

Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela

Andreina L. Gómez-Gamboa¹, Thanya L. Maurera-Ramírez²,
Disney M. Rosales-Borjas¹

¹Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Guanare, Portuguesa;
²Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Mérida, Venezuela

Recibido Septiembre 15, 2007. Aceptado Noviembre 9, 2007

RESISTANCE MECHANISMS TO ANTIMICROBIAL DRUGS
IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DR MIGUEL ORAÁ
AT GUANARE, ESTADO PORTUGUESA, VENEZUELA

Resumen

Cada día es más frecuente la aparición de diversos mecanismos de resistencia bacteriana, principalmente en cepas patógenas e inclusive en oportunistas, lo que ha provocado una serie de consecuencias importantes con relación a las tasas de morbilidad y mortalidad, así como también ha contribuido a incrementar las pérdidas humanas y económicas. La diseminación de estos mecanismos de resistencia cada vez aumenta, y en la mayoría de los casos no se ha dado la importancia que se merece el tema, ya que seguimos obviando el grave problema que se afronta. Es por ello que es de vital trascendencia que el laboratorio bacteriológico pueda reconocer, descubrir y emitir una lectura interpretada del antibiograma para prevenir y curar las infecciones por microorganismos resistentes. Esta revisión, realizada durante Abril 2006 y Abril 2007, tiene como objetivo principal determinar la incidencia de fenotipos de resistencia bacteriana en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Dr. Miguel Oraá de Guanare, Edo. Portuguesa. Se analizaron 1630 muestras de las cuales 193 (11.8%) presentaron fenotipos de resistencia; el 58% correspondieron a β -lactamasa AmpC inducible, la mayoría de ellos presentes en *Pseudomonas aeruginosa*. El siguiente fenotipo observado con mayor frecuencia fue BLEE o β -lactamasa de espectro expandido (19.2%), asociado mayoritariamente a *Escherichia coli*. La identificación de estos fenotipos es fundamental en el laboratorio, ya que el tipo de reporte y la conducta a seguir por el clínico ante la presencia de cada uno de ellos, es diferente en cada caso.

PALABRAS CLAVE: Fenotipo bacteriano, resistencia a antibióticos, resistencia bacteriana, antibiograma

Abstract

*Bacterial resistance mechanisms to drugs develop every day, particularly in pathogenic strains although they can also appear in opportunistic strains. This property provokes a series of important consequences in relation to the morbidity and mortality rates, and also contributes to increase the human and economical loses. The spreading of these resistant bacteria increases constantly every day and in the majority of cases with no interest whatsoever in this problem. For this reason, it is of most importance that the bacteriological laboratories can identify and report an appropriate interpretative reading of the antibiograms. This could favour the prevention and treatment of infections by resistant germs. The retrospective review here reported, performed in the Microbiology Laboratory of the Dr. Miguel Oraá University Hospital at Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela, during April 2006 through April 2007, has as main objective to determine the incidence of resistant bacterial phenotypes in the population attending this hospital. During this period, we analyzed 1630 samples from which 193 bacterial isolates showed resistant phenotypes. Among these, 58% were of the inducible AmpC type, most of them present in *Pseudomonas aeruginosa*, followed by the expanded β -lactamase spectrum (19.2%) associated mainly with *Escherichia coli*. The bacterial phenotype identification is essential in a microbiology laboratory, since it allows the physician to follow the appropriate treatment, which many times differs in individual cases.*

KEY WORDS: Bacterial phenotype, antibiotic resistance, bacterial resistance, antibiogram

Introducción

El advenimiento de los antibióticos en la primera mitad del siglo pasado tuvo un gran impacto en las expectativas de vida y muerte. En la década de los 30's la proporción de muerte por sepsis después del nacimiento era elevada; en países desarrollados era de más de 100 casos por cada 100.000 nacidos vivos, a pesar de las medidas de higiene rigurosas. Años más tarde, después del arribo de las sulfonamidas y posteriormente de la penicilina, esta proporción disminuyó dramáticamente, hasta desaparecer (1, 2). En la segunda mitad del siglo pasado nuevos antibióticos fueron descubiertos. Al inicio, la resistencia a estos medicamentos era inexistente. Sin embargo, con el tiempo la resistencia bacteriana a los antibióticos ha aumentado de forma alarmante. No es difícil considerar que al menos una persona recibe por año una prescripción de antibióticos para resolver algún problema infeccioso. La relación entre el desarrollo de esta resistencia y la amplia distribución en el uso de antibióticos no ofrece dudas, y aunque en algunos casos su utilización es indispensable, también sabemos que en un gran número de estos es innecesaria, incontrolable y administrada a dosis inadecuadas (3).

