

Susceptibilidad a la Colistina en bacilos Gram negativos multirresistentes

Rossomando De la Rosa María Josefina^{1,a}, Moreno Calderón Xiomara^{1,2,b}, Macero Estévez Carolina^{1,c}

¹Departamento de Microbiología. Instituto Médico la Floresta. Caracas, Venezuela. ²Cátedra de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

RESUMEN

Introducción: La Colistina (CL) es un antimicrobiano que actúa sobre la membrana de las bacterias gramnegativas y se prescribe como agente de último recurso para el tratamiento de infecciones por microorganismos multidrogo resistentes (MDR).

Objetivo: Valoración de la susceptibilidad a la CL en aislados MDR, recuperados en el Dpto. de Microbiología, de marzo 2020 a abril 2023. **Métodos:** Estudio de tipo descriptivo de cepas MDR, detectadas por métodos fenotípicos, provenientes de diferentes muestras recibidas en el laboratorio, tanto de pacientes hospitalizados en la institución como de otros centros de salud. Se realizó el ensayo por el método de elución de discos a la Colistina, interpretado según puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI por su nombre y siglas en inglés) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST por su nombre y siglas en inglés). **Resultados:** Se obtuvieron 65 cepas MDR, de las cuales 26 se aislaron en muestras de secreciones de piel y tejidos blandos. El microorganismo predominante fue *Pseudomonas aeruginosa* (28), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (20). Cincuenta y

ocho aislados fueron productoras de carbapenemasas, de las cuales 42 eran metalo- β -lactamasas (11 NDM, 5 VIM y 26 sin caracterizar), 9 tipo KPC y 7 OXA. Siete cepas presentaron otros mecanismos de resistencia. Según CLSI: 58 (89 %) fueron categorizadas intermedio y 7 (11 %) resistentes; y de acuerdo con EUCAST: 59 (91 %) sensibles y 6 (9 %) resistentes. **Conclusión:** En la muestra estudiada, el mecanismo de resistencia más común fue la producción de carbapenemasas tipo metalo- β -lactamasas. La colistina podría ser incluida en el antibiograma de rutina en pacientes con infecciones producidas por bacterias MDR, debido al porcentaje de susceptibilidad elevado; esto permitiría su elección cuando otros antimicrobianos no son útiles en el tratamiento de cepas resistentes.

Palabras clave: Colistina; Carbapenemasas; MDR; Susceptibilidad; Antibiograma.

Colistin susceptibility in multiresistant gram-negative bacilli

SUMMARY

Introduction: Colistin (CL) is an antimicrobial that acts on the membrane of Gram-negative bacteria and is prescribed as a last resort agent for the treatment of infections by multidrug-resistant (MDR) microorganisms.

Objective: Assessment of susceptibility to CL in MDR isolates recovered in the Microbiology Department from March 2020 to April 2023. **Methods:** Descriptive study of MDR strains, detected by phenotypic methods, from different samples received by the laboratory, both from

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2024.35.2.2>

ORCID^a: <https://orcid.org/0009-0005-6593-9224>

ORCID^b: <https://orcid.org/0000-0002-5924-6158>

ORCID^c: <https://orcid.org/0000-0002-7620-7580>

Correos electrónicos:

^a mariajoserosso53@gmail.com

^b xmorenoc1356@gmail.com

^c carolinamacero@gmail.com

Responsable: Lcda. María Josefina Rossomando De La Rosa. Licenciada en Bioanálisis, Especialista en Bacteriología Clínica. Instituto Médico La Floresta, Tel: (0424)164-35-91, Correo electrónico: mariajoserosso53.2@gmail.com

Historia del artículo: Recepción: 15-11-2023; Aprobación: 21-06-2024; Publicación on line: 13-08-2025.

Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



hospitalized patients in the institution and from other health centers. The assay was performed by the Colistin disk elution method, interpreted according to the breakpoints of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). **Results:** A total of 65 MDR strains were obtained, of which 26 were isolated from skin and soft tissue secretions. The predominant microorganism was *Pseudomonas aeruginosa* (28), followed by *Klebsiella pneumoniae* (20). Fifty-eight isolates were carbapenemase producers, of which 42 were metallo- β -lactamases (11 NDM, 5 VIM, and 26 uncharacterized), 9 KPC type, and 7 OXA. Seven strains presented other resistance mechanisms. According to CLSI: 58 (89 %) were categorized as intermediate and 7 (11 %) as resistant; and according to EUCAST: 59 (91 %) susceptible and 6 (9 %) resistant. **Conclusion:** In the sample studied, the most common resistance mechanism was the production of metallo- β -lactamase carbapenemases. Colistin could be included in the routine antibiogram in patients with infections caused by MDR bacteria, due to the high susceptibility rate; this would allow its selection when other antimicrobials are not useful in treating resistant strains.

Keywords: Colistin; Carbapenemases; MDR; Susceptibility; Antimicrobial susceptibility testing.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es el fenómeno por el cual un microorganismo sensible a un antimicrobiano desarrolla la capacidad de neutralizar el efecto de los medicamentos, a través de diferentes mecanismos, entre ellos: mutaciones del germen o la adquisición del gen de resistencia ¹.

