



## MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS CARBAPENEMAS EN *Pseudomonas aeruginosa*

Luis Martínez Martínez y Álvaro Pascual Hernández

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Hospital Universitario Virgen  
Macarena. Universidad de Sevilla

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo que presenta resistencia intrínseca a varios grupos de antimicrobianos. Durante años se ha invocado la baja permeabilidad de su membrana externa como el elemento clave para explicar esta resistencia natural. La permeabilidad de *P. aeruginosa* para compuestos hidrófilos sólo es del 1-8% en comparación con la observada en *Escherichia coli*. Ello se debe, fundamentalmente, a que tanto la estructura como la capacidad funcional de la porina principal de *P. aeruginosa* (OprF) son muy diferentes de las correspondientes a las porinas principales de *E. coli* y otras enterobacterias, limitando significativamente el paso de antimicrobianos. En los últimos años se ha demostrado que la capacidad de esta bacteria para eliminar los antimicrobianos que penetran en la misma, empleando para ello sistemas de expulsión activa, es tan importante o más que la baja permeabilidad de su membrana externa. Además, la práctica totalidad de los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* expresan una  $\beta$ -lactamasa cromosómica de clase C (AmpC, no inhibible por los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas habituales, como el ácido clavulánico) que contribuye a la resistencia a muchos de los  $\beta$ -lactámicos de uso clínico, incluyendo las penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, cefamicinas y muchas de las cefalosporinas de tercera generación. Todo ello reduce notablemente las opciones terapéuticas frente a las infecciones causada por este agente. En la actualidad, los  $\beta$ -lactámicos que, desde un punto de vista clínico, tienen buena actividad frente a *P. aeruginosa* incluyen algunas penicilinas (ureidopenicilinas, carboxipenicilinas, etc.) algunas oximiinocefalosporinas (p. ej. ceftazidima), las cefalosporinas *zwiteriónicas* (como cefepima) y las carbapenemas (imipenema y meropenema). Otras opciones incluyen los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas, pero en un porcentaje variable; según el tipo de paciente, del centro considerado, etc. se aíslan cepas que también son resistentes a estos otros grupos de antimicrobianos.

### COMENTARIOS SOBRE LA CEPA DEL CONTROL

No es necesario estudiar la actividad *in vitro* de muchos antimicrobianos frente a *P. aeruginosa*, porque el microorganismo puede considerarse resistente a los mismos. Sería recomendable estudiar e informar, al menos, una ureidopenicilina, ticarcilina (o en su defecto otra carboxipenicilina, de gran utilidad para inferir mecanismos de resistencia), ceftazidima y gentamicina. Además, se debe estudiar e informar de forma selectiva (en función de los resultados con los anteriores agentes) cefepima, aztreonam, imipenema, meropenema, amicacina, tobramicina y ciprofloxacino. En cepas resistentes es aconsejable evaluar, igualmente, netilmicina, cloranfenicol y cotrimoxazol. Para la práctica totalidad de las cepas de origen clínico los resultados obtenidos con esta batería de antimicrobianos son suficientes para inferir la resistencia y la sensibilidad a otros muchos agentes de posible utilidad terapéutica.

En la cepa objeto del presente control de calidad el rasgo más llamativo, desde el punto de vista de la sensibilidad a los antimicrobianos, era su resistencia a la imipenema. El resto de los antimicrobianos evaluados presentaron valores de CMI que se ajustaban a lo que podríamos considerar fenotipo habitual en esta especie. Por lo que se refiere a los  $\beta$ -lactámicos el microorganismo fue resistente, además de a la imipenema, a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalotina, cefuroxima, cefpodoxima y cefoxitina. De acuerdo con los valores de CMI de cefotaxima y ceftriaxona, y considerando las recomendaciones que el NCCLS establece para estos antimicrobianos, la cepa presentaba sensibilidad intermedia a ambas cefalosporinas. Muchos autores opinan, sin embargo, que con independencia del valor de la CMI, y desde un punto de vista práctico, *P. aeruginosa* debiera considerarse resistente a estos dos antibióticos, dada la escasa actividad que habitualmente presentan estos agentes y a su capacidad para seleccionar *in vivo* mutantes con alto nivel de resistencia. La piperacilina (sola o en combinación con el tazobactam), ceftazidima, cefepima, y meropenema sí fueron activos *in vitro* y los valores de CMI obtenidos correspondieron a la categoría clínica de sensible. La cepa evaluada fue sensible también a los aminoglucósidos y quinolonas, y resistente (como es habitual en *P. aeruginosa*) a la tetraciclina y el cotrimoxazol.