Los antibióticos eliminan bacterias susceptibles, pero los organismos resistentes sobreviven y además de complicar el padecimiento, pueden infectar a otros individuos. Las bacterias desarrollan resistencia por mutación o transferencia genética. Las primeras son espontáneas, por cambios genéticos que surgen al azar y pueden resultar en el desarrollo de diferentes características bacterianas, las cuales pueden dar lugar a que una determinada cepa desarrolle resistencia a tales medicamentos. Pero también pueden ser provocadas por el mal uso de los antibióticos o por la utilización excesiva de los mismos, lo cual ejerce una presión selectiva. La transferencia de genes entre bacterias, es la forma primaria de adquirir resistencia a antibióticos y se puede llevar a cabo por conjugación (plásmidos), transposición (transposones), transducción (bacteriófagos), o transformación (incorporación de fragmentos de ADN de bacteria resistente a un antibiótico, por otra bacteria). Una bacteria que posee o adquiere genes de resistencia de otra bacteria se protege a si misma de la acción del antibiótico a través de la inactivación del

antimicrobiano por la producción de enzimas, por cambios en el sitio blanco, por bombas de expulsión activa, haciéndose impermeable al antibiótico o por combinación de varios de éstos mecanismos. Además, tenemos que considerar que los antibióticos no están diseñados para matar solamente a la bacteria patógena, sino que también aniquilan cualquier bacteria con la cual se pongan en contacto, de tal forma que, cada vez que se administra un antibiótico la flora normal también se expone a ser eliminada. (4, 5).

El estudio de la sensibilidad de los microorganismos constituye una actividad importante en los laboratorios de microbiología clínica. Este proceso conocido como antibiograma, tiene una gran repercusión clínica ya que condiciona y guía la elección del tratamiento antimicrobiano ante un proceso de naturaleza infecciosa. La información que se genera se traduce en categorías clínicas, es decir: sensible, intermedio o resistente, que predicen la eficacia clínica en la elección de un antimicrobiano siguiendo criterios establecidos por comités de especialistas (6). La proporción de infecciones nosocomiales que son causada por bacterias resistentes a las dosis inhibitorias mínimas (MIC) de antibiótico, es un buen indicador del cumplimiento de las medidas de control de prevención y política de antibióticos. Se utiliza también para optimizar el tratamiento empírico que es administrado por los clínicos.

La resistencia a los antibióticos ha aumentado en las bacterias de trascendencia clínica por lo que es de suma importancia mejorar los sistemas de diagnóstico para determinar lo más rápido posible los mecanismos de resistencia y así enfocar adecuadamente la terapia (5). En el laboratorio se puede estudiar la expresión in vitro de los mecanismos de resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, es decir, los fenotipos de resistencia bacteriana. La resistencia bacteriana nos indica la susceptibilidad disminuida o nula de una cepa bacteriana a un antibiótico. Este estudio tiene como objetivo principal reportar la frecuencia de los mecanismos de resistencia bacteriana en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá (HUMO) de Guanare, Edo. Portuguesa, mediante la revisión de los registros del Laboratorio de Bacteriología en el período comprendido entre Abril 2006-Abril 2007.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se analizaron los resultados de los cultivos y antibiogramas realizados en el Laboratorio de Bacteriología del HUMO entre Abril del 2006 y Abril del 2007. Se tomaron en consideración los antibiogramas de los siguientes microorganismos o grupos de ellos: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. La identificación y determinación del perfil de susceptibilidad a los diferentes antimicrobianos se realizó mediante técnicas estandarizadas (7-9).

