

Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores

Jordi Vila y Francesc Marco

Servicio de Microbiología. Institut d'Infeccions i Immunologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

Las tres especies de bacilos gramnegativos no fermentadores más relevantes clínicamente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*, son frecuentemente multirresistentes. La resistencia de *P. aeruginosa* a los betalactámicos depende de la producción de betalactamasas cromosómicas, de betalactamasas plasmídicas, de alteraciones de la permeabilidad (pérdida de la porina OprD, relacionada con la resistencia a carbapenemas) y de bombas de expulsión activa, en especial MexAB-OprM. En las cepas resistentes a aminoglucósidos la principal causa es la producción de enzimas inactivantes; también está implicada la bomba de expulsión MexXY-OprM. La resistencia a quinolonas en *P. aeruginosa* se relaciona con alteraciones de las topoisomerasas, alteraciones de las porinas y bombas de expulsión activa. Los mecanismos de resistencia de *A. baumannii* no se conocen adecuadamente, lo que dificulta la lectura interpretada del antibiograma en esta especie. La resistencia a betalactámicos se relaciona con la producción de betalactamasas y con alteraciones en proteínas fijadoras de penicilinas. La resistencia a aminoglucósidos se ha relacionado con enzimas modificantes y la resistencia a quinolonas con alteraciones de las dianas. *S. maltophilia* presenta resistencia natural a carbapenemas y otros betalactámicos por producción de dos betalactamasas (L-1 y L-2). También en esta especie se han descrito enzimas modificantes de aminoglucósidos. A diferencia de lo observado en otros muchos organismos, la resistencia de *S. maltophilia* a quinolonas se relaciona más con bombas de expulsión que con alteraciones de la diana.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter baumannii*. *Stenotrophomonas maltophilia*. Determinación de la sensibilidad. Resistencia.

Interpretative reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram

Among non-fermenting gram-negative rods, the most clinically important species are *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*, which are frequently multiresistant. *P. aeruginosa* resistance to beta-lactams depends on the production of chromosomal and plasmid-mediated beta-lactamases, altered permeability (loss of OprD porin is related to carbapenem-resistance) and active efflux pumps, particularly MexAB-OprM. In aminoglycoside-resistant strains the main mechanism of resistance is the production of inactivating enzymes; the efflux pump MexXY-OprM is also involved. Quinolone-resistance in *P. aeruginosa* is related to changes in topoisomerases, altered permeability and efflux pumps. The mechanisms of resistance of *A. baumannii* have not been well characterized, which makes interpretative reading of the antibiogram in this organism difficult. Resistance to beta-lactams is associated with the production of beta-lactamases and altered penicillin-binding proteins. Resistance to aminoglycosides has been related to modifying enzymes and resistance to quinolones to altered targets. *S. maltophilia* is resistant to carbapenems and other beta-lactams because of the production of two beta-lactamases (L-1 and L-2). Aminoglycoside-modifying enzymes have also been described in this species. In contrast to what is observed in other organisms, *S. maltophilia* resistance to quinolones has been mainly related to active efflux, rather than to target alterations.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter baumannii*. *Stenotrophomonas maltophilia*. Susceptibility testing. Resistance.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(6):304-12

Correspondencia: Dr. J. Vila.
Servicio de Microbiología.
Institut d'Infeccions i Immunologia.
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.
Villaruel, 187. 0000 Barcelona. España.
Correo electrónico: jvilaestape@yahoo.com

Introducción

Con el término de bacilos gramnegativos no fermentadores se designa un grupo heterogéneo de microorganismos incapaces de fermentar diversos hidratos de carbono, entre ellos la glucosa. La mayoría de ellos son aerobios estrictos y abundan en reservorios naturales como el suelo y agua, formando también parte de la microbiota normal del hombre. Muchos de ellos se comportan como patógenos oportunistas y pueden causar infecciones graves en el

hombre. Los más importantes desde el punto de vista clínico son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Muchas veces las infecciones ocasionadas por estos microorganismos se manifiestan en individuos hospitalizados, inmunodeprimidos, portadores de material protésico o ampliamente instrumentados y tratados con antibióticos. La existencia frecuente de multiresistencia en estos microorganismos, junto con la necesidad de dilucidar si se trata de una infección o una simple colonización, generan problemas y dilemas terapéuticos.