## RESISTENCIA A LAS CARBAPENEMAS Y A OTROS $\beta$ -LACTÁMICOS

La resistencia a la imipenema en *P. aeruginosa* no implica, necesariamente, resistencia a la meropenema o a otros  $\beta$ -lactámicos habitualmente activos (p. ej. ceftazidima o cefepima). Las bases bioquímicas y genéticas que explican estas diferencias de actividad se conocen en la actualidad con bastante detalle. Las cepas de *P. aeruginosa* sin mecanismos adquiridos de resistencia a las carbapenemas son más sensibles a la meropenema que a la imipenema. Las causas exactas de esta mejor actividad aún no se han aclarado completamente, pero podría relacionarse con la mayor penetración de la meropenema a través de la membrana externa, la mayor estabilidad de ésta a la acción hidrolítica de AmpC y la menor concentración necesaria para inhibir las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). En cepas que sí poseen mecanismos específicos de resistencia a las carbapenemas, no siempre existe resistencia cruzada entre imipenema y meropenema porque, como veremos a continuación, existen importantes diferencias en los mecanismos implicados en la resistencia a uno y otro agente.

En la gran mayoría de los casos, la resistencia a la imipenema en *P. aeruginosa* depende de la combinación de la producción de AmpC y de la pérdida de la porina OprD (antes conocida como OprD2). Se han descrito también cepas (particularmente en países del lejano oriente) productoras de carbapenemasas. Aunque en algunos países de Europa se han identificado algunas de estas cepas, hasta el momento no se conocen aislamientos clínicos de este tipo procedentes de España. Algunos autores han relacionado también la resistencia a la imipenema en *P. aeruginosa* con una alteración en la expresión de la PBP 4 pero, como en otros muchas bacterias gramnegativas, hasta el momento no se conoce, apenas, la importancia de las alteraciones de las PBP en este microorganismo.

## PRODUCCIÓN DE $\beta$ -LACTAMASAS

AmpC de *P. aeruginosa* es un enzima inducible por  $\beta$ -lactámicos en la mayoría ( $\geq 75\%$ ) de las cepas clínicas. En algunos casos, el enzima se produce de forma basal a alto nivel, debido a trastornos en los genes reguladores (fundamentalmente *ampD*) que, en condiciones normales, reprimen el gen estructural del enzima; por ello, estas cepas se denominan desreprimidas. En una población habitual de *P. aeruginosa*, la mayoría de los individuos expresan AmpC de forma inducible, pero espontáneamente aparecen mutaciones que determinan que un número muy bajo de bacterias (en torno a  $10^{-5}$ - $10^{-7}$ ) produzcan AmpC de forma constitutiva. La desrepresión en *P. aeruginosa* puede ser parcial o total, lo

que se traduce en la expresión constitutiva de niveles altos o muy altos, respectivamente, de AmpC. En las cepas clínicas clínicas, la desrepresión parcial ocurre en torno al 10-15% de los casos y la desrepresión total en un 5-10%. Si un determinado antimicrobiano destruye la población inducible, pero no a los individuos con enzima desreprimida, estos últimos acabarán sobrecreciendo y, finalmente, reemplazarán a la población inicial. Algunas cepas de *P. aeruginosa* producen, además de AmpC, otras  $\beta$ -lactamasas (adquiridas o secundarias) que interfieren directamente con la actividad de los  $\beta$ -lactámicos. De esta forma, la producción de oxacilinasas y penicilinasas de clase A,  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (muy poco frecuentes) y, como ya se ha señalado, carbapenemasas, pueden afectar el fenotipo de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos de una cepa concreta de *P. aeruginosa*.