La especificación y caracterización de los diversos mecanismos de resistencia bacteriana, se llevo a cabo por la interpretación de la susceptibilidad a los antibióticos basado en una combinación del tamaño de las zonas de inhibición y su morfología, en la proximidad de un agente inductor o un agente inhibidor de las diferentes enzimas. Los mecanismos de resistencia investigados y los antibióticos usados para su detección en los bacilos Gram negativos fueron los siguientes: (i) β -lactamasas de espectro expandido (BLEE): la detección de las BLEE se realizó colocando un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (10/10 μ g) y a ambos lados de éste, discos de ceftazidima (30 μ g) y cefotaxima (30 μ g) sobre una placa de agar Mueller Hinton previamente inoculado con el microorganismo problema. La ampliación de los halos de inhibición de las cefalosporinas de 3ra generación en la proximidad del disco de amoxicilina/ácido clavulánico indicó la presencia de BLEE; (ii) producción de β -lactamasas de tipo AmpC con expresión inducible: su detección se realizó mediante la colocación de un disco de ceftazidima (30 μ g) a una distancia de 1,5 ó 2 cm del disco de imipenem (10 μ g). El achatamiento del halo de inhibición de la ceftazidima en la proximidad del disco de imipenem indicó la producción de la enzima, y (iii) producción de β -lactamasas de tipo AmpC con expresión desreprimida: este mecanismo se evidenció mediante la resistencia a todas las penicilinas, cefalosporinas de 1ra, 2da y 3ra generación y sensibilidad a las de 4ta generación y sin evidencia de producción de BLEE (7-9).

Los mecanismos de resistencia evaluados en los cocos Gram positivos fueron los siguientes:

(i) producción de proteínas ligadoras de penicilina con baja afinidad por los β -lactámicos (PBP2a): se determinó mediante la resistencia a los discos de oxacilina (1 μ g) y a la cefoxitina (30 μ g) (7-9), y (ii) producción de metilasas : se evidenció mediante la colocación de un disco de clindamicina (2 μ g) a 2,5 cm del disco de eritromicina (5 μ g) (prueba D). La producción de un achatamiento en el halo de inhibición de la clindamicina en la proximidad del disco de eritromicina, conjuntamente con la ausencia de halo de inhibición en este último antibiótico, indicó la producción inducible de metilasas. La resistencia a ambos antibióticos simultáneamente (sin halos de inhibición) indicó la producción constitutiva de metilasas (10).

Resultados

De las 1630 muestras analizadas y de acuerdo al patrón de susceptibilidad a los antibióticos, se identificaron 193 aislados (11.8%) con un fenotipo resistente. Es interesante observar que la mayoría de los fenotipos resistentes en bacterias Gram negativas se aislaron de muestras provenientes de: Consulta Externa (37.8%), Cirugía (11.4%), Unidad de Cuidados Intensivos (10.9), y Emergencia de Adultos (9.8%). En estos servicios el fenotipo predominante fue el de AmpC inducible, que también lo fue en todas las muestras examinadas (Tabla 1).

En relación a los cocos Gram positivos, específicamente, *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos con fenotipos resistentes, predominaron en muestras procedentes de Consulta Externa. El porcentaje de fenotipos MRSA fue de 10.9%, mientras que el MLSB fue de solo 4.1%. El fenotipo MRSA predominó en Neonatología, Cirugía y Consulta Externa, mientras que el fenotipo MLS_B sobresalió en Consulta Externa y aisladamente en Cirugía, Emergencia de Adultos y Pediátrica (Tabla 2).

Con respecto a los fenotipos sobresalientes en las diferentes bacterias aisladas, se encontró como ya mencionamos, que la β -lactamasa AmpC inducible (Fig. 1) fue la más frecuente (112 aislados), debido a que el germen más aislado fue *P. aeruginosa* (52.8%). Le siguieron: BLEE (37 aislados) (Fig. 2), preponderando en *E. coli* (12,4%). Se identificó también el fenotipo β -lactamasa AmpC desreprimido en 15 muestras, particularmente en *E. coli* (3.1%) y *K. pneumoniae*

Tabla 1. Determinación y caracterización de los mecanismos de resistencia en bacilos Gram negativos.

