual se registra una resistencia de 7% entre 1996-1997. Los porcentajes de resistencia para FOX no superan el 6%; mientras que para MA la sensibilidad aumenta de 94% a 100%, durante los años en estudio.

El comportamiento de *Ps. aeruginosa* y *Acinetobacter sp.* frente a los β -lactámicos, se presenta en la tabla 3. Las cepas de *Ps. aeruginosa* analizadas en este trabajo, derivadas de pacientes no hospitalizados, presentan una notable variabilidad en sus patrones de susceptibilidad a los β -lactámicos estudiados. Bajos niveles de resistencia se observan para CAZ 3% (1994-1995) y 1% (1996-1997). La resistencia a CFP desciende de 13% (1992-1993) a 1% (1996-1997). Mientras que para CRO el porcentaje de resistencia aumenta de 35% a 60%. La resistencia promedio para CTX y CB es de 47% y 28%, respectivamente. Para AZT la resistencia aumenta de 4% a 11%. Sólo dos cepas en el año 1997 desarrollan resistencia a IMP.

Altos niveles de resistencia se observan para los miembros del género *Acinetobacter*, microorganismos que han emergido en las últimas décadas como patógenos oportunistas, principalmente a nivel hospitalario, donde los aislamientos se caracterizan por ser resistentes a una amplia variedad de antimicrobianos. Como se aprecia en la tabla 3, las cepas aisladas de pacientes ambulatorios también muestran una resistencia múltiple a los antibióticos β -lactámicos. Es importante destacar que la resistencia a IMP se evidencia entre 1994-1995 (12%), para luego descender a 3% (1996-1997). Porcentajes de resistencia de 0% (1992-1993), 38% (1994-1995) y 45% (1996-1997) se obtienen para AZT.

En las tablas 1 -3 se indican los valores de la probabilidad (p) en cada caso. La evolución de la resistencia a los β -lactámicos se considera estadísticamente significativa cuando $p \leq 0.05$.



FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

DISCUSIÓN

Los antibióticos β -lactámicos, principalmente los de amplio espectro, son considerados como muy efectivos contra bacilos Gram-negativo, fundamentalmente debido a su estabilidad en presencia de β -lactamasas bacterianas. Sin embargo, la emergencia de resistencia asociada a fallas en el tratamiento, complica la quimioterapia de infecciones causadas por microorganismos portadores de β -lactamasas inducidas de origen cromosomal o codificadas por plásmidos. Los mecanismos de inactivación de estas enzimas provocan la hidrólisis suave de las drogas β -lactámicas o disminuyen la capacidad de penetración de las mismas a través de la membrana externa de las bacterias Gram-negativa.[4,11,20](#)

La evaluación de la actividad de un grupo de agentes β -lactámicos frente a cuatro miembros de la familia *Enterobacteriaceae* aislados en este estudio: *E.coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *P. mirabilis*, refleja un incremento significativo de la resistencia bacteriana para AMP, CB, S AM y CF; mientras que para cefalosporinas de tercera generación, AZT e IMP se mantienen altos niveles de sensibilidad.

Al analizar los patrones de susceptibilidad para cada agente β -lactámico en particular, se observa que la resistencia de *P. mirabilis* a AMP, aunque alta, alrededor de 27%, no experimenta cambios significativos entre los años 1992-1997. No así el resto de las enterobacterias, para las cuales la resistencia incrementa significativamente, hasta alcanzar entre 1996-1997 valores de 59% para *E. coli* y de 100% para *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.

Estos resultados coinciden con los reportados por Carmona y cols.,[5](#) quienes al analizar la resistencia bacteriana en hospitales venezolanos señalan que la mitad de las cepas de *E. coli* son resistentes a AMP, solo 10% de los aislamientos de *K. pneumoniae* son sensibles; mientras que 87% de las especies de *E. cloacae* son resistentes a este antimicrobiano. Para *P. mirabilis*, los mismos autores comunican un 28% de resistencia a AMP.