El consenso latinoamericano realizado en el año 2019 representado por la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) determinaron las siguientes definiciones de fenotipo de resistencia: multidrogo resistente o MDR cuando el aislamiento bacteriano es resistente al menos a tres de los grupos de antibióticos; resistencia extendida o XDR, el aislamiento bacteriano es resistente a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o dos de ellos, es decir, se mantiene sensible o intermedio solo a uno o dos grupos de antibióticos; panresistencia o PDR, el aislamiento bacteriano es resistente a todos los antibióticos ².

En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primera lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, en la que se incluyeron 12 familias

de bacterias más peligrosas para la salud humana, esta lista se divide en tres categorías de acuerdo con la urgencia en que se necesitan nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta y media. La prioridad crítica incluye 3 familias de bacilos Gram negativos (BGN) peligrosos que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, orden *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos y productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Entre los años 2017 y 2018, nuevos antibióticos con actividad anti-BGN fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA, por su nombre y siglas en inglés), de los cuales tres de ellos (meropenem/vaborbactam, plazomicina y eravaciclina) contemplan actividad únicamente contra *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos y productores de BLEE sin contemplar *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos ^{3,4}.

En vista de la ausencia de nuevos antimicrobianos contra estas superbacterias, se ha llevado a un renovado interés en revivir antibióticos más antiguos, como son las polimixinas (colistina y polimixina B). Aunque su uso clínico estuvo restringido por la toxicidad que generaban, ahora se consideran opciones de “último recurso” para el tratamiento de infecciones graves causadas por estos microorganismos multirresistentes (MDR) ⁵. El equilibrio entre los riesgos de su administración por efectos tóxicos adversos (renal y neurológico, entre otros) y su eficacia, conlleva a utilizarlos bajo vigilancia estricta.

La Colistina es un antibiótico perteneciente a la familia de las polimixinas con estructura de oligopéptidos cíclicos, cuya actividad bactericida actúa sobre la membrana de bacterias Gram negativas patógenas que frecuentemente representan la fuente principal de infecciones potencialmente mortales, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, bacterias del orden *Enterobacterales* como *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Enterobacter sp.*, excepto la familia *Morganellaceae*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* que presentan resistencia intrínseca a la colistina ⁵.

La estructura del lipopolisacárido polianiónico (LPS) de las bacterias Gram negativas consta de un lípido A, un núcleo interno de oligosacárido ácido 2-ceto-3-desoxioctonoico (Kdo) y un antígeno O con una unidad externa de polisacáridos repetidos. El blanco principal de la colistina es el LPS de la membrana externa donde ejerce su acción antibacteriana a través de la interacción directa con el componente lípido A cuyo efecto bactericida

se basa en su anfipaticidad. El lípido A producido por la mayoría de las especies tiene un efecto negativo de carga debido a la presencia de grupos fosfato libres. Los cationes divalentes como el calcio (Ca^{2+}) y el magnesio (Mg^{2+}) estabilizan el LPS al unirse a los grupos fosfato. Inicialmente, la colistina establece una interacción electrostática con los lípidos A. Los residuos de ácido diaminobutírico cargados positivamente de este antibiótico, se unen a los grupos fosfato cargados negativamente de los lípidos A y reemplazan los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} de manera competitiva, desestabilizando al LPS y reduciendo la integridad de la membrana externa. Posteriormente, el ácido graso N-terminal de la cadena lateral y el dominio hidrofóbico de la molécula antimicrobiana (L-Leu6/Leu7) se inserta en la membrana externa, lo que lleva a la expansión de la monocapa lipídica. El aumento de la permeabilidad de la membrana provoca liberación de sustancias periplásmicas, captación de la colistina en el periplasma, probable integración de ésta en el interior de la membrana y finalmente la muerte celular ⁶⁻⁸.

Se han descrito mecanismos de resistencia de los microorganismos a la colistina, los cuales son:

- 1) Modificación del LPS con la adición de fracciones de carga positiva, como fosfoetanolamina (pEtN) y 4-amino-L-arabinosa (L-Ara4N) codificado por el gen *mobile colistin resistance* (gen *mcr*, por su nombre y siglas en inglés) plasmídico que corresponde a una fosfoetanolamina transferasa que es capaz de modificar el sitio blanco disminuyendo la afinidad de la colistina por el lípido A ^{7,8}.
- 2) Hiperproducción de cápsula.
- 3) Pérdida del LPS.
- 4) Hiperexpresión *Outer Membrane Protein* (OMP por su nombre y siglas en inglés).
- 5) Sobre expresión del sistema eflujo ⁷.