FENOTIPOS*	SERVICIOS**										Total	%
	CE	EA	E. Ped	Neo	Med	UCI	Cgía	UCC	UIO	E. Obst		
BLEE	13	8	3	1	1	5	2	0	4	0	37	19.2
AmpC Inducible	56	9	9	1	4	14	18	1	0	0	112	58
AmpC desreprimido	4	2	1	1	1	2	2	0	0	2	15	7.8
Total	73	19	13	3	6	21	22	1	4	2	164	85
%	37.8	9.8	6.7	1.5	3.1	10.9	11.4	0.5	2.1	1.0	85	

*BLEE, β -lactamasas de espectro extendido

**CE, Consulta Externa; EA, Emergencia de Adultos; E. Ped, Emergencia Pediátrica; Neo, Neonatología; Med, Medicina; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; Cgía, Cirugía; UCC, Unidad de Cuidados Coronarios; UIO, Unidad Integral de Oncología; E. Obst, Emergencia Obstétrica.

Tabla 2. Determinación y caracterización de los mecanismos de resistencia en *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos.

FENOTIPOS*	SERVICIOS**										Total	%
	CE	EA	E. Ped	Neo	Med	UCI	Cgía	UCC	UIO	E. Obst		
MRSA	4	2	3	5	1	1	4	0	0	1	21	10.9
MLS _B	5	1	1	0	0	0	1	0	0	0	8	4.1
Total	9	3	4	5	1	1	5	0	0	1	29	15.0
%	4.7	1.5	2.1	2.6	0.5	0.5	2.6	0	0	0.5		15.0

*MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; MLS_B, macrólido-lincosamida-estreptograminas del tipo B.

** ver Abreviaturas en Tabla 1.

(2.6%) (Tabla 3).

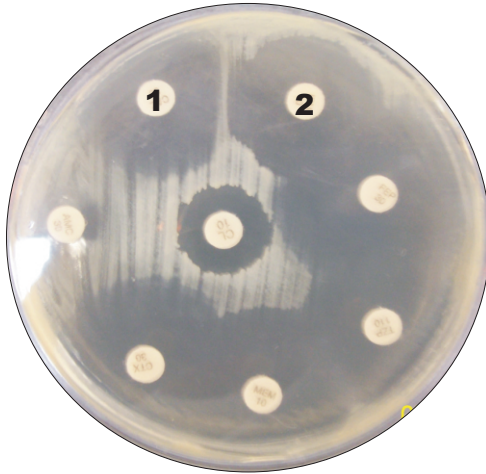


Figura 1. β -lactamasa de tipo inducible (AmpC). Se observa un achatamiento del halo de inhibición de la ceftazidima (1), en la cercanía del disco de imipenem (2). En la placa se puede observar la sensibilidad variable y la resistencia de la enterobacteria.



Figura 2. β -lactamasa de espectro expandido (BLEE). La determinación de las BLEE se realiza colocando un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (1) y a ambos lados de éste, discos de ceftazidima (2) y cefotaxima (3) sobre una placa de agar Muller Hinton previamente inoculado con el microorganismo en estudio. La presencia de BLEE se manifiesta por la ampliación de los halos de inhibición de las cefalosporinas de 3ra generación en la proximidad del disco de amoxicilina/ácido clavulánico.

Por otra parte, en 29 aislados de cocos Gram positivo se identificaron 17 cepas de *S. aureus* (8.8%) y 12 de estafilococo coagulasa negativo (6.2%), ambos con fenotipos de resistencia. El fenotipo MRSA se identificó en 10 de *S. aureus* (5.2%) y 11 de estafilococo coagulasa negativo (5.7%). Además, se determinó también el fenotipo MLS_B, en 7 aislados de *S. aureus* (3.6%) y en uno con estafilococo coagulasa negativo (0.51%) (Tabla 4).