En las cepas que no poseen  $\beta$ -lactamasas secundarias, la actividad de los  $\beta$ -lactámicos frente a *P. aeruginosa* depende de su capacidad de inducción de AmpC y de su capacidad para resistir la acción hidrolítica de la enzima, una vez que ésta se induce. Las cefalosporinas de tercera generación y las ureidopenicilinas son activas frente a las cepas que tienen enzima inducible. Estos compuestos tienen una baja capacidad inductora, pero presentan un grado variable de sensibilidad a la hidrólisis. De entre ellos, los más estables a la hidrólisis (piperacilina, ceftazidima, cefepima, etc.) son los más activos *in vitro* frente a las cepas inducibles. Sin embargo, por las razones antes señaladas, estos compuestos pueden determinar la aparición de poblaciones desreprimidas a lo largo del tratamiento. En este tipo de cepas, la alta concentración de enzima acaba afectando también a los compuestos más estables y la cepa será resistente a ellos. Las carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina) no sólo son pobres inductores sino que se hidrolizan muy poco por AmpC de *P. aeruginosa*, por lo que son activas, o sólo sufren una moderada disminución de actividad frente a las cepas con alta producción de AmpC.

La imipenema, por su parte, es una potente inductora del enzima, pero es muy estable a la hidrólisis por la enzima inducida, por ello mantiene una buena actividad frente a *P. aeruginosa*, incluso frente a cepas desreprimidas que carezcan de otros mecanismos de resistencia (ver posteriormente). Otro tanto sucede con la meropenema, que es aún más estable a la hidrólisis por AmpC y posee menor capacidad inductora. La baja tasa de hidrólisis de la imipenema por AmpC se traduce en una actividad enzimática mínima cuando esta se determina mediante espectrofotometría, pero no hay duda de la contribución del enzima en la resistencia a este antimicrobiano, como demuestra la disminución de las CMI de imipenema cuando ésta se combina con BRL42715 (un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas de serina no disponible comercialmente).

## **PORINAS Y MECANISMOS DE PENETRACIÓN**

La penetración de la imipenema y otras carbapenemas a través de la membrana externa de *P. aeruginosa* ocurre a través de la porina OprD, específica para el transporte de aminoácidos dibásicos y de glutamato. Presumiblemente, la analogía estructural entre las carbapenemas y los aminoácidos dibásicos explica la capacidad de las primeras para penetrar usando OprD. Se ha demostrado que *P. aeruginosa* es más sensible a las carbapenemas en un medio mínimo que en Mueller-Hinton; si al medio mínimo se le añaden aminoácidos dibásicos (que compiten con las carbapenemas para penetrar a través de OprD) la actividad de estos antimicrobianos disminuye considerablemente, lo que no ocurre con las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos o quinolonas porque estos otros compuestos tienen vías de penetración independientes de OprD.

La síntesis de OprD disminuye en presencia de salicilato, por lo que este compuesto, disminuye también la actividad de las carbapenemas. En nuestro laboratorio se ha comprobado que algún componente usado en la fabricación de las sondas urinarias de látex

siliconizado (aún no identificado) ejerce una acción similar: disminuye la síntesis de OprD y aumenta las CMI de imipenema y meropenema.

La pérdida de la porina determina una menor concentración de imipenema en el espacio periplásmico, lo que junto con la producción de AmpC acaba determinando, finalmente, resistencia. En la Tabla 1 se recogen valores de CMI de imipenema y meropenema según la expresión de OprD y de AmpC. Algunas cepas con sensibilidad disminuida a la imipenema (CMI de 2 a 8 µg/ml) no tienen una pérdida completa de OprD, pero sí expresan esta porina en mucha menor cantidad que las habitualmente sensibles (CMI  $\leq$  1 µg/ml). La imipenema tiene la capacidad de seleccionar *in vivo* mutantes deficientes en OprD, por lo que no es de extrañar que su uso en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* conlleve el riesgo de fracaso terapéutico, que varios estudios han cifrado en torno al 15-20% de los casos.

**Tabla 1. CMI de  $\beta$ -lactámicos frente a cepas isogénicas de *P. aeruginosa*.**

Cepa	AmpC	OprD	Imipenema	Meropenema
1	Desreprimida	+	2	0,25
2	Deficiente	+	0,25	0,125
3	Desreprimida	-	16	4
4	Deficiente	-	0,5	2