Debido a lo expuesto anteriormente se realizó la presente investigación cuyo objetivo fue valorar la susceptibilidad de la colistina (CL) en aislados MDR, recuperados en el Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta de marzo 2020 a abril 2023.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de cepas MDR detectadas por métodos fenotípicos, provenientes de diferentes muestras recibidas en el Laboratorio del Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta, tanto de pacientes hospitalizados en la institución como de otros

centros de salud en el período comprendido de marzo 2020 a abril 2023, a las cuales se les realizó el ensayo por el método de elución de discos de colistina, interpretado según puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI por su nombre y siglas en inglés; I: ≤ 2 , R: ≥ 4) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility (EUCAST por su nombre y siglas en inglés; S: ≤ 2 , R: > 2 en *Enterobacterales* y *A. baumannii*; S: ≤ 4 , R: > 4 en *P. aeruginosa*) ^{9,10}. Para seleccionar la muestra del estudio, se realizó una búsqueda en la base de datos del Kermic del equipo VITEK[®] 2 Compact-Biomérieux, donde se almacena la información de todas las muestras recibidas en la institución, se seleccionaron las cepas MDR, y se excluyeron las cepas con resistencia natural a la colistina.

El ensayo a la colistina fue realizado por la prueba de Elución en disco descrita por el CLSI. Se utilizaron cinco tubos de ensayo de vidrio (15 x 1,5) con 10 mL de caldo infusión cerebro corazón (BHI) en cada tubo, el primer tubo se utilizó para el control de crecimiento + 50 μL de la suspensión 0,5 MacFarland del microorganismo en estudio, al segundo tubo se le agregó 1 disco de la colistina de 10 μg para una concentración de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, al tercer tubo se agregaron 2 discos de la colistina de 10 μg cada uno para una concentración de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, al cuarto tubo se agregaron 4 discos de la colistina de 10 μg cada uno para una concentración de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y el quinto tubo solo contiene BHI como control de esterilidad. Los discos se dejaron eludir por 30 minutos a temperatura ambiente y luego se agregaron 50 μL del inóculo de cada una de las cepas con una turbidez equivalente al 0,5 McFarland (aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL) a los tubos del 1 al 4, y se incubaron a 35 ± 2 °C por 24 horas. La interpretación se basó en la lectura de la concentración mínima inhibitoria (CMI) como la menor concentración en la que no se observa turbidez interpretando los resultados según los puntos de corte clínicos del CLSI y EUCAST ⁹.

La detección de carbapenemasas se realizó por los métodos fenotípicos modified Carbapenem Inactivation Methods (mCIM por su nombre y siglas en inglés), disco de ácido fenilborónico (APB por sus siglas en inglés) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA por sus siglas en inglés) y el método inmunocromatográfico para la detección del tipo de carbapenemasa presente. Se realizó un estudio descriptivo de los datos registrados en Excel, elaborando el análisis descriptivo con representación de tablas y gráficos, utilizando frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 65 cepas de bacilos Gram negativos, de las cuales 26 se aislaron en muestras de secreciones de piel y tejidos blandos, seguidas de orina y tejidos de

diferentes localizaciones (Figura 1). Otros tipos de muestras analizadas fueron: hueso, hemocultivos, cuerpos extraños (puntas de catéter y tornillos), respiratorias (secreción traqueal), secreción pleural, líquido pleural y cepas derivadas de otros centros.

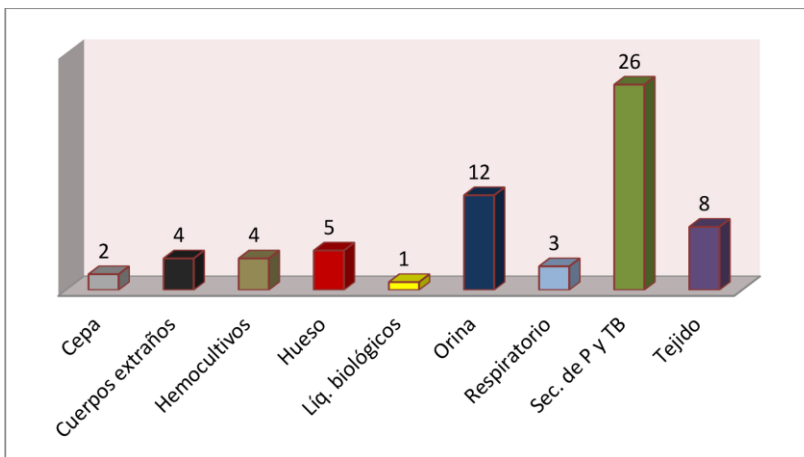


Figura 1. Tipos de muestras recibidas en el Instituto Médico la Floresta en el período 2020-2023 donde se aislaron microorganismos multidrogresistente (MDR).

Abreviatura: Sec. de P y TB: secreción de piel y tejido blando; Líq.: líquidos.

Fuente: Base de datos del Departamento de Bacteriología del Instituto Médico La Floresta. Elaboración: Rossomando De la Rosa MJ, Moreno Calderón X, Macero Estévez C.

El microorganismo predominante fue *Pseudomonas aeruginosa* (28), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (20) y *Acinetobacter baumannii* complex (7). Otros microorganismos

aislados fueron: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii* (Figura 2).