Discusión

En este reporte se informa sobre la identificación de fenotipos bacterianos que son responsables de la resistencia a los antibióticos y cuyo reconocimiento es fundamental en un laboratorio de microbiología hospitalario. Su reporte permite la detección precoz de cepas resistentes y permite al médico involucrado el seleccionar la conducta a seguir ante la presencia de cada uno de ellos. El estudio realizado por difusión en agar, mediante la técnica de la sinergia o antagonismo del doble disco, permitió identificar 193 aislados con 5 fenotipos bien definidos: AmpC inducible (58%), BLEE (19.2%), MRSA (10.9%), AmpC desreprimido (7.8%) y MLS_B (4.1%).

La infección con *P. aeruginosa* es una causa principal de infecciones nosocomiales. En el HUMO el aislamiento de este microorganismo con fenotipo AmpC inducible en las muestras examinadas fue relevante (102/193). Las infecciones causadas por estos microorganismos son difíciles de tratar debido a la limitación en la selección de agentes antimicrobianos efectivos (11). Esta bacteria posee una resistencia inherente importante, ocasionado por una combinación de impermeabilidad, sistemas múltiples de eflujo, y a una β -lactamasa AmpC que produce a niveles basales reducidos, pero cuya expresión es inducida por ciertos β -lactámicos, especialmente cefoxitina e imipenem (12). Además, *P. aeruginosa* puede desarrollar resistencia mutacional a todos los antibióticos "antipseudomonas", como penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, aminoglucósidos y fluoroquinolonas disponibles actualmente (13).

La prevalencia de la resistencia a los betalactámicos entre las enterobacterias, es alta en el mundo (14), y en el HUMO no fue una excepción, donde de los 37/193 aislados con fenotipo BLEE, 24 correspondieron a cepas clínicas de *E. coli*, 7 a

Tabla 3. Frecuencia de los fenotipos encontrados en los microorganismos Gram negativos

Microorganismo	Fenotipo			Total	%
	BLEE*	AmpC Inducible	AmpC des-Reprimido		
<i>P. aeruginosa</i>	0	102	0	102	52.8
<i>E. coli</i>	24	2	6	32	16.6
<i>E. cloaca</i>	4	0	1	5	2.6
<i>E. aerogenes</i>	2	1	1	4	2.1
<i>E. agglomerans</i>	1	2	2	5	2.6
<i>K. pneumoniae</i>	4	1	5	10	5.2
<i>P. vulgaris</i>	0	1	0	1	0.5
<i>P. mirabilis</i>	2	1	0	3	1.6
<i>C. freundii</i>	0	1	0	1	0.5
<i>S. marcescens</i>	0	1	0	1	0.5
Total	37	112	15	164	85.0

* BLEE, β -lactamasa de espectro extendido

Tabla 4. Frecuencia de los fenotipos encontrados en *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos

Microorganismo	Fenotipo*		Total	%
	MRSA	MLS _B		
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	7	17	8.8
Estafilococo coagulasa negativo	11	1	12	6.2
Total	21	8	29	15.0

* Ver abreviaturas en Tabla 2

mirabilis. Entre los factores de riesgo para infección o colonización con *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE se han descrito: el tratamiento con antibiótico previo, particularmente ceftazidima o aztreonam, enfermedad grave, estancia prolongada en UCI y hospitalaria. Asimismo, se sabe la capacidad que tienen estas bacterias de poder intercambiar material genético del tipo de plásmidos, lo cual se favorece por la selección a través de los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, generalmente de forma empírica, que son más necesarios en los pacientes gravemente enfermos (15). En relación a este aspecto, se ha reportado que las *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima por la producción de BLEEs son, con mayor frecuencia, portadoras de resistencia múltiple a varios tipos de antibióticos en comparación con cepas susceptibles a ceftazidima (16).