Pseudomonas aeruginosa

El papel de *P. aeruginosa* como agente patógeno responsable de infecciones comunitarias y, sobre todo, nosocomiales está plenamente reconocido. No es infrecuente que la elección del tratamiento antimicrobiano más adecuado para tratar las infecciones que produce sea problemática. Ello se debe básicamente a dos factores *P. aeruginosa* posee una elevada resistencia intrínseca a múltiples antibióticos, lo que conlleva una clara reducción de las posibilidades terapéuticas. Por otra parte es un microorganismo con extraordinaria capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia, por lo general mediante mutaciones. Aunque si bien es cierto que la escasa permeabilidad de la membrana externa de *P. aeruginosa* interviene en el mecanismo de la resistencia intrínseca, probablemente el factor más importante sea la presencia de bombas de expulsión, sobre todo MexAB-OprM, con capacidad para expulsar antibióticos betalactámicos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas y trimetoprim¹.

La resistencia a antibióticos betalactámicos en *P. aeruginosa* puede desencadenarse por diferentes mecanismos

(tablas 1 y 2). *P. aeruginosa* produce una betalactamasa cromosómica inducible tipo AmpC similar a la encontrada en algunas enterobacterias. Las ureidopenicilinas, cefalosporinas antiseudomónicas, monobactamas y carbapenemas se mantienen activas frente a las cepas con producción basal de AmpC². La desrepresión parcial o total de la enzima por mutación (*ampD*) conlleva un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CIM), hasta valores de resistencia de ticarcilina, piperacilina, aztreonam, ceftazidima y cefepima (en menor medida si es una mutante parcial)².

La presencia de betalactamasas plasmídicas en *P. aeruginosa* es menos frecuente que en enterobacterias. Las más habituales son las conocidas con las siglas PSE (*Pseudomonas specific enzyme*) y, en menor medida, se encuentran betalactamasas tipo TEM y OXA². Se caracterizan por hidrolizar ticarcilina y piperacilina, esta última se ve menos afectada y se mantiene la actividad de ceftazidima, cefepima, aztreonam y carbapenemas. En los últimos años han aparecido nuevos tipos de betalactamasas con un espectro mucho más amplio. La enzima PER-1, de codificación plasmídica o cromosómica, se ha descrito sobre todo en Turquía³ y, ocasionalmente, en Francia, Italia y Bélgica. Se trata de una betalactamasa de clase A, que se inhibe por ácido clavulánico y que inactiva ceftazidima, cefepima, aztreonam y ticarcilina. No confiere resistencia a piperacilina ni carbapenemas. Las enzimas OXA "evolucionadas" o OXA-BLEE, también encontradas en Turquía y en menor medida en Francia, incluyen las OXA-11, 14, 16, 17, 19 y 28 (codificadas por integrones de localización plasmídica o cromosómica) que son mutantes de la OXA-10 y la OXA-15, enzimas plasmídicas que a su vez derivan de la OXA-2⁴. Todas ellas confieren resistencia a ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefepima y aztreonam, pero no a carbapenemas.

TABLA 1. Fenotipos de resistencia a betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*

Fenotipos de resistencia							Mecanismos de resistencia	Frecuencia
TIC	PIP	CTZ	CPM	ATM	IMP	MER		
S	S	S	S	S	S	S	-	Frecuente
R	R	R	s/R	R	S	S	Desrepresión AmpC, parcial/total	Frecuente
R	R	S	S	S	S	S	PSE-1, -4, TEM-1, -2, OXA-3	Frecuente
R	s	R	R	R	S	S	PER-1	Infrecuente
R	R	R	R	R	S	S	OXA-11, 14, 15, 16, 19, 28	Infrecuente
R	R	R	R	S	s/R	s/R	Carbapenemasas IMP-1/7 y tipo VIM	Infrecuente

TIC: ticarcilina; Amp: ampicilina; PIP: piperacilina; CTZ: ceftazidima; CPM: cefepima; ATM: aztreonam; IMP: imipenem; MER: meropenem. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

TABLA 2. Efecto de la sobreexpresión de sistemas de expulsión activa y deficiencia en porinas en la resistencia a betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*