## BOMBAS DE EXPULSIÓN

El reciente descubrimiento de las bombas de expulsión activa ha ayudado a aclarar algunos de los fenotipos de resistencia de *P. aeruginosa* a los  $\beta$ -lactámicos (y a otros antimicrobianos). Existen varias familias de bombas (proteínas) capaces de eliminar antimicrobianos: algunas sólo eliminan un tipo de compuestos (p. ej. tetraciclinas), pero otras expulsan una amplia variedad de sustratos, con escasa relación química entre sí, por lo que se denominan bombas de expulsión multidroga. Hasta el momento se han caracterizado en detalle cuatro bombas de expulsión multidroga en *P. aeruginosa*. Todas ellas pertenecen a la subfamilia de bombas tipo RND (resistencia-nodulación-división), caracterizadas por la actividad conjunta de tres proteínas: una proteína situada en la membrana citoplásmica (la bomba, realmente), otra situada en la membrana externa que permite la eliminación de los antimicrobianos al medio externo (y que no es una porina en el sentido tradicional aplicado al término) y una tercera, periplásmica, que conectaría las dos proteínas anteriores. Estas bombas eliminan los antimicrobianos del interior de *P. aeruginosa* empleando la energía de la fuerza motriz de protones, intercambiando el antimicrobiano a eliminar con un hidrogenión.

Los sistemas identificados hasta ahora en *P. aeruginosa* son: MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN y MexX-MexY-OprM. Como puede observarse dos de los sistemas comparten la proteína de membrana externa OprM. Todos ellos están codificados por operones de tres genes, excepto MexX-MexY (por su ya indicada dependencia de OprM) y su expresión depende de genes reguladores, que con frecuencia están reprimiendo la expresión del correspondiente operón. La denominación de estos sistemas se ha hecho con arreglo a la disposición de los respectivos genes en el cromosoma: el primer componente corresponde a la proteína periplásmica, el segundo a la bomba propiamente dicha y el tercero a la proteína de membrana externa.

MexA-MexB-OprM se expresa de forma basal y su actividad afecta (entre otros muchos compuestos) a la meropenema, pero no a la imipenema. Esta bomba también elimina carboxipenicilinas (y otros  $\beta$ -lactámicos), por lo que la resistencia a la carbenicilina (o a la ticarcilina), en ausencia de  $\beta$ -lactamasas específicas, se ha relacionado con la

hiperexpresión de este mecanismo de resistencia. Se acepta que la capacidad de MexA-MexB-OprM para eliminar meropenema, pero no imipenema, depende de la distinta estructura de ambos compuestos: la meropenema posee un radical lipófilo, no presente en la imipenema, que le permite ser reconocido y eliminado por MexB. La expresión basal de este sistema es fundamental para explicar la resistencia intrínseca de *P. aeruginosa*: si el sistema se inactiva, el microorganismo se torna hipersensible a los  $\beta$ -lactámicos y otros antimicrobianos, aún cuando siga expresando AmpC.

Las mutantes de *P. aeruginosa* que sobreexpresan el sistema de expulsión MexA-MexB-OprM presentan resistencia a la meropenema, pero no necesariamente a la imipenema. Estas mutantes se denominan *nalB* y habitualmente aparecen como consecuencia de mutaciones en el gen regulador *mexR*, que deja de actuar como inhibidor de la expresión de *mexAB-oprM*. Curiosamente, las cepas de *P. aeruginosa* que sobreexpresan otro sistema, MexE-MexF-OprN, también suelen ser resistentes a la imipenema, pero ello no se relaciona con la actividad específica del sistema de eliminación, sino a que estas mutantes, además, dejan de producir OprD, debido probablemente a la acción de un único regulador que activa la producción de la bomba e inhibe la expresión de la porina.

La meropenema también utiliza OprD para penetrar en *P. aeruginosa*, por lo que la resistencia con trascendencia clínica a este compuesto deriva de la combinación de la pérdida de OprD y de expresión de MexA-MexB-OprM. Debido a la alta estabilidad de la meropenema a la acción hidrolítica de AmpC, la hiperproducción de este enzima tiene menor trascendencia que en el caso de imipenema (ver tabla 1). En la tabla 2 se indican los valores de CMI de las carbapenemas frente a cepas de *P. aeruginosa* que difieren en la expresión del sistema MexA-MexB-OprM.