La presencia del fenotipo AmpC desreprimido o liberado en numerosos microorganismos Gram negativos (7,8%), es causada por una sobreproducción de AmpC. El mecanismo frecuentemente asociado con la sobreproducción constitutiva de AmpC (liberación total) es la sustitución de un aminoácido dentro del AmpD (17). Los genes *ampD* se encuentran en muchos organismos Gram negativos, entre ellos *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Salmonella* spp (18, 19). Cuando *E. coli* y *K. pneumoniae* adquieren un plásmido que media la inducción de una AmpC β -lactamasa, se pueden generar mutaciones dentro del gen estructural *ampD* ocasionando un aumento en la expresión de *ampC* procedente del gen importado, resultando en un aumento en la oximinocetoximasina MICs (19). Durante el tratamiento con beta lactámicos, las mutantes resistentes que producen niveles elevados de AmpC son frecuentemente seleccionadas, ocasionando una falla terapéutica (20, 21). La inducción de AmpC β -lactamasa es controlada por la actividad de tres proteínas: AmpG, AmpD, y AmpR (22). Las mutaciones asociadas con AmpR y AmpD pueden resultar en la sobreproducción de AmpC, lo cual ha sido denominado como desrepresión (23). Las mutantes AmpC desreprimidas fenotípicamente liberadas, pueden ser resistentes a cefalosporinas de espectro expandido, lo cual se atribuye a la mencionada sobreproducción de AmpC (24).

En relación a *S. aureus*, es un microorganismo de gran importancia clínica debido a la gran variedad

de infecciones observadas en hospitales y fuera de ellos. Este germen muestra mecanismos de resistencia a antibióticos en el que destaca el de la meticilina, relacionado con el gen *mecA* (25), que implica resistencia a todos los β -lactámicos. Este dispositivo está mediado por la síntesis de una proteína fijadora de penicilina, conocida como PBP2a, la cual es capaz de mantener la integridad de la pared celular cuando las PBPs habituales son inhibidas por los antibióticos β -lactámicos (26, 27). Esta resistencia se debe a la incorporación en el ADN bacteriano de un elemento extracromosomal que contiene el gen *mecA*, encargado de codificar dichas proteínas. La expresión fenotípica de esta resistencia suele ser heterogénea, lo que significa que, a pesar que todas las células de una población poseen el gen, sólo algunas lo manifiestan, haciendo difícil su detección en el laboratorio por los métodos habituales (28, 29). Las cepas con resistencia a meticilina relacionada con el gen *mecA* presentan resistencia cruzada al resto de betalactámicos y generalmente se relaciona con multiresistencia a antibióticos no betalactámicos (aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas y tetraciclina, entre otros). Asimismo, la observación de resistencia múltiple debe hacer sospechar en la posibilidad de resistencia a la meticilina. En consecuencia, los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) y estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina deben informarse como resistentes a todas las penicilinas, carbapenemes, combinación de β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas y cefemes independientemente de los resultados in vitro con estos agentes (7).

En el tratamiento de infecciones por Gram positivos, se han usado ampliamente los antibióticos del grupo macrólido, lincosamida y estreptogramina (MLS). Sin embargo, este uso indiscriminado ha ocasionado un aumento en el número de cepas de estafilococo resistentes a los antibióticos MLS, habitualmente debido a la expresión de metilasas (genes *erm*). Los antibióticos del grupo MLS tienen efectos inhibidores similares sobre la síntesis de proteínas bacterianas, a pesar de poseer diferencias estructurales. En bacterias Gram positivas se han descrito 4 mecanismos de resistencia a antibióticos MLS: (i) modificación de la diana (ARNr 23S) por la acción de metilasas codificadas por genes *erm*, (ii) expulsión activa del antibiótico relacionado con

diferentes genes (*mef* [E], *msr* [B], *erp* [B]), (iii) inactivación del antibiótico (genes *lnu*, *vat*, *vgb*), y (iv) modificación de la diana por mutación del ARNr 23S y/o proteínas ribosomales (30). La presencia de genes *erm* generalmente confiere un fenotipo de resistencia denominado MLS_B (resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B) y este fenotipo puede ser de expresión constitutiva o inducible (cMLS_B o iMLS_B). En las cepas con fenotipo iMLS_B la eritromicina induce la expresión del mecanismo de resistencia. Por ello, si se estudia la sensibilidad de estas cepas a macrólidos de 16 átomos, clindamicina y estreptograminas del grupo B en ausencia de eritromicina, se manifestarán como sensibles a estos antibióticos, pero algunos autores consideran que deberían informarse como resistentes porque poseen el mecanismo de resistencia. El fenotipo MLS_B en *Staphylococcus* está relacionado con la expresión del gen *erm(A)*, aunque también se han descrito cepas con fenotipo MLS_B portadoras del gen *erm(C)* y del recientemente descrito *erm(Y)* (31, 32).