TIC	PIP	CTZ	CPM	ATM	IMP	MER	
S	S	S	S	S	S	S	-
R	s/R	s/R	s/R	s/R	S	R	Bomba expulsión MexAB-OprM
s/R	s/R	s/R	R	s/R	S	s	Bomba expulsión MexCD-OprJ
s/R	s/R	s/R	R	s/R	S	s	Bomba expulsión MexEF-OprN
s/R	s/R	s/R	s/R	s/R	S	s	Bomba expulsión MexXY-OprM
S	S	S	S	S	R	s	Pérdida porina OprD

TIC: ticarcilina; PIP: piperacilina; CTZ: ceftazidima; CPM: cefepima; ATM: aztreonam; IMP: imipenem; MER: meropenem. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

Se han descrito carbapenemasas tipo metalobetalactamasas que hidrolizan rápidamente carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, ceftazidima, cefepima y carbapenemas. En cambio, aztreonam se mantiene estable y conserva su actividad. Son enzimas de clase B codificadas en integrones que se inhiben por ácido etilendiaminotetracético (EDTA). La enzima IMP-1 se ha descrito exclusivamente en Japón⁵ y una variante suya, la IMP-7, en Canadá⁶. El otro tipo de enzimas con estas características son las denominadas VIM encontradas en Italia (VIM-1)⁷, Francia, Grecia y Korea (VIM-2) y Taiwan (VIM-8)⁸ y, recientemente, en España⁹.

De las diferentes porinas que se encuentran en la membrana externa de *P. aeruginosa*, la más abundante es la porina OprF. Probablemente es utilizada por la mayoría de betalactámicos para acceder al interior de la bacteria. Las porinas OprC y OprE son canales inespecíficos, aunque son empleados por algunos antibióticos. Una cuarta porina, la OprD, es utilizada específicamente por las carbapenemas. Una reducción en la expresión de OprF tiene un escaso efecto en la CIM de los antibióticos betalactámicos, pero si se produce una pérdida de la porina OprD aparece resistencia a imipenem y una disminución de la sensibilidad a meropenem sin afectarse otros betalactámicos¹⁰.

En *P. aeruginosa* se han descrito varios sistemas de activación de bombas de expulsión: el sistema MexAB-OprM, el MexCD-OprJ, el MexEF-OprN y el MexXY-OprM¹. En su conjunto contribuyen en mayor o menor medida a un aumento de las CIM de carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas, monobactamas (tabla 2), fluoroquinolonas y, en ocasiones, aminoglucósidos¹¹. El sistema MexEF-OprN está regulado por el gen *nfxC*, que a su vez corregula la porina OprD originando una disminución en su expresión, lo que comporta un aumento en la resistencia a imipenem¹².

Los mecanismos más importantes implicados en la resistencia a los aminoglucósidos en *P. aeruginosa* son: inac-

tivación por enzimas modificantes, alteraciones en la permeabilidad y eliminación por bombas de expulsión. Las enzimas más frecuentes en *P. aeruginosa* son una nucleotidiltransferasa [ANT (2'')-I] que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, dibekacina y kanamicina y una acetiltransferasa [AAC(6')-II] cuyo sustrato es gentamicina, tobramicina y netilmicina¹³. Además de las otras dos enzimas reflejadas en la tabla 3, la presencia de otras enzimas es rara y su detección depende de la zona geográfica. En cambio es más frecuente que se produzca una combinación de diferentes enzimas. Las alteraciones en la permeabilidad comportan resistencia a todos los aminoglucósidos y, junto con las enzimas modificantes, constituyen los mecanismos de resistencia más habituales. Sin embargo, las bases moleculares de la resistencia a aminoglucósidos son poco conocidas. La sobreexpresión de la bomba de expulsión MexXY-OprM también comporta resistencia a los aminoglucósidos¹¹.