Otras investigaciones realizadas en hospitales nacionales por Galindo y cols.[12](#) y Reyes y cols.,[24](#) afirman que la resistencia de las enterobacterias a AMP es alta y oscila entre 28-92%. Estudios a nivel internacional, publicados por Zurita y cols.,[33](#) Cooksey y cols.[8](#) y Pérez y cols.,[21](#) confirman los elevados niveles de

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

resistencia a esta droga β -lactámica, al reportar para los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* porcentajes de resistencia entre 42% - 96%.

La amplia y rápida propagación de resistencia mediada por β -lactamasas producidas por los organismos blanco, particularmente causada por β -lactamasas plasmídicas, fue compensada en las últimas décadas por el desarrollo de nuevos compuestos antibacterianos, tales como cefalosporinas de amplio espectro e inhibidores de β -lactamasas.² El progreso de la resistencia que se desprende de los resultados de diversas investigaciones refleja que la eficiente capacidad de producción y propagación de nuevas β -lactamasas entre patógenos bacterianos, está limitando el valor terapéutico de éstas drogas.

En este estudio, se evalúa la capacidad antibacteriana de la combinación de SAM contra *E. coli* y *K. pneumoniae*. La resistencia de *E. coli* a SAM experimenta un cambio sustancial durante el período investigado; de tal modo que para 1992-1993 es de 13%, aumenta a 21% entre 1994-1995 y, finalmente, se sitúa en 35% para el bienio 1996-1997. Estos resultados son comparables con los señalados por Rossi y cols.,²⁸ a quienes en una investigación realizada en Argentina, entre los años 1994-1995, observan una resistencia de 30%, Además, Pérez y cols.,²¹ al caracterizar la resistencia de cepas de *E. coli* a asociaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, informan un 45% de resistencia a SAM. Otros autores^{5,26} señalan una resistencia ligeramente menor que oscila entre 17%-19%. Zurita y cols.¹² reportan una resistencia a SAM considerablemente más baja (8%). Este último nivel de resistencia coincide con lo reportado a nivel regional por Castellano, M.⁷

Diversas publicaciones, tanto en el ámbito nacional como internacional, coinciden en señalar una alta resistencia de *K. pneumoniae* a SAM. Los reportes de estas investigaciones indican niveles, que varían entre 27%-61%.^{5,7,33} Sin embargo, los resultados de este estudio arrojan una elevada sensibilidad de este microorganismo a la combinación SAM.

La aparición de resistencia a cefalosporinas entre bacterias Gran-negativa es muy compleja y está directamente relacionada con la exposición a estos agentes. Las enterobacterias en esta investigación muestran un patrón de susceptibilidad a cefalosporinas que varía de acuerdo con la generación implicada y la especie microbiana involucrada. La resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a los agentes de primera generación progresa durante los años

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

monitoreados, hasta situarse en 26% para *E. coli* y 14% para *K. pneumoniae* en el bienio 1996-1997. Las drogas de segunda generación se mantienen relativamente efectivas contra ambos microorganismos y no superan el 14% de resistencia. Para cefalosporinas de tercera generación la sensibilidad de ambas especies alcanza un 95%.

El análisis de los resultados comunicados por diversos autores,^{8-26,28} coinciden en indicar una resistencia moderada (15%-25%) de *E. coli* a cefalosporinas de primera generación. Un amplio rango de cepas sensibles se reportan para las drogas de tercera generación; así, Rossi y cols.,²⁸ Carmona y cols.,⁶ Reyes y cols.,²⁶ Cooksey y cols.,⁸ Sirrot y cols.³ y Thomsherry y cols.,³¹ observan porcentajes de sensibilidad entre 90%-100%. Sin embargo, Bacci y cols.,¹ en un estudio realizado en nueve hospitales de la ciudad de Caracas presentan una resistencia de *E. coli* a drogas β -lactámicas de amplio espectro que oscila entre 67%-87%.