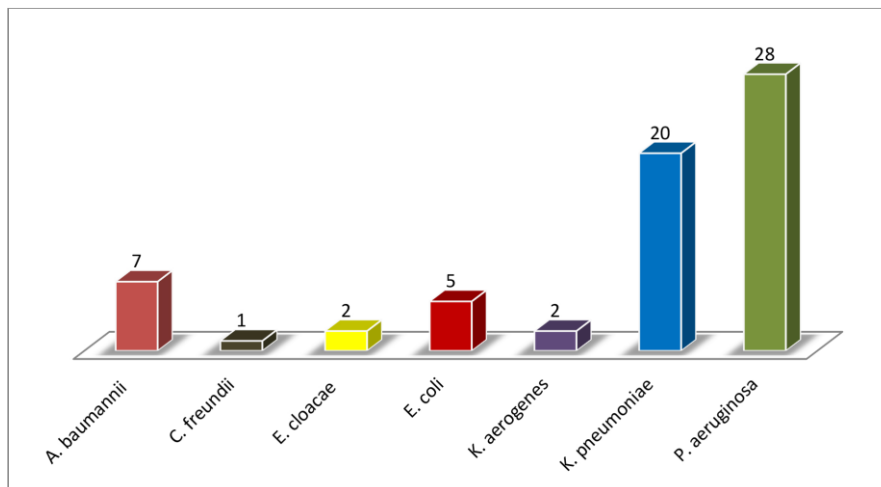


Figura 2. Microorganismos MDR más frecuentemente aislados en el Instituto Médico la Floresta en el período 2020-2023.

Abreviatura: MDR: multidrogresistente.

Fuente: Base de datos del Departamento de Bacteriología del Instituto Médico La Floresta. Elaboración: Rossomando De la Rosa MJ, Moreno Calderón X, Macero Estévez C.

Cincuenta y ocho aislados fueron productoras de carbapenemasas, de las cuales 42 resultaron del tipo *Metallo-β-lactamase* (MBL por su nombre y siglas en inglés): once (11) *New Delhi Metallo-beta-lactamase* (NDM por su nombre y siglas en inglés), cinco (05) *Verona Integron-Encoded Metallo-beta-lactamase* (VIM por su nombre y siglas en inglés) y 26 sin caracterizar. Se obtuvieron dieciséis (16) Serino-β-lactamasas, de estas, nueve (09) correspondieron al tipo

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC por su nombre y siglas en inglés) y siete (07) *Oxacillinase* (OXA por su nombre y siglas en inglés). En siete (7) cepas de *P. aeruginosa* MDR no se detectaron carbapenemasas, infiriéndose otros mecanismos de resistencias como alteración de la permeabilidad en combinación o no con hiperproducción de otras enzimas β-lactamasas (Tabla 1 y Figura 3).

Tabla 1. Tipos de carbapenemasas detectadas en cada microorganismo aislado en el Instituto Médico la Floresta en el período 2020-2023.

Microorganismo	Tipos de carbapenemasas				
	KPC	NDM	VIM	MBL	OXA
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	0	0	0	0	7
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	1	0
<i>Escherichia coli</i>	0	1	0	4	0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0	0	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	9	0	6	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	5	14	0

Abreviaturas: KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, NDM: *New Delhi Metallo-beta-lactamase*, VIM: *Verona Integron-Encoded Metallo-beta-lactamase*, MBL: *Metallo-β-lactamasas* sin caracterizar, OXA: *Oxacillinase*.

Fuente: Base de datos del Departamento de Bacteriología del Instituto Médico La Floresta. Elaboración: Rossomando De la Rosa MJ, Moreno Calderón X, Macero Estévez C.

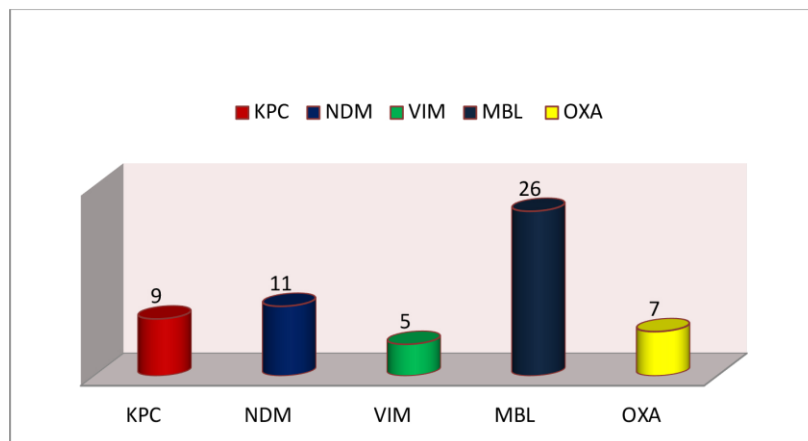


Figura 3. Tipo de carbapenemasas producidas por los microorganismos MDR aislados en el Instituto Médico la Floresta en el período 2020-2023.