Como ocurre con las enterobacterias, la resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* puede producirse por alteraciones en las proteínas diana (mutaciones en la ADN girasa y en la topoisomerasa IV), alteraciones en la permeabilidad o sobreexpresión de bombas de expulsión. Se han descrito mutaciones a nivel del gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la ADN girasa¹⁴. Un único cambio en un aminoácido comportaría un nivel de resistencia moderado a las fluoroquinolonas. Una doble mutación en el gen *gyrA* y en el gen *parC* (subunidad A de la topoisomerasa IV) sería responsable de un elevado grado de resistencia^{14,15}. Las modificaciones en las porinas (quinolonas hidrófilas) o en el lipopolisacárido (quinolonas hidrófobas) contribuirán a reducir la entrada de las fluoroquinolonas al interior de la célula que se traduce en un aumento de la resistencia¹⁵. La sobreexpresión de las bombas de expulsión comentadas en el apartado de los antibióticos betalactámicos también provocan un aumento de la resistencia a fluoroquinolonas¹¹ (tabla 4).

TABLA 3. Fenotipos de resistencia a aminoglucósidos en *Pseudomonas aeruginosa*

Fenotipos de resistencia				Mecanismos de resistencia	Frecuencia
GM	TOB	NET	AK		
S	S	S	S	-	Frecuente
R	R	S	S	ANT(2'')-I	Frecuente
R	R	R	S	AAC(3')-II	Frecuente
R	R	R	S	AAC(6')-II	Frecuente
S	S	S	R	APH(3')-VI	Infrecuente
R	R	R	R	Permeabilidad ± enzimas ± bombas expulsión	Frecuente

GM: gentamicina; TOB: tobramicina; NET: netilmicina; AK: amikacina. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

TABLA 4. Fenotipos de resistencia a quinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

Fenotipos de resistencia CIP	Mecanismos de resistencia	Frecuencia
S	-	Frecuente
S/s	Mutación en <i>gyrA</i>	Infrecuente
s	Mutación en <i>gyrA</i> + bombas de expulsión	Frecuente
R	Mutación en <i>gyrA</i> + <i>parC</i> ± bombas de expulsión	Frecuente

CIP: ciprofloxacino. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

Acinetobacter baumannii

La taxonomía del género *Acinetobacter* ha sufrido diversos cambios a lo largo de la historia. Actualmente se aceptan 23 genoespecies¹, de éstas, las de mayor interés como causa de enfermedad infecciosa en el hombre son: *A. calcoaceticus* (genoespecie 1) *A. baumannii* (genoespecie 2), *Acinetobacter* sp. (genoespecie 3) *A. haemolyticus* (genoespecie 4), *A. junii* (genoespecie 5) y *A. Iwoffii* (genoespecie 8). Bouvet y Grimont diseñaron un esquema de identificación fenotípica que incluía pruebas enzimática y nutricionales, así como el crecimiento a diferentes temperaturas. Sin embargo, en diversos estudios se ha demostrado que algunas especies son difíciles de diferenciar por pruebas fenotípicas¹⁶. El complejo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* consiste en cuatro genoespecies (genoespecies 1, 2, 3 y 13) genotípicamente distintas, pero fenotípicamente muy similares.

Sin duda alguna *A. baumannii* es la especie aislada con más frecuencia y con mayor importancia clínica, además de ser de manera significativa la especie más resistente a los antibióticos¹⁶, mientras que *A. Iwoffii*, la segunda especie en frecuencia de aislamientos, es mucho más sensible a los agentes antimicrobianos. Por ello, la presente revisión se basa fundamentalmente en los fenotipos de resistencia a los antimicrobianos de *A. baumannii*.

La membrana externa de *A. baumannii* es menos permeable a los antimicrobianos que la membrana externa de *E. coli*. Sato y Nakae¹⁶ analizaron la permeabilidad de la membrana externa de *A. calcoaceticus* y encontraron que el coeficiente de permeabilidad a las cefalosporinas era de 2 a 7 veces menor que el que presenta *P. aeruginosa* para los mismos betalactámicos. Por todo ello, estos autores sugieren que una causa de la resistencia intrínseca que presenta *A. calcoaceticus* a los antibióticos puede ser atribuida a la presencia de un escaso número de porinas que además poseen un tamaño de poro pequeño. Sin embargo, no se descarta que la expresión constitutiva a niveles bajos de uno o varios sistemas de expulsión activa contribuya a la resistencia intrínseca basal que presenta *A. baumannii* a diversos agentes antimicrobianos^{17,18}.