El comportamiento de *K. pneumoniae* frente a las cefalosporinas de tercera generación, reportado por diversos autores,^{1,6,10,28} arroja niveles de resistencia que varían de 15% a 57%, considerablemente superiores a los obtenidos en este estudio. Es necesario señalar que estas investigaciones corresponden a pacientes hospitalizados, donde con frecuencia se recuperan cepas de *K. pneumoniae* que producen β -lactamasas de amplio espectro, las cuales confieren resistencia a agentes de tercera generación como CAZ. Estas cepas exhiben una sensibilidad disminuida a AZT y virtualmente a todos los β -lactámicos y a combinaciones con inhibidores de β -lactamasas.¹³

Las cepas de *E. cloacae* recuperadas son uniformemente resistentes a FOX y CF. Estos resultados concuerdan con los reportes de otros autores,^{24,25} quienes al evaluar la actividad de estos agentes antimicrobianos contra diferentes especies de Enterobacter, indican que *E. cloacae* es resistente a estas drogas β -lactámicas.

A diferencia de los agentes catalogados como de primera generación, las cepas de *E. cloacae* demuestran una alta sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, reportes publicados a nivel nacional e internacional,^{1,6,22,26,31} señalan que los niveles de resistencia a cefalosporinas de amplio espectro son muy variables y oscilan entre 22% - 57%. El desarrollo de resistencia de *E. cloacae* a nuevas cefalosporinas ha sido principalmente

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

atribuida a la desrepresión de β -lactamasas constitutivas.^{25,29} Más recientemente, cepas de *E. cloacae* productoras de β -lactamasas de amplio espectro codificadas por plásmidos, se han recuperado de especímenes clínicos en Francia, Estados Unidos e Inglaterra, estas β -lactamasas plasmídicas confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación y AZT.²⁹

En esta investigación, *P. mirabilis* es el microorganismo más sensible a cefalosporinas. Para los agentes de primera generación la resistencia es de 14%, en el último bienio analizado; mientras que para las drogas de segunda y tercera generación no excede el 7%. Estos resultados son comparables con los obtenidos por Pineda y cols.,²² quienes al analizar cepas hospitalarias reportan un 13% para cefalosporinas de primera generación; para los agentes de segunda y tercera generación la sensibilidad alcanza un valor cercano al 90%. Además, otra publicación nacional⁶ indica una resistencia a drogas de amplio espectro que oscila entre 4% - 8%.

En base a los resultados obtenidos, IMP es el antibiótico β -lactámico para el cual se observa la mayor sensibilidad (100%) entre las enterobacterias aisladas. Diversos autores, Sirrot y cols.,²⁸ Thousherry y cols.,³¹ Castellano, M.,⁷ Lee y cols.,¹⁷ Rossi y cols. y Jones y cols.,¹⁵ corroboran este hallazgo al reportar una resistencia que varía entre 0% - 4%.

AZT es un β -lactámico monocíclico con una apreciable actividad antibacteriana contra organismos aeróbicos Gram-negativo. Los aislamientos de los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* son altamente sensibles a este monobactámico. Así, *P. mirabilis* es 100% sensible; mientras que *E. coli*, *E. cloacae* y *K. pneumoniae* presentan resistencia que no supera el 8%.

Además de las enterobacterias anteriormente mencionadas, la actividad de las drogas β -lactámicas también se examina para *Ps. aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, dos microorganismos generalmente involucrados como agentes causales de infecciones -adquiridas mediante el contacto con cepas ambientales o por transmisión nosocomial.

El impredecible patrón de susceptibilidad de estas bacterias se refleja en el amplio rango de resistencia reportado en la literatura.^{6,7} Esta variabilidad también se manifiesta en este estudio. La mayor diversidad en los valores reportados para *Ps. aeruginosa* se presenta para las cefalosporinas de tercera generación, evidenciándose una baja resistencia durante el período 1996-1997

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

para CAZ (< 1%) y CFP (1%), mientras que para CRO la resistencia es de 60%. Diversos autores^{3,6,7,27} reportan valores de resistencia entre 0%- 75%, 5%-10% y 1%-92% para CAZ, CFP y CRO, respectivamente. Para IMP, las cepas de *Ps. aeruginosa* se muestran altamente sensibles.