Abreviatura: KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; NDM: *New Delhi Metallo-beta-lactamase*; VIM: *Verona Integron-Encoded Metallo-beta-lactamase*; MBL: *Metallo-β-lactamase* (sin caracterizar); OXA: *Oxacillinase*; MDR: multidrogorresistente. Fuente: Base de datos del Departamento de Bacteriología del Instituto Médico La Floresta. Elaboración: Rossomando De la Rosa MJ, Moreno Calderón X, Macero Estévez C.

Según el CLSI: 58 cepas (89 %) fueron categorizadas intermedio y 7 (11 %) resistentes (correspondientes a *K. pneumoniae* (04), *K. aerogenes* (01), *Acinetobacter baumannii* (01),

P. aeruginosa (01)). De acuerdo con EUCAST: 59 (91 %) categorizadas sensibles y 6 (9 %) resistentes (Tabla 2).

Tabla 2. Susceptibilidad a la colistina según CLSI y EUCAST de los microorganismos MDR aislados en el Instituto Médico la Floresta en el período 2020-2023.

Microorganismo	CLSI		EUCAST	
	Intermedio	Resistente	Sensible	Resistente
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	6	1	6	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0	2	0
<i>Escherichia coli</i>	5	0	5	0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	4	16	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	1	28	0

Abreviatura: CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Fuente: Base de datos del Departamento de Bacteriología del Instituto Médico La Floresta. Elaboración: Rossomando De la Rosa MJ, Moreno Calderón X, Macero Estévez C.

DISCUSIÓN

La mayoría de las 65 cepas MDR que se obtuvieron procedían de muestras de secreción en piel y partes tejidos blandos (40 %), seguidas de fluidos como orina (18 %). Al comparar estos resultados con los reportados por diferentes autores como Remolina et al., en Colombia, quienes suscribieron que las muestras de gérmenes multirresistentes como *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* con sensibilidad disminuida a carbapenémicos se encontraban en orina (35 %), seguidas de respiratorias (23 %), y en tejidos blandos (23 %) ¹¹. En México, Camacho L et al., demostraron que los microorganismos MDR tenían variación en la localización como respiratorias (35 %), hemocultivos (27 %) y menor en piel y tejidos blandos (15 %) ¹²; mientras que en Chile, Monzón C. evaluó la utilización de la colistina en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica causada por estos gérmenes ⁴. Sin embargo, los hallazgos de esta investigación demostraron solo 5 % de cepas MDR en vías respiratorias, esto puede deberse a la variabilidad epidemiológica o a la frecuencia del tipo de muestra que recibe cada laboratorio. En el presente estudio, *P. aeruginosa* 48 (43 %) fue aislada con mayor frecuencia seguido de *K. pneumoniae* 20 (31 %), asociándose probablemente a los mecanismos de resistencia intrínseca, adaptativa y adquirida que presentan estos microorganismos, así como la capacidad de adquirir y diseminar genes de resistencia por su elevada carga plasmídica y amplia variabilidad del contenido de guanina + citosina ¹³, motivo por el cual la OMS en el listado publicado para el año 2017 destacó estos microorganismo de alta prioridad para la investigación ^{3,14}. Este resultado

es similar al estudio realizado por Cuenca E et al., que aislaron predominantemente *K. pneumoniae* 29 (42,6 %) y *P. aeruginosa* 28 (41,2 %) en muestras de secreciones bronquiales de pacientes procedentes de una unidad de cuidados intensivos ¹⁵. También Mayta M et al., en Perú informaron que los microorganismos productores de carbapenemasas más comunes fueron: *K. pneumoniae* 66 (35,7 %), *P. aeruginosa* 61 (33 %) y *Acinetobacter baumannii* 46 (24,9 %) en cepas provenientes de 30 instituciones prestadoras de servicios en salud ¹⁶.

El tercer microorganismo identificado en el presente estudio fue *A. baumannii* 7 (11 %); este es un germen MDR que ha ganado importancia en las unidades de cuidado intensivo por su alto perfil de resistencia bacteriana, virulencia, capacidad de adherencia y persistencia en equipos biomédicos, teclados, cortinas, teléfonos celulares de los trabajadores de salud, su resistencia a desinfectantes de nivel bajo o intermedio y menos opciones a los tratamientos disponibles. Urrutia J et al., realizaron una revisión sobre la eficacia de la colistina y otras alternativas terapéuticas en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *A. baumannii*, concluyendo que el antibiótico de elección es dicha molécula, por los resultados clínicos superiores obtenidos con otros antimicrobianos como tigeciclina, doripenem y ampicilina/sulbactam ¹⁷.

La resistencia por enzimas hidrolíticas es el mecanismo más relevante, porque pueden propagarse de un microorganismo a otro, debido a la transferencia horizontal que puede afectar no solo a un género, sino también a otro grupo muy cercano de microorganismos que puedan compartir características similares ¹⁸. Según la alerta epidemiológica publicada por la Organización

Panamericana de la Salud (OPS) en octubre del 2021, sobre la presencia de carbapenemasas en Latinoamérica y el Caribe, se describieron que en el orden *Enterobacterales* había una amplia diseminación de carbapenemasas del tipo KPC en toda la región, siendo endémica en algunos países, también se informó la presencia de otras carbapenemasas como las NDM, y en menor porcentaje imipenemase (IMP) y VIM¹⁹.