En la actualidad *A. baumannii* es resistente a la mayoría de betalactámicos, en especial penicilinas y cefalosporinas, en particular en pacientes que se encuentran en áreas de cuidados intensivos¹⁶. Así pues, es infrecuente encontrar una cepa de este microorganismo con un fenotipo

que presente una total sensibilidad a los betalactámicos (tabla 5). La resistencia a ampicilina, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas se ha relacionado con la presencia de betalactamasas plasmídicas tipo TEM-1 o TEM-2¹⁶. Sin embargo, resultados recientes^{19,20} sugieren que la sobreexpresión de una cefalosporinasa cromosómica tipo AmpC es un mecanismo frecuente de resistencia a betalactámicos y genera un fenotipo de resistencia caracterizado por resistencia a ampicilina, cefalotina, piperacilina, cefotaxima y ceftazidima (tabla 5). Un tipo de betalactamasas encontrado a menudo en aislamientos clínicos de *A. baumannii* son las betalactamasas tipo OXA, de clase molecular D^{16,21}. Estas enzimas inactivan amoxicilina, amoxicilina más ácido clavulánico, ticarcilina, piperacilina y cefalotina, aunque algunas de estas enzimas pueden tener actividad frente a cefotaxima y ceftazidima. Aunque las carbapenemas poseen una buena estabilidad frente a este tipo de betalactamasas, se han descrito varias oxacilinasas²²⁻²⁴ que presentan actividad frente a carbapenemas. Además algunos aislamientos clínicos de *A. baumannii* pueden sintetizar carbapenemasas de clase B tipo IMP que presentan una amplia actividad frente a betalactámicos^{25,26}. Recientemente se ha descrito que la ausencia de una PBP de 73,2 kDa (PBP2a) se relaciona con resistencia a imipenem y/o meropenem de bajo nivel (CIM de 4 mg/l), mientras que la ausencia simultánea de esta PBP y otra de 70,1 kDa (PBP2b) se asocia con niveles de resistencia más elevada frente a ambos compuestos (CIM de 8-32 mg/l)²⁷.

Se han descrito en *A. baumannii* diversas enzimas modificantes de los aminoglucósidos que desempeñan un papel importante en la adquisición de resistencia a estos antibióticos en este microorganismo^{16,28}. La correlación entre fenotipos de resistencia a los aminoglucósidos y enzimas modificantes se resume en la tabla 6. La frecuente presencia de dos o más enzimas en una misma cepa determina, en muchas ocasiones, patrones de resistencia difíciles de presuponer a expensas del perfil fenotípico. Entre los fenotipos de resistencia cabe destacar por su frecuencia el de resistencia a todos los aminoglucósidos que puede ser debida a la combinación de diversas enzimas modificantes, y tal vez a la disminución de la permeabilidad a estos antibióticos. Recientemente se ha descrito un sistema de expulsión activa codificado en el operón *adeABC* que podría ser responsable del aumento de resistencia a los aminoglucósidos en esta especie²⁹.

TABLA 5. Fenotipos de resistencia a betalactámicos en *Acinetobacter baumannii*

Fenotipos de resistencia						Mecanismos de resistencia	Frecuencia
AMP	TIC	PIP	CTX	CAZ	IMP		
S	S	S	S	S	S	-	Infrecuente
R	S	S	S	S	S	Bajo nivel AmpC	Infrecuente
R	S	s	R/s	S	S	Moderado nivel AmpC	Frecuente
R	S/s	s	R	R	S	Elevado nivel de AmpC	Frecuente
R	R	s	S	S	S	TEM-1	Infrecuente
R	R	s/R	R	s	S	TEM-1 + AmpC	Frecuente
R	R	R	R	R	S	OXA ± TEM + AmpC	Frecuente
R	R	R	R	R	R	OXA + AmpC + carbapenemasa	Frecuente

AMP: ampicilina; TIC: ticarcilina; PIP: piperacilina; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; IMP: imipenem. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