El análisis de los resultados obtenidos para *Acinetobacter sp.* indica un patrón de resistencia múltiple que ha sido subsecuentemente reportado. La resistencia observada en este estudio y los reportes de otros autores,^{14,16} señalan al IMP como una opción dentro de los β -lactámicos contra especies de *Acinetobacter*. Sin embargo, esta investigación refleja un aumento significativo de la resistencia a este antimicrobiano. Además, en estudios realizados en pacientes hospitalizados, Roconi y cols.²⁷ y Castellano, M.⁷ indican porcentajes de resistencia de 11 % y 25%, respectivamente. Estos resultados reflejan que a pesar de que IMP constituye una buena alternativa quimioterapéutica se está presentando una resistencia que debe ser considerada en el momento de tomar decisiones terapéuticas.

CONCLUSIONES

- Los resultados indican que las cefalosporinas de amplio espectro poseen una elevada potencia in vitro contra las enterobacterias aisladas en este estudio.
- Imipenem es el antibiótico β -lactámico con mayor actividad frente a los bacilos Gramnegativo aislados.
- Se observa una gran variabilidad en los porcentajes de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación entre las especies de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Las especies de *Acinetobacter* muestran un patrón de resistencia múltiple a los antibióticos β -lactámicos ensayados.
- La resistencia de las bacterias Gramnegativa a los antibióticos β -lactámicos aumenta constantemente, y sólo a través de un uso racional de estas drogas es posible conservar su utilidad en la quimioterapia de infecciones bacterianas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

1. BACCI, S.; CONTRERAS, C; GONZÁLEZ, M.; TORTOLEDO, R; FEBLES, A.; PARÍAS, E.; OALINDO, D.; MERENTES, A.; PINTO, M.; GÓMEZ, M. y MEJÍA, F. Estudio multicéntrico de sensibilidad in vino a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología**. 238,5 al 9 de noviembre, 1996, Caracas, Venezuela.
2. BAQUERO, M.; CANTON, R.; ALOS, I.; BAQUERO, F. Characterization of a new TEM-type β -lactamase resistant to clavulanate, sulbactam and tazobactam in clinical isolate of *Escherichia coli*. **Antimicrob. Agents Chemother.** 1993; 37: 2059-2063.
3. BURWEN, D.; BANERJEE, S. GAYNES, R. and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Ceftazidime resistance among selected nosocomial Gramnegative bacilli in the United States. **J. Infect Diseases** 1994; 170: 1622-1625.
4. BUSH, K.; JACOBY, G.; and MEDEIROS, A. A fundamental classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrob. Agents Chemother.** 1995; 39: 1211-1233.
5. CARMONA, O.; GUZMÁN, M. y Grupo venezolano de la resistencia a los antimicrobianos en Venezuela. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela. Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1994; 14: 15-25.
6. CARMONA, O.; GUZMÁN, M.; ANDRADE, R.; LANDAETE, J; MARTÍN, G. y Grupo venezolano de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (GVRB). Resistencia de bacilos Gramnegativo a cefalosporinas de tercera generación en hospitales de Venezuela. 1994. Cátedra de Microbiología de la Escuela de Medicina Vargas, UCV. Venezuela. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología**. 227, 5 al 9 de noviembre, 1996 - Caracas, Venezuela.
7. CASTELLANO, M. Concentración inhibitoria mínima de doce β -lactámicos por el método de E-test en patógenos nosocomiales. Trabajo de ascenso. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. 1997. Maracaibo, Venezuela.
8. COOKSEY, R.; SWENSON, J.; CLARK, N.; CAY, E. y THORNSBERRY, C. Patterns and mechanisms of *Escherichia coli* from hospitals in the United States. **Antimicrob. Agents Chemother.** 1990; 34: 739-745.
9. CHAMBERS, H. y NEU, H. Otros antibióticos β -lactámicos: en Mandell, Douglas y Bennett (eds.). Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica. 4a edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 1997.

