

Brotos hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura

Luis Felipe Higueta-Gutiérrez^{1,2}, Judy Natalia Jiménez Quiceno^{1,*},

Resumen

Objetivo: la colistina se ha constituido en un medicamento de uso común en países endémicos en resistencia a carbapenémicos; sin embargo, con su uso ha emergido el reporte de resistencia. El objetivo de este estudio es describir los brotes hospitalarios por bacterias resistentes a colistina

Material y método: revisión sistemática de la literatura en cinco bases de datos siguiendo los criterios de la guía PRISMA de identificación, tamización, elección e inclusión.

Resultados: Se identificaron 13 brotes en 7 países diferentes, 77% (n = 10) en Italia y Grecia, y 61,5% (n=8) en cepas de *K. pneumoniae*. Los pacientes presentaron condiciones de base, con múltiples comorbilidades y exposición afrecuente a los servicios de salud. Las pruebas y los criterios de susceptibilidad fueron variables, los mecanismos de resistencia que se encuentran simultáneamente con resistencia a colistina incluyen carbapenemasas y betalactamasas de espectro extendido. El genotipo predominante de acuerdo a MLST fue el ST-258.

Conclusión: la emergencia de resistencia a colistina no se circunscribe a un grupo etario ni a una comorbilidad específica; sin embargo, se concentra en países donde la resistencia a carbapenémicos es endémica. Esto permite alertar a las autoridades sanitarias y a los centros hospitalarios para establecer programas de vigilancia, prevención y control que permiten la detección y contención oportuna de esta problemática

Palabras clave: Brotes de enfermedades, colistina, resistencia a medicamentos

Outbreaks of colistin resistant bacteria: systematic review

Abstract

Objective: colistin has become a drug commonly used in endemic countries in resistance to carbapenems; however, with their use has emerged the resistance. The objective of this study is to describe outbreaks by bacteria resistant to colistin

Design: systematic review of the literature in five databases with the criteria guide PRISMA of identification, tamization, election and inclusion.

Results: 13 outbreaks were identified in 7 different countries, 77% (n = 10) in Italy and Greece, and 61.5% (n = 8) in *K. pneumoniae* strains. Patients had baseline conditions, multiple comorbidities and frequent exposure to health services. Tests and susceptibility criteria were variable, the resistance mechanisms that are simultaneously with the resistant to colistin include carbapenemases and extended spectrum beta-lactamases. The predominant genotype according to MLST was the ST-258.

Conclusion: the emergence of resistance to colistin is not limited to an age group or a specific comorbidity; however, it concentrated in countries where resistance to carbapenems is endemic. This allows alert health authorities and hospitals to establish programs of surveillance, prevention and control that enable timely detection and containment of this problem

Keywords: Disease Outbreaks, colistin, Drug Resistance

Introducción

Las infecciones causadas por bacilos Gramnegativos se han constituido en un problema creciente en la práctica clínica debido al surgimiento de mecanismos de resistencia a casi la totalidad de antibióticos empleados para su manejo, lo que cual ha derivado en infecciones más graves, esquemas de tratamiento más largos y complejos¹. El mecanismo de resistencia más común a este grupo bacteriano, lo constituye la pro-

ducción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), un grupo de enzimas capaz de hidrolizar la mayoría de antibióticos beta-lactámicos, con excepción de los carbapenémicos, por lo que estos últimos se han constituido en el tratamiento de elección en infecciones por bacterias de ese tipo. No obstante, en la última década se ha presentado un incremento global en el reporte de infecciones por *Enterobacteriaceae*, y bacilos Gramnegativos no fermentadores como *P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos^{2,3}, generando un

1 Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada (MICROBA), Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

2 Grupo de Investigación en Salud y sostenibilidad. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

* Autor para correspondencia.

Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Calle 67 N° 53-108, bloque 5, oficina 5-135, Medellín, Colombia. Teléfono: (574) 219 5497
Correo electrónico: nataliajudea@gmail.com

Recibido: 01/12/2016; Aceptado: 03/12/2017

Cómo citar este artículo: L.F. Higueta-Gutiérrez, et al. Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura. Infectio 2017; 21(4): 214-222

gran impacto clínico al reducir sustancialmente las opciones terapéuticas, mucho más cuando el desarrollo e investigación de nuevas moléculas ha declinado en todo mundo¹.

Esta situación condujo al uso de las polimixinas, específicamente la polimixina E o colistina, como tratamiento de elección para tratar las infecciones por estos microorganismos multi-resistentes⁴.

La colistina ha sido usada clínicamente desde 1950 en el tratamiento de infecciones por bacterias Gramnegativas. El mecanismo de acción se explica por su naturaleza policatiónica con fracciones hidrófilas y lipófilas, las cuales actúan a través de interacciones electrostáticas con la membrana externa de las bacterias Gramnegativas desplazando competitivamente cationes divalentes de los lípidos de la membrana, que genera cambios en la permeabilidad y favorece la liberación del contenido intracelular⁵. En principio el uso del antibiótico se vio restringido por su asociación con casos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad; sin embargo, dos razones han llevado a retomar su uso: i) estudios recientes que demuestran que la toxicidad es mucho menor de lo que se creía inicialmente⁶ y ii) la emergencia de bacterias multi-resistentes, específicamente *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* que sólo presentan susceptibilidad a este agente⁴.