TABLA 6. Fenotipos de resistencia a aminoglucósidos en *Acinetobacter baumannii*

Fenotipos de resistencia					Mecanismos de resistencia	Frecuencia
GM	TOB	NET	AK	SP		
S	S	S	S	S	-	Infrecuente
S	S	S	R	S	APH(3')-VI	Frecuente
S	S	S	S	R	ANT(3'')(9)	Frecuente
S	R	R	R	S	AAC(6')-I	Frecuente
R	R	R	S	S	AAC(3)-II	Infrecuente
R	R	R	R	R	Combinación enzimática/permeabilidad	Frecuente

GM: gentamicina; TOB: tobramicina; NET: netilmicina; AK: amikacina; SP: espectinomicina. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

TABLA 7. Fenotipos de resistencia a quinolonas en *Acinetobacter baumannii*

Fenotipos de resistencia			Mecanismos de resistencia	Frecuencia
NAL	CIP	LEV		
S	S	S	-	Infrecuente
R	R	s	Mutación en <i>GYRA</i> ± bombas expulsión	Frecuente
R	R	R	Mutación en <i>GYRA</i> y <i>PARC</i> ± bombas expulsión	Frecuente

NAL: ácido nalidixico; CIP: ciprofloxacino; LEV: levofloxacino. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

La resistencia a quinolonas en la mayoría de bacilos gramnegativos se asocia con mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* que codifican las subunidades A de la ADN girasa y la topoisomerasa IV, respectivamente. Ambas enzimas son las proteínas diana de las quinolonas. Resultados preliminares^{30,31} sugieren que la sobreexpresión de una o varias bombas de expulsión también podrían desempeñar un papel fundamental en la adquisición de resistencia a estos antimicrobianos. En un estudio multicéntrico reciente se encontró que de un total de 244 cepas de *A. baumannii* aisladas en diversos hospitales españoles sólo el 18,6% eran sensibles a ciprofloxacino. Las cepas de *A. baumannii* sensibles a las quinolonas poseen un rango de CIM de ciprofloxacino (0,06-0,5 mg/l) mayor al que presentan las enterobacterias (0,007-0,5 mg/l), lo cual probablemente se debe a una permeabilidad disminuida a las quinolonas de este microorganismo con respecto, por ejemplo, a *Escherichia coli*, o bien a una expresión constitutiva de alguna bomba de expulsión activa^{17,18}. Debido a este nivel basal de resistencia intrínseca, una mutación en *gyrA* ya supone una adquisición de resistencia tanto al ácido nalidixico como al ciprofloxacino; sin embargo, las CIM de esparfloxacino y trovafloxacino se mantienen a un nivel inferior a 2 mg/l, por lo que es necesario una doble mutación en los genes *gyrA* y *parC*, muchas veces acompañado de una sobreexpresión de un sistema de expulsión activa, para generar un fenotipo caracterizado por resistencia a todas las quinolonas (tabla 7).

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia es un patógeno oportunista que si bien se encuentra frecuentemente asociado con neumonías, sobre todo en pacientes con fibrosis quística, puede ocasionar una amplia variedad de infecciones nosocomiales³². Existen una serie de problemas metodológicos asociados con la determinación de la sensibilidad antibiótica de este

microorganismo. El método de difusión en disco no es fiable y presenta una baja reproducibilidad³². El NCCLS recomienda dilución en agar o en caldo para la determinación de la sensibilidad de *S. maltophilia*. Entre los factores que pueden afectar la determinación de la sensibilidad antibiótica se encuentra que la concentración de diversos cationes como Zn⁺⁺, Ca⁺⁺ o Mg⁺⁺ pueden afectar las CIM de imipenem y carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. Otro factor es la temperatura, pues se ha comprobado que este microorganismo presenta menor sensibilidad a aminoglucósidos cuando ésta se determina a 30° C³².

La permeabilidad de la membrana externa de *S. maltophilia* a los antibióticos betalactámicos podría explicar parte de la resistencia intrínseca basal de este microorganismo a estos antibióticos. La baja permeabilidad puede deberse al bajo número de moléculas de porinas³². Sin embargo, recientemente se han descrito diversos sistemas o bombas de expulsión activa que también podrían contribuir a esta resistencia intrínseca^{32,33}. Dos betalactamasas tienen un papel importante en la resistencia de este microorganismo a los betalactámicos (tabla 8):

1. La betalactamasa cromosómica L-1 es dependiente de Zn⁺⁺, la presentan la mayoría de cepas y posee fundamentalmente actividad penicilinas: aunque no hidroliza el aztreonam cabe destacar su actividad frente a imipenem y meropenem.