En países como Argentina, Uruguay, Ecuador, Guatemala y Paraguay se describieron con mayor prevalencia carbapenemasas de tipo KPC y NDM¹⁹. En el presente trabajo se obtuvieron con mayor frecuencia carbapenemasas tipo metalo-betalactamasas, probablemente porque el microorganismo aislado predominante fue *P. aeruginosa*, ya que los genes para las β -lactamasas tipo IMP y VIM son los más encontrados en este bacilo gramnegativo; como el estudio reportado por Arbizú O et al., quienes registraron un 68 % de cepas de *P. aeruginosa* que portaban el gen VIM, combinados con *Sao Paulo metalo-betalactamasa* (SPM) e *imipenemasa* de Alemania (GIM por sus siglas en inglés); refiriendo que estos genes se transmiten por transferencia horizontal facilitando la diseminación por plásmidos¹⁸.

Sin embargo, dentro de las metalo- β -lactamasas que se caracterizaron en el presente estudio la más frecuente fue la tipo NDM, encontrada en su mayoría en cepas de *K. pneumoniae*, resultado que coincide con los estudios realizados por Mayta M et al., en Perú quienes reportaron la presencia de β -lactamasa clase B como la predominante en el 62,7 % de los casos, junto al gen blaNDM en *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Providencia rettgeri*; mientras que en *P. aeruginosa* se evidenció el gen blaIMP y blaVIM, así como la coproducción del gen tipo blaIMP/VIM. Sin embargo, las carbapenemasas de clase A las identificaron en el 12,4 % de los aislamientos, siendo el gen tipo blaKPC caracterizado en *K. pneumoniae* y *E. coli*; y la clase D fue reportada en un 24,9 % de los casos, con hallazgo de los genes tipo blaOXA23-like y blaOXA24-like en *Acinetobacter sp.*¹⁶. Igualmente el estudio realizado en Paraguay por Melgarejo N, et al., el año 2021, en el cual detectaron en 96 muestras del orden *Enterobacterales*, genes de resistencia a carbapenemes: blaNDM (92 %) y blaKPC (8 %)²⁰. Estos reportes muestran que las metalo- β -lactamasas tipo NDM están sustituyendo en frecuencia a las serinocarbapenemasas tipo KPC. El primer caso de NDM a nivel mundial fue encontrado en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* en Suecia el año 2008 en un paciente procedente de la India; luego en el 2011 se aisló en Latinoamérica-Guatemala y Colombia, posteriormente estos

microorganismos se diseminaron a otros países de Latinoamérica como Uruguay, Paraguay, Honduras, México, Brasil, Chile, Argentina, Perú y Venezuela²¹; esta propagación pudo deberse a diversos factores como una higiene y sanidad deficiente, dificultad para la obtención de agua potable, automedicación de antibióticos y políticas débiles sobre antimicrobianos a nivel hospitalario²².

La resistencia a la colistina en *P. aeruginosa* es infrecuente (2,2 % según los datos de la Red WHONET-Argentina año 2020)^{23,24}. El Servicio de Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos – INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, recomienda que resultados categorizados como resistentes, deben ser confirmados por una metodología alternativa a la utilizada en primera instancia, o derivar el aislado a un centro de referencia²⁴.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, en el presente trabajo los porcentajes de susceptibilidad y resistencia a la colistina interpretados por las dos normativas (CLSI-EUCAST) se obtuvieron altos porcentaje de susceptibilidad (89 % - CLSI y 91 % - EUCAST) y una baja tasa de resistencia (11% - CLSI y 9% - EUCAST) de las cepas a dicho antibiótico; sin embargo, de los 65 aislamientos se obtuvo una cepa de *P. aeruginosa* con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 4 μ g/mL que utilizando los puntos de corte de CLSI se interpreta como resistente y por EUCAST como sensible. Al realizar algún cambio en la interpretación del CLSI a EUCAST o viceversa, se recomienda un análisis en conjunto con los especialistas involucrados en el manejo de enfermedades infecciosas²⁵. En nuestro laboratorio en conceso con el comité de Infecciones de la Institución, se reporta la CIM obtenida de la colistina según el método de elución de discos, acompañada de los puntos de corte clínicos de ambos comités. Además, el CLSI recomienda anexar una nota advirtiendo que la colistina no debe ser utilizada como monoterapia excepto en casos de infección no complicada del tracto urinario, y en infecciones sistémicas usarse combinada con otro antimicrobiano⁹.

En otro contexto en la presente investigación se obtuvieron porcentajes elevados de susceptibilidad a la colistina frente a los bacilos Gram negativos MDR. Numerosas publicaciones señalan su utilidad en el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* MDR, cuando no se disponen de las nuevas moléculas antimicrobianas^{4,5,26}. Los porcentajes de susceptibilidad a la colistina obtenidos en el presente estudio son similares a los reportados

por el Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA) en el año 2020²⁷, así como los datos emitidos por el boletín de Servicios Antimicrobianos INEI-ANLIS Dr C. G. Malbrán en Argentina 2021²⁴.