Es necesario indicar que el hallazgo de aislados de bacterias resistentes a antibióticos fue mayor en la consulta externa que en la unidad de cuidados intensivos, lo cual difiere de los que normalmente se encuentra en los hospitales (33). Esto podría ser atribuido al uso excesivo e indiscriminado de antibióticos por nuestra población y en consecuencia a una presión selectiva alta de resistencia bacteriana, o también a que el mayor número de cultivos procesados provenían de la consulta externa. El uso inapropiado de antibióticos ha sido identificado como un importante factor de riesgo en la aparición de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram positivas y negativas (34). En cambio, el uso apropiado de antibióticos, el cual incluye la selección adecuada de antibióticos basada en patógenos sospechados y patrones de susceptibilidad a los antibióticos, puede ayudar a controlar la aparición de resistencia (35, 36).

Conclusiones

La identificación de fenotipos de resistencia bacteriana es fundamental en el laboratorio, ya que el tipo de reporte y la conducta a seguir ante la presencia de cada una de las bacterias es diferente

en cada caso. Además, el laboratorio juega un papel fundamental al reportar casos de resistencia bacteriana que se presentan contra los fármacos que se están aplicando en el hospital, ya que permite la detección precoz de cepas resistentes que pueden controlarse con el uso oportuno del antibiótico apropiado. Finalmente, el otro rol primordial del laboratorio es tipificar las bacterias en el menor tiempo posible, dando además su perfil de susceptibilidad para pasar de la terapia empírica a la específica, con el antibiótico apropiado para el germen identificado.

El uso erróneo o innecesario de antimicrobianos representa uno de los gastos más importantes de fármacos en el ámbito extrahospitalario y potencia la aparición de cepas resistentes a los antibióticos de mayor uso.

El rol del médico se fundamenta en la selección apropiada del antibiótico. Por lo tanto, es de suma importancia la comunicación médico-microbiólogo, puesto que mediante esta relación se podría evitar el mal uso de los antibióticos, y por lo tanto evitarnos la aparición de nuevos mecanismos de resistencia de las bacterias.

Agradecimientos

Le agradecemos al Dr. Armando Guevara la revisión y sugerencias para la elaboración de este manuscrito.

Correspondencia: Lic. Andreina Gómez, Laboratorio de Bacteriología, Hospital Dr. Miguel Oraá, Guanare, Edo. Portuguesa, Venezuela. andreinalili@yahoo.com