**Tabla 2. CMI de carbapenemas frente a cepas isogénicas de *P. aeruginosa*.**

Cepa	MexA-MexB-OprM	AmpC	Imipenema	Meropenema
A	+	+	0,5	0,25
B	-	+	0,5	0,125
C	+	-	0,25	0,25
D	-	-	0,25	0,06

## EFFECTO CONJUNTO DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los mecanismos de resistencia expuestos previamente se combinan de forma variable en las cepas clínicas de *P. aeruginosa*; ello explica que muchas de ellas, deficientes en OprD, sean a la vez resistentes a la imipenema y a la meropenema, pero que algunas sólo lo sean a una de las dos carbapenemas. Considerando que la expresión de AmpC es más frecuente que la hiperexpresión de MexA-MexB-OprM, se puede entender que, en cepas clínicas, la frecuencia de resistencia a la imipenema sea mayor que la del otro compuesto del grupo. Así pues, la resistencia de *P. aeruginosa* a  $\beta$ -lactámicos depende, tanto de la producción de  $\beta$ -lactamasas como de otros muchos factores no relacionados con estas enzimas. Por ello, en este microorganismo, es particularmente complejo intentar establecer los mecanismos de resistencia subyacentes en una cepa concreta partiendo únicamente del fenotipo de resistencia: en la mayoría de los casos será necesario estudiar también las bases moleculares de los posibles mecanismos implicados. A título orientativo, en la tabla 3, se recogen los fenotipos esperables en cepas que expresan distintos mecanismos de resistencia.

En nuestro caso el análisis de los mecanismos de resistencia en la cepa de *P. aeruginosa* obtenida tras el tratamiento con imipenema, en comparación con los observados en la cepa aislada antes del tratamiento, demostró que ambas cepas expresaban una sola

$\beta$ -lactamasa inhibida por la cloxacilina, pero no por el ácido clavulánico, y que, en ambas, la actividad basal de  $\beta$ -lactamasa era baja pero aumentaba cuando se realizaba una inducción con cefoxitina, lo que indicaba que las dos producían AmpC inducible. El análisis de las proteínas de membrana externa en geles de poliacrilamida permitió demostrar que el aislamiento post-tratamiento carecía de una proteína, presente en el aislamiento inicial, de aproximadamente 46 Kda, reconocida por un anticuerpo anti-oprD, según se puso de manifiesto mediante *western-blotting*. Ninguno de los dos aislamientos expresaba una proteína de membrana externa compatible con OprM (aprox. 50 Kda), pero en ambos se pudo reconocer dicha proteína empleando un anticuerpo específico anti-OprM, lo que indica que en ambas cepas existía una expresión basal de MexA-MexB-OprM. En conclusión, la cepa post-tratamiento se hizo resistente a la imipenema por la combinación de la pérdida de OprD y la expresión inducible de AmpC; la cepa era sensible a la meropenema porque no existía una hiperexpresión adicional de MexA-MexB-OprM.

A pesar de la aparente facilidad con la que podemos explicar en la actualidad la resistencia a las carbapenemas en *P. aeruginosa*, no hemos de descartar la importancia de otros posibles mecanismos que podrían comenzar a conocerse en un futuro. Es posible que otras porinas, además de OprD, estén también implicadas en la penetración de las carbapenemas. A tal respecto hemos de considerar que la secuenciación del genoma completo de *P. aeruginosa* PAO1 ha demostrado la existencia de muchas proteínas análogas a OprD cuyo papel se desconoce en la actualidad. Igualmente, se sabe que además de los sistemas de expulsión antes indicados, *P. aeruginosa* posee otros operones que podrían codificar nuevos sistemas cuya trascendencia nos resulta en la actualidad desconocida.

La información sobre mecanismos de resistencia generada en otros microorganismos podría, igualmente, arrojar alguna información de interés al considerar *P. aeruginosa*. En *K. pneumoniae*, por ejemplo, nuestro laboratorio ha demostrado la importancia de una porina menor, OmpK37, para la penetración de las carbapenemas (en colaboración con V. J. Benedí, Universidad de las Islas Baleares) y el incremento de resistencia a la imipenema en mutantes del núcleo del lipolisacárido (en colaboración con J. Tomás, Universidad de Barcelona). Igualmente hemos podido observar recientemente que la resistencia de *A. baumannii* a las carbapenemas no sólo depende de la expresión de las  $\beta$ -lactamasas con mayor o menor actividad hidrolítica, sino también con la alteración de la expresión de PBP.

Desde un punto de vista clínico un planteamiento interesante es considerar la diferente trascendencia de la selección de resistencias con imipenema y meropenema en *P. aeruginosa*. La experiencia demuestra que son más frecuentes en clínica las mutantes resistentes al primero de estos compuestos, por las razones anteriormente indicadas. Sin embargo, la pérdida de OprD (fundamental en la resistencia a la imipenema) se puede considerar un fenómeno que entraña un bajo riesgo de co-selección de resistencias, ya que otros  $\beta$ -lactámicos y otros antimicrobianos no utilizan esta porina para su penetración a través de la membrana externa. Por el contrario, la resistencia a la meropenema, al asociarse al incremento de la actividad de MexA-MexB-OprM, puede determinar una mayor posibilidad de resistencia a otros sustratos eliminados por este sistema, entre los que se incluyen las fluoroquinolonas, uno de los principales grupos con potencial aplicación clínica.