Sin embargo, existen estudios que han reportado resistencia de los microorganismos a la colistina, como es el caso de Higuera L et al., en una revisión sistemática de la literatura en el año 2017, quienes identificaron trece brotes de bacilos Gram negativos resistentes a este fármaco en siete países, con predominio en Grecia e Italia, lo cual coincide con la distribución global de carbapenemasas, siendo más prevalentes las tipo KPC y VIM ya que debido a la resistencia a carbapenémicos se utilizó con más frecuencia en el tratamiento de infecciones por estos microorganismos²⁶. Matsuoka-Salazar AN et al., en el 2020, obtuvieron 13,8 % de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a la colistina con una CIM superior a 2 µg/mL, y la presencia del gen *mcr-1* no fue detectado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por su siglas en inglés); lo que se sugiere que la resistencia se debe probablemente a las mutaciones cromosómicas¹⁴. La resistencia a la colistina observada puede deberse al uso excesivo, prolongado o inadecuado del mismo, a la falta de adherencia del personal sanitario a las precauciones universales como la de higiene de lavado de manos²⁶.

En cuanto al método de elución en disco para evaluar la susceptibilidad a la colistina, Jofré M et al., en el año 2020, obtuvieron 95,8 % de concordancia categórica al compararlo con el ensayo de microdilución en caldo, el cual constituye el método de referencia, no siendo concluyente en cepas de *A. baumannii*, por obtenerse falsa resistencia²⁸. Debido a esto, el CLSI para el año 2023, recomendó este método para determinar la susceptibilidad a la colistina frente al orden *Enterobacterales* y *P. aeruginosa* MDR, y en especies de *A. baumannii* por el método de microdilución en caldo como referencia. Sin embargo, ANLIS publica puntos de corte para usar el método de elución en aislados de *A. baumannii* siempre y cuando sean sensibles. Si su interpretación resultase resistente, debe emplearse el método de referencia para su comprobación^{9,24}.

Dentro de las limitaciones de la presente investigación, es importante señalar que en el período de estudio no fue posible caracterizar todas las enzimas carbapenemasas, inferimos la probable presencia de OXA en las especies de *A. baumannii*, más no se llevó a efectuar el método

de referencia ni ningún otro test validado para corroborar el resultado de resistente en los aislados respectivos, y queda pendiente poder detectar la presencia de genes *mobilized colistin resistance* (*mcr-1* por su nombre y siglas en inglés). En cuanto a las fortalezas de esta investigación consideramos de utilidad orientar la terapia antimicrobiana de los BGN MDR practicando el ensayo de la colistina permitiendo incluirlo en el antibiograma, siendo conscientes de las limitaciones del método, y acompañando el respectivo informe microbiológico con las recomendaciones de los comités de expertos, del CLSI y EUCAST, favoreciendo la recopilación de datos sobre la prevalencia de estos microorganismos, de la producción de carbapenemasas con sus tipos, así como la vigilancia del patrón de resistencia a la colistina. Una de las limitaciones importantes en este estudio fue no contar con la anamnesis del paciente correspondiente a cada aislado.

CONCLUSIÓN

En los microorganismos MDR evaluados, el mecanismo de resistencia más común fue la producción de carbapenemasas tipo metalo-β-lactamasas. En vista de que se obtuvo un alto porcentaje de susceptibilidad a la colistina, se recomienda que cuando no se dispone de nuevos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones por microorganismos MDR incluir esta molécula en el antibiograma, guiado por programas de optimización del uso racional de antimicrobianos de cada institución; además de adicionar en el informe microbiológico los puntos de corte establecidos por los principales comités de estandarización de las pruebas de susceptibilidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este estudio clínico; lo redactaron y revisaron la versión final del manuscrito.

FINANCIACIÓN

El estudio no tuvo financiación externa.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

El autor responsable dispone de los datos que respaldan los hallazgos de este estudio que están disponibles bajo petición razonable.