2. La betalactamasa cromosómica L-2 posee actividad cefalosporinasas y además hidroliza aztreonam. Esta enzima es susceptible a inhibidores de betalactamasas, mientras que L-1 no lo es. Ambas enzimas son inducibles.

Se han descrito algunas cepas de *S. maltophilia* que poseen enzimas modificantes de los aminoglucósidos como acetil o O-nucleotidiltransferasas, entre ellas la AAC(6')Iz, que inactiva tobramicina y amikacina, y se ha encontrado

TABLA 8. Fenotipos de resistencia a betalactámicos en *Stenotrophomonas maltophilia*

Fenotipos de resistencia						Mecanismos de resistencia	Frecuencia
AMP	TIC/CL	PIP	CTX	IMP	ATM		
S	S	S	S	S	S	–	Muy infrecuente
R	R	R	R	R	S	Betalactamasa L-1	Muy frecuente
R	S	s	R	S	R	Betalactamasa L-2	Infrecuente
R	R	R	R	R	R	Betalactamasa L-1 y L-2	Muy frecuente

AMP: ampicilina; TIC/CL: ticarcilina más ácido clavulánico; PIP: piperacilina; CTX: cefotaxima; IMP: imipenem; ATM: aztreonam. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

TABLA 9. Fenotipos de resistencia a aminoglucósidos en *Stenotrophomonas maltophilia*

Fenotipos de resistencia				Mecanismos de resistencia	Frecuencia
GM	TOB	AK	SP		
S	S	S	S	–	Infrecuente
S	S	S	R	ANT(3'') (9)	Infrecuente
S	R	R	S	AAC(6')Iz	Muy frecuente
R	R	R	S	Permeabilidad	Muy frecuente

GM: gentamicina; TOB: tobramicina; AK: amikacina; SP: espectinomicina. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

TABLA 10. Fenotipos de resistencia a quinolonas en *Stenotrophomonas maltophilia*

Fenotipos de resistencia			Mecanismos de resistencia	Frecuencia
NAL	CIP	LEV		
S	S	S	–	Infrecuente
S	R	S	Bombas de expulsión (??)	Frecuente
R	R	R	Bombas de expulsión	Frecuente

NAL: ácido nalidixico; CIP: ciprofloxacino; LEV: levofloxacino. S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

en un elevado número de cepas de *S. maltophilia* (tabla9). Sin embargo, el principal mecanismo de resistencia que explica la baja actividad de este tipo de antibióticos frente a *S. maltophilia* es la disminución en la acumulación de aminoglucósidos en el interior de la bacteria. Esto puede ser debido a cambios en proteínas de membrana externa o a nivel de lipopolisacárido³².

La resistencia a quinolonas en *S. maltophilia* difiere de los otros gramnegativos no fermentadores descritos en esta publicación, fundamentalmente en el hecho de que las mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, que codifican las subunidades A de la ADN girasa y topoisomerasa IV (proteínas diana de las quinolonas) no parecen tener un papel importante en la adquisición de resistencia a las quinolonas, probablemente debido a que en la posición equivalente a la Ser-83 de *E. coli*, en *S. maltophilia* encontramos Gln^{34,35}. No es infrecuente encontrar un fenotipo de resistencia caracterizado por sensibilidad a ácido nalidixico y resistencia a norfloxacino o ciprofloxacino (tabla10). Aunque no se han caracterizado sistemas de expulsión activa en *S. maltophilia* que afecten norfloxacino y ciprofloxacino sin afectar al ácido nalidixico, la sobreexpresión de un sistema de expulsión activo con este patrón de especificidad podría ser la causa de este fenotipo³⁶.

Entre los agentes antimicrobianos que presentan una mayor actividad frente a este microorganismo se encuentran el cotrimoxazol, que se considera el antimicrobiano

de primera elección, así como la minociclina y la doxiciclina³⁷.