Hasta el momento hay demasiada poca información sobre el significado clínico de la existencia de cepas resistentes a la imipenema y sensibles a la meropenema, y viceversa (definiendo estos conceptos en función de valores de CMI y los correspondientes puntos de corte). Desconocemos, por ejemplo, si la meropenema sería efectiva en el tratamiento de cepas aparentemente sensibles pero que han perdido OprD (resistentes a la imipenema) o, por el contrario, si la imipenema es activa en las mutantes hiperproductoras de MexA-MexB-OprM. Tampoco sabemos si el uso de carbapenemas "activas" *in vitro* generaría un mayor riesgo de aparición de mutantes resistentes cuando se trate de cepas que poseen algún

mecanismo de resistencia que cuando se trate de cepas de *P. aeruginosa* que carecen de ese mecanismo. Es obvio que, como en otras ocasiones, los estudios *in vitro* y el análisis de los aspectos basales de la resistencia a las carbapenemas en *P. aeruginosa* van muy por delante de los estudios de naturaleza clínica, mucho más complejos de realizar, ciertamente. En un futuro a corto plazo deberían planificarse estudios orientados clínicamente que permitan corregir este desequilibrio.

## BIBLIOGRAFÍA

- CARMELI Y, TORILLET N, ELLIOPOULOS GM, SAMORE MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agentes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43: 1379-1382.
- LI XZ, ZHANG L, POOLE K. Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45: 433-436.
- LIVERMORE DM. Interplay of impermeability and chromosomal  $\beta$ -lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992, 36: 2046-2048.
- LIVERMORE DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47:247-250.
- LIVERMORE DM, WOODFORD N. Carbapenemases: a problem on waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000, 3: 489-495.
- QUINN JP, DUDEK EJ, DIVINCENZO CA, LUCKS DA, LERNER SA. Emergence of resistance to imipenem during therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 1986, 154: 289-294.
- SRIKUMAR R, PAUL CJ, POOLE K. Influence of mutations in the *mexR* repressor gene on expression of the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2000, 182: 1410-1412.





**Tabla 3. Fenotipos de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos de *Pseudomonas* observados en cepas que expresan distintos mecanismos<sup>a</sup>.**

Ticarcilina	Ticarcilina/ clavulánico	Piperacilina	Ceftazidima	Cefepima	Imipenema	Meropenema	Mecanismo	Frecuencia
S	S	S	S	S	S	S	AmpC basal; OprD (+)	Frecuente
S	S	S	S	S	r	s	AmpC basal; OprD (-)	Poco frecuente
S	S	I	I	I	S	S	Desrepresión parcial AmpC; OprD (+)	Moderadamente frecuente
S	S	I	I	I	r	s	Desrepresión parcial AmpC; OprD (-)	Poco frecuente
I/r	I/r	R	R	R	s	S	Desrepresión total AmpC; OprD (+)	Poco frecuente
I/r	I/r	R	R	R	R	r	Desrepresión total AmpC; OprD (-)	Poco frecuente
R	R	S, I, R	S, I, R	S, I, R	r, R	R	OprD (-)	Poco frecuente
R	R	s/I	R	ND	R	R	Hiperexpresión MexAB-OprM	Poco frecuente
R	I/S	S	R	R	S	S	Carbapenemasa	Poco frecuente
R	R	I/R	R	R	S	S	$\beta$ -lactamasa PER1	Poco frecuente
R	S	R	S	S	S	S	$\beta$ -lactamasa OXA11	Poco frecuente
R	I	I	S	S	S	S	$\beta$ -lactamasa TEM1	Poco frecuente
R			S	S	S	S	$\beta$ -lactamasa PSE1	Poco frecuente

<sup>a</sup>Abreviaturas: S: Sensibilidad; s: Sensibilidad disminuida, valores de CMI superiores a los del fenotipo salvaje o cercanos al punto de corte de sensibilidad; I: Intermedio; R: Resistencia; r: Bajo nivel de resistencia. ND: No Determinado