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

10. ECHEVERRÍA, J.; DUBOIS, R.; NAVAS, A.; PIMENTEL, C.; PONCE, O.; REYES, E. y NAVAS, B. Patrón de sensibilidad a los anti microbianos de bacterias aisladas en hemocultivos. Hospital Central de Maracay. Enero 1995-Enero 1996. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología**. 179, 5 al 9 de noviembre, 1996 - Caracas, Venezuela.
11. FUNG-TOMC, J., DOUGHERTY, T.; DEORIO, E; SIMICH, V. y KESSLER, R. Activity of cefepime against cephtazidime and cephotaxime resistant Gram negative bacteria and its relationship to β -lactamase levels. **Antimicrob. Agents Chemother.** 1989; 33: 498-502.
12. GALINDO, D.; MEDINA, G.; RIVAS, M.; LAYA, M.; CARÍAS, M.; CEBALLOS, E.; CASTELLANOS, A. y CARMONA, O. Resistencia bacteriana a los anti microbianos en el Hospital de Niños "J.M. de los Ríos". 1996. Servicio de Microbiología del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" y las cátedras de Microbiología y Pediatría. Escuela Vargas, UCV. **XVI Congreso Venezolano de Microbiología**. 180,5 al 9 de noviembre. 1996 - Caracas, Venezuela.
13. GAZOULI, M.; KUFMANN, M.; TZELEPI, E.; DIMOPOULOU, H.; PANIARA, O. y TZOUVELKIS, L. Study of an outbreak of cephotoxin resistant *Klebsiella pneumoniae* in a General hospital. **J. Clin. Microbiol.** 1997; 35: 508-510.
14. JOLY-GUILLOU, M.; SALGADO, E; ARLET, G.; BEBEAR, C.; DIDER, J.; ETIENNE, J., MONTEIL, H. ROUSELL, M. y TANDE, D. Comparative in-vitro activity of β -lactams (BL) and β -lactamase inhibitors (BLI) against *Acinetobacter* (Ab) isolated from nine hospitals: Afrench multicenter study. **36th ICAAC. ASM.** 1996, New Orleans, Louisiana.
15. JONES, R.; PFALLER, M.; DOERN, G.; ERWIN, M. y HOLLIS, R. Antimicrobial activity and spectrum investigation in eight broad spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cephepime study group. **Diagn. Microbial Infect Dis.** 1997;30:215-288.
16. IONES, R.; SALAZAR, J.; PFALLER, M. and DOERN, G. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad spectrum beta-lactams in Colombia, using the E-test method. The Colombian Antimicrobial resistance study group. **Diagn. Microbial Infect. Dis.** 1997; 29; 265-272.
17. LEE, E.; NICOLÁS, M.; KTTZIS, M.; PIALOUX, G.; COLLATZ, E. and GUTMANN, L. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high level resistance to Imipenem, **Antimicrob.**

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

Agents Chemother. 1991; 35: 1093-1098.

18. MANDELL, G. and PETRI, W. Antimicrobial agents. Penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In Goodman & Gilman (Eds).

The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth edition - McGraw-Hill. International Edition. USA. 1996. 1073-1101.

19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Estándar interpretativo del diámetro de la zona y correlaciones aproximadas con la concentración inhibitoria mínima (CIM). NCCLS. 1995. 15; 14.

20. PAYNE, D.; CRAMP, R.; WINSTANLEY, J and KNOWLES, D. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam against clinically important β -lactamases, **Antimicrob. Agents Chemother.** 1994; 38: 767-772.