REFERENCIAS

- Organización mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 nov 17 [Citado 2023 jun 02]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. Rev Panam Salud Públ. 2019;43:e65. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>
- Organización mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 feb 27 [Citado 2023 ag 01]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Monzón Tapia CF. Evaluación de la utilización de colistín dentro de un hospital de alta complejidad [Internet, Tesis de grado]. Santiago de Chile: Universidad de Chile- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas; 2018:45. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/173428>
- El-Sayed Ahmed MAEG, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):868-885. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>
- Binsker U, Käsbohrer A, Hammerl JA. Global colistin use: a review of the emergence of resistant Enterobacterales and the impact on their genetic basis. FEMS Microbiol Rev. 2022;46(1):1-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab049>
- Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Zhou Q, Li J. Rescuing the last-line polymyxins: Achievements and challenges. Pharmacol Rev. 2021;73(2):679-728. Disponible en: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000020>
- Melgarejo Touchet NL. Resistencia a colistina en enterobacterales. Rev Salud Públ Parag. 2022;12(2):48-61. Disponible en: <https://revistas.ins.gov.py/index.php/rspp/article/view/202>
- Lewis II JS, Weinstein MP, Bobenchi AM, Campeau S, Cullen SK, Dingle T, et al., editores. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [Internet]. 33rd edition. CLSI Suppl M100. Clinical and Laboratory Standards Institute: USA; 2023:402.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Intern. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. Disponible en: https://view.officeapps.live.com/office/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.eucast.org%2Ffileadmin%2Fsrc%2Fmedia%2FPDFs%2FEUCAST_files%2FBreakpoint_tables%2Fv_13.0_Breakpoint_Tables.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK
- Remolina G SA, Conde M CE, Escobar C JS, Leal C AL, Bravo O JS, Saavedra R SY, et al. Tipos de carbapenemasas expresadas en *Klebsiella spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en seis hospitales de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá – Colombia. Rev Chil Infectol. 2021;38(5):720-723. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182021000500720>
- Camacho-Silvas LA, Portillo-Gallo JH, Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Franco-Santillán R, Duque-Rodríguez J, et al. Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. Cir Cir. 2021;89(4):426-434. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000304>
- Zarate M, Barrantes Salinas D, Cuicapuza D, Velásquez J, Fernández N, Salvatierra G, et al. Frecuencia de resistencia a la colistina en *Pseudomonas aeruginosa*: primer reporte en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Públ. 2021;38(2):308-312. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6977>
- Matsuoka-Salazar AN, Vargas M, Ymaña B, Soza G, Pons M. Resistencia a la colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogorresistente del período 2015-2018 en un instituto materno perinatal de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Públ. 2020;37(4):716-720. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5422>
- Cuenca-Riascos EB, Riascos-Jaramillo HD, Ortiz-Tejedor JG. Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de secreciones bronquiales en una Unidad de Cuidados Intensivos. Kasmera. 2023;51:e5138570. Disponible en: <https://doi.org/10.56903/kasmera.5138570>
- Mayta-Barrios MM, Ramírez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJ. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. Rev Peru Med Exp Salud Públ. 2021;38(1):113-118. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.5882>
- Urrutia Gómez JA, Rueda Riaño AM, Rojas Páez CA, Silva Rodríguez MA, Méndez Fandiño YR. Eficacia de la colistina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos. Univ Med. 2016;57(2):215-225. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-2.ectp>
- Arbizú Medina O, García Rosales K, Castillo Gómez B, Mejía Alvares A, Salinas A. Carbapenemase en *Pseudomonas aeruginosa* en los hospitales de Managua, Nicaragua. Torreón Universit. 2019;21:16-24. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/torreon.v8i21.8851>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incrementodenuovascombinacionesdecarbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. 22 de octubre 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2023-08/2021-octubre-phe-alerta-epi-carbapenemasas.pdf>
- Melgarejo-Touchet N, Brítez CM, Busignani S, Falcón M, López E, Laconich M, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2021;19(2):49-58. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.02.49>
- Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(3):277-297. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1268918>
- Muro de Zaro Alcalá M. Carbapenemasas: un mecanismo de resistencia bacteriana frente las carbapenemas, antibióticos de último recurso [Tesis de grado, internet]. Madrid-España: Universidad Complutense. 2017:20. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/6cd1af4a-a73b-427b-9f6f-193b25e62ff8>
- Pasterán F, Danze D, Menocal A, Cabrera C, Castillo I, Albornoz E, et al. Simple phenotypic tests to improve accuracy in screening chromosomal and plasmid-

- mediated colistin resistance in Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1):e01701-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.01701-20>
24. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS MALBRÁN), Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (Red Whonet Argentina), Red SIREVA II- Argentina, Programa Nacional de Vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana de Gonococo (PROVSAG). Antimicrobianos, vigilancia de resistencia. Informe anual de la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos 2021 [Internet]. Argentina: Servicio Antimicrobianos-INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". 2021:24. Disponible en: <https://antimicrobianos.com.ar/2021/?cat=18>
 25. Sánchez-Bautista A, Coya J, García-Shimizu P, Rodríguez JC. Cambio de CLSI a EUCAST en la interpretación de la sensibilidad a antimicrobianos: ¿cómo influye en nuestro medio? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(4):229-232. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.03.003>
 26. Higueta-Gutiérrez LF, Jiménez Quiceno JN. Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura. *Infectio.* 2017;21(4):214-222. Disponible en: <https://doi.org/10.22354/in.v21i4.684>
 27. Guzmán M, Fernandes Y, editores. Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA). Gráficos y reportes [Internet]. [Citado 2023 ag 11]. Disponible en: <https://provenra.com.ve/graficos-reportes>
 28. Jofré M, Barrera B, Silva F, Berrocal L. Evaluación de la elución de sensidiscos para la determinación de susceptibilidad a colistín en bacilos gramnegativos multi-resistentes. *Rev Chil Infectol* 2020;37(1):87-88. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000100087>