Referencias

1. Colebrook, L. 1936. The prevention of puerperal sepsis. J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Emp. 43:691-714.
2. Loudon, I. 1992. Death in Childbirth. An International Study of Maternal Care and Maternal Mortality, 1800-1950. Clarendon Press, Oxford.
3. Soulsby, E.J. 2005. Resistance to antimicrobials in humans and animals. Brit. Med. J. 331:1219-1220.
4. Thompson, B. 1994. Bacterial antibiotic resistance – Proof of evolution? Apologetics Press. Org 14:61-63.
5. Davies, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Science 264:375-382.
6. Cantón, R., Alós, J.I., Baquero, F. et al. 2007. Recomendaciones para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad in vitro con sistemas automáticos y semiautomáticos. Enferm. Infecc. Microbiol. Clín. 25:394-400.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard M2-M9, 9th ed. CLSI, Wayne, PA.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard M7-A7, 7th ed. CLSI, Wayne, PA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S16, 16th informational supplement. CLSI, Wayne, PA.
10. Delialioglu, N., Aslan, G., Ozturk, C, et al. 2005. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. *Jpn. J. Infect. Dis.* 58:104-106.
11. Harris, A., Torres-Viere.C., Vinkataraman, L. et al. 1999. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 28:1128-1133.
12. Juan, C., Maciá, M.D., Gutiérrez, O. et al. 2005. Molecular mechanisms of β -lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4733-4738.
13. Livermore, D.M. 2002. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis.* 34:634-640.
14. Messai, Y., Benhassine, T., Naim, M., Paul, G., Bakour, R. 2006. Prevalence of β -lactams resistance among *Escherichia coli* clinical isolates from a hospital in Algiers. *Rev. Esp. Quimioterap.* 19:144-151.
15. Baquero, F., Negri, M.E., Morosin, N.I. et al. 1998. Antibiotic selective environments. *Clin. Infect. Dis.* 27:S5-S11).
16. Alpuche-Aranda, C., Daza-Timana, C.A. 2002. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enf. Infec. Microb.* 22:192-199.
17. Stapleton, P., Shannon, K., Phillips, I. 1995. DNA sequence differences of ampD mutants of *Citrobacter freundii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:2494-2498.
18. Folkesson, A., Eriksson, S., Andersson, M. et al. 2005. Components of the peptidoglycan-recycling pathway modulate invasion and intracellular survival of *Salmonella enterica* serovar *tiphymurium*. *Cell. Microbiol.* 7:147-155.
19. Reisbig, M.D., Hossain, A., Hanson, N.D. 2003. Factors influencing gene expresión and resistance for Gram-negative organisms expressing plasmid-encoded ampC genes of *Enterobacter* origin. *J. Antimicrob. Chemother.* 51:1141-1151.
20. Giwercman, B., Lambert, P.A., Rosdahl, V.T., Shand, G.H., Hoiby, N. 1990. Rapid emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients due to in-vivo selection of stable partially derepressed β -lactamase producing strains. *J. Antimicrob. Chemother.* 26:247-259.
21. Wu, P.J., Li vermore, D.M. 1990. Response of chemostat cultures of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and other beta-lactams. *J. Antimicrob. Chemother.* 25:891-902.
22. Schmidtke, A.J., Hanson, N.D. 2006. Model system to evaluate the effect of ampD mutations on AmpC-mediated β -lactam resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:2030-2037.
23. Bagge, N., Ciofu, O., Hentzer, M. et al. 2002. Constitutive high expression of chromosomal beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* caused by a new insertion sequence (IS1669) located in ampD. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:3406-3411.
24. Sanders, C.C., Sandders, W.E. Jr. 1992. β -Lactam resistance in gram negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin. Infect. Dis.* 15:824-839.
25. Jevons, M. 1961. Celbenin-resistant staphylococci. *Brit. Med. J.* 1:124-125.
26. Gil, M. 2000. Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. *Rev. Chil. Infect.* 17:145-152.
27. Brown, D., Edwards, D., Hawkey, P. et al. 2005. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Antimicrob. Chemoter.* 56:1000-1018.
28. Ulloa, M. Porte, L., Carmi, K., et al. 2001. Comparación de reacción de polimerasa en cadena, látex y antibiograma para detección de *Staphylococcus aureus*. *Rev. Chil. Infect.* 18:255-260.
29. Wilson, M., Otth, C.L., Medina, G.S. et al. 2007. Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia. *Rev. Med. Chile* 135:596-601.
30. Welsblum, B. 2000. Resistance to the macrolide-lincosamide-streptogramins antibiotics. *En, Gram Positive Pathogens.* Fischeti et al., eds. ASM, Washington.
31. Matsuoka, M., Inoue, M., Nakajima, Y., Endo, Y. 2002. New erm gene in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:211-215.
32. Torres, C. 2002. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 20:354-364.
33. Jones, R.N., Pfaller, M.A. 1998. Bacterial resistance: a worldwide problem. *Diagn. Microbio. Infect. Dis.* 31:379-388.
34. Kollef, M.H., Fraser, V.J. 2001. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann. Intern. Med.* 134:298-314.
35. Jonas, R.N. 2001. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 119:397S-404S.
36. Masterton, R., Drusano, G., Paterson, D.L., Park, G. 2003. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections – the clinical challenges. *J. Hosp. Infect.* 55:1-12.