21. PÉREZ, M.; POUS, C.; ROMERA, G.; PANISELLO, J.; JARDI, A. y ZARAZOGA, J. Caracterización de la resistencia de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas en *Escherichia coli*. Influencia del tipo y nivel de producción de betalactamasas. **Enfem. Infecc. Microbiol. Clin.** 1997; 15:477-481.

22. PINEDA, M.; BONILLA, X. y VARGAS, J. Boletín sobre etiología y resistencia bacteriana. **Centro de Referencia Bacteriológica. Hospital Universitario de Maracaibo.** 1997. Maracaibo, Venezuela.

23. PITÓN, J.; SANDERS, C. and SANDERS, W. Ir. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram-negative bacilli. **Am. J. Med.** 1997; 103: 51-59.

24. PITOUT, J.; MOLAND, E.; SANDERS, C.; THOMSON, K.; and FITZSIMMONS. β -lactamases and detection of β -lactam resistance in *Enterobacter sp.* **Antimicrob. Agents Chemother.** 1997; 41: 35-39.

25. QUINN, J.; MIYASHIRO, D.; SAHN, D.; FLAMM, R. and BUSH, K. Novel plasmid mediated β -lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob. Agents Chemother.** 1989; 34:1451-1456.

26. REYES, E.; DUBOIS, R.; ECHEVARRÍA, J.; NAVAS, A.; PIMENTEL, C.; PONCE, O.; y NAVAS, B. Resistencia bacteriana en cepas aisladas de urocultivos. Escuela de Medicina JM V-UCV. Hospital Central de Maracay. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología.** 245, 5 al 9 de noviembre, 1996 - Caracas, Venezuela.

27. ROCONI, M. y MERINO, L. Resistencia de *Acinetobacter baumannii* a doce

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECO

antibióticos de uso frecuente. Instituto de Medicina Regional - U.N.N.E. - Resistencia. Provincia de Chaco, Argentina. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología**. 175, 5 al 9 de noviembre, 1996 - Caracas, Venezuela.

28. ROSSI, A.; TOKUMOTO, M.; CORSO, A.; SOLOAGA, R.; GALAS, M.; OURIEN, T y grupo colaborativo programa WHONET. Actividad de antimicrobianos betaladámicos (BL), aminoglucósidos (AG) y fluoroquinolonas (FQ) frente a bacilos Gram-negativo en Argentina (1994-1995). Instituto de Microbiología "C. Malbrán". Argentina. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología**. 210, 5 al 9 de noviembre, 1996-Caracas, Venezuela.

29. SIROT, D. Extended spectrum β -lactamases. J. Antimicrob. Chemother. 1995; 36 (Suppl A): 19-34.

30. SIROT, D.; GOLDSTEIN, R.; SOUSSY, C.; COURTIEU, A.; HUSSON, M.; LEMOZY, I.; MEYRAN, M.; MOREL, C.; PÉREZ, R.; QUENTIN, C; REVERDY, M.; SCHEFTEL, J.; ROSEMBAUM, M. and REZVANI, Y. Resistance to cefotaxime and seven other β -lactams in members of the family Enterobacteriaceae: A three year survey in France. **Antimicrob. Agents Chemother**. 1992; 36: 1677-1681.

31. THORNSBERRY, C. and CHEUNG, Y. Comparative study of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the United States, measured by two methods. The American Journal of Medicine. 1996; 100 (Suppl 6A): 26S-38S.

32. TOMASZ, A. Penicillin binding proteins and the mechanism of action of β -lactam antibiotics. **Rev. Infect. Dis**. 1983; 8(Suppl 3): 260-278.

33. ZURITA, J.; VASCONE, R.; JIMÉNEZ, R.; BRITO, W.; VELA, E.; ARRIGA, W. y SALAZAR, R. Resistencia bacteriana: situación en el Ecuador. Hospital Basca Ortiz. **XIII Congreso Venezolano de Microbiología**. 188, 5 al 9 de noviembre, 1996-Caracas, Venezuela.