Bibliografía

1. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. J Mol Microbiol Biotechnol 2001;3:255-64.
2. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
3. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2265-9.
4. Naas T, Nordmann P. OXA-type β -lactamases. Curr Pharm Des 1999;5: 865-89.
5. Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, et al. Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamases-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:349-53.
6. Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RC, et al. Nosocomial outbreaks of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla_{IMP} allele, bla_{IMP-7}. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:255-8.
7. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of bla_{VIM}, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1584-90.
8. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000;3:489-95.
9. Prats G, Miró E, Mirelis B, Poirel L, Bellais S, Nordmann P. First isolation of a carbapenem-hydrolyzing β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:932-3.

10. Studemeister AE, Quinn JP. Selective imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with diminished outer membrane permeability. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1267-8.
11. Msuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3322-7.
12. Ochs MM, McCusker MP, Bains M, Hancock RE. Negative regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic aminoacids. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1085-90.
13. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):46-62.
14. Nakano M, Deguchi T, Kavamura T, et al. Mutations in the *gyrA* and *parC* genes in fluoroquinolone-resistant clinically isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2289-91.
15. Jalal S, Wretling B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 1998;4:257-61.
16. Vila J. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Rev Med Microbiol* 1998;9:87-97.
17. Vila J, Ribera A, Marco F, Ruiz J, Mensa J, Chaves J, Hernández G, Jiménez de Anta MT. Activity of clinafloxacin, compared with six other quinolones, against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:471-7.
18. Ribera A, Ruiz J, Jiménez de Anta MT, Vila J. Effect of an efflux pump inhibitor on the MIC of nalidixic acid for *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2002;49: 697-702.
19. Bou G, Martínez-Beltrán J. Cloning, nucleotide sequencing and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:428-32.
20. Danes C, Navia MM, Ruiz J, Marco F, Jurado A, Jiménez de Anta MT, Vila J. Distribution of beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and the effect of Syn 2190 (AmpC inhibitor) in the MICs of different beta-lactam antibiotics [en prensa]. *J Antimicrob Chemother* 2002.
21. Navia MM, Ruiz J, Vila J. Characterization of an integron carrying a new class D -lactamase (OXA-37) in *Acinetobacter baumannii* [en prensa]. *Microb Drug Resist* 2002.
22. Donald HM, Scaife W, Amyes SGB, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:196-9.
23. Bou G, Oliver A, Martínez-Beltrán J. A novel class D β -lactamase (OXA-24) with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1556-61.
24. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26 and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;45:583-8.
25. Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, Carravelli B, Cornaglia G, Fontana R, et al. Characterization of the metallo- β -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of blaIMP allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1229-35.
26. Chu YW, Afzal-Shah M, Houang ET, Palepou MF, Lyon DJ, Woodford N, et al. IMP-4, a novel metallo- β -lactamase from nosocomial *Acinetobacter* spp. collected in Hong Kong between 1994 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:710-4.
27. Fernández-Cuenca F. Mecanismos de resistencia a carbapenemas en cepas clínicas de *Acinetobacter baumannii* [tesis]. Universidad de Sevilla 2001.
28. Vila J, Ruiz J, Navia MM, et al. Spread of amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain due to an epidemic strain. *J Clin Microbiol* 1999;37:758-61.
29. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-Nodulation-Cell Division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3375-80.
30. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Jiménez de Anta MT. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1201-3.
31. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Jiménez de Anta MT. Quinolone resistance in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:757-62.
32. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microb Rev* 1998;11:57-80.
33. Zhang L, Li XZ, Poole K. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: Involvement of a multidrug efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:287-93.
34. Ribera A, Domenech-Sánchez A, Ruiz J, Benedi VJ, Jiménez de Anta MT, Vila J. Mutations in *gyrA* and *parC* QRDRs are not relevant for quinolone resistance in epidemiological unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates [en prensa]. *Microbial Drug Resistance* 2002.
35. Valdezate S, Vindel A, Echeita A, Baquero F, Cantón R. Topoisomerase II and IV quinolone resistance-determining regions in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates with different levels of quinolone susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:665-71.
36. Ribera A, Jurado A, Ruiz J, Marco F, del Valle O, Mensa J, et al. *In vitro* activity of clinafloxacin in comparison with other quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in the presence and absence of reserpine. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002;42:123-8.
37. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1581-4.