Teniendo en cuenta lo anterior, el uso de la colistina se ha generalizado en algunos países endémicos para bacterias con resistencia a carbapenémicos; además en la literatura es frecuente encontrar textos que recomiendan su uso para casos específicos como el tratamiento de absceso hepático por *P. aeruginosa* multirresistente⁷, de infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos⁸ y de endocarditis por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos⁹ entre otros, con el advenimiento del uso de la colistina se ha comenzado a reportar la resistencia a este antibiótico en diferentes países del mundo, como Italia¹⁰, España¹¹, Francia¹², Argelia¹³, Reino Unido¹⁴ y Suiza¹⁵, así como en diferentes especies bacterianas como *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*

El reporte de estos casos, sumado al uso excesivo, prolongado o inadecuado de la colistina, a la falta de adherencia del personal sanitario a las precauciones universales de higiene de manos y al uso cada vez más frecuente de técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, hace suponer la aparición de brotes hospitalarios de bacterias resistentes a este antibiótico. La experiencia ha mostrado que los brotes hospitalarios generan un impacto importante en términos de morbilidad y mortalidad, en el cierre de salas hospitalarias y en los costos por los gastos en los que se incurren para tratar de contenerlos (16), por lo que toma relevancia el conocimiento de las características de los brotes de infecciones ocasionados por estas bacterias resistentes.

Por lo anterior se diseñó este estudio con el objetivo de describir las publicaciones sobre brotes hospitalarios ocasionados por enterobacterias resistentes a colistina, identificar las

características clínicas de los individuos afectados, el mecanismo de resistencia involucrado, las formas de transmisión, los genotipos predominantes y las medidas de intervención destinadas a interrumpir la cadena de diseminación.

Material y métodos

Tipo de estudio: se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo un protocolo definido a priori para las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión descritas en la guía PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses)

Etapas de identificación de estudios: en agosto del año 2015, se realizó una búsqueda de artículos de investigación originales en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo y Lilacs. Las estrategias de búsqueda incluyeron los términos MeSh (Medical Subject Headings) y no MeSH Colistin, Resistant, Emergence, Outbreak, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*; y se construyó el siguiente algoritmo para la base de datos Pubmed (((Colistin[Title]) AND Resistant[Title]) AND (Emergence[Title/Abstract] OR Outbreak[Title/Abstract])) AND (Klebsiella[Title/Abstract] OR Pseudomonas[Title/Abstract] OR Enterobacter[Title/Abstract] OR Acinetobacter[Title/Abstract]), para Science Direct TITLE(Colistin) AND TITLE(Resistant) AND TITLE-ABSTRACT-KEY(Emergence) OR TITLE-ABSTRACT-KEY(Outbreak) AND TITLE-ABSTRACT-KEY(Klebsiella) OR TITLE-ABSTRACT-KEY(Pseudomonas) OR TITLE-ABSTRACT-KEY(Enterobacter) OR TITLE-ABSTRACT-KEY(Acinetobacter), para Scopus TITLE (colistin) AND TITLE (resistant) AND TITLE-ABS-KEY (emergence) OR TITLE-ABS-KEY (outbreak) AND TITLE-ABS-KEY (Klebsiella) OR TITLE-ABS-KEY (Pseudomonas) OR TITLE-ABS-KEY (Enterobacter) OR TITLE-ABS-KEY (Acinetobacter), para Scielo (ti:(colistin AND resistant)) AND (ab:(Emergence OR outbreak)) AND (ab:(Klebsiella OR Acinetobacter OR enterobacter OR pseudomonas)) y para Lilacs ((colistin) AND (resistant)) [Title words] AND ((outbreak) OR (emergence)) [Abstract words] AND ((Klebsiella) OR (Acinetobacter) OR (enterobacter) OR (pseudomonas)) [Abstract words], esto sin limitar la temporalidad de las publicaciones. La etapa finalizó con la exportación de los artículos identificados hacia los gestores de referencias *Zotero* y *EndnoteWeb* con el propósito de eliminar publicaciones duplicadas y garantizar la reproducibilidad.

Etapas de tamización: en esta etapa se realizó la lectura de los resúmenes de las publicaciones y a partir de ella se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: i) que fuesen artículos originales, ii) con los términos de búsqueda en título, resumen y/o palabras clave, iii) publicados en inglés, español o portugués y iv) que su objetivo fuese describir brotes de bacterias resistentes a colistina.

Etapas de elección: los artículos tamizados en la fase anterior fueron excluidos dependiendo del cumplimiento de los siguientes criterios: i) artículos no disponibles en su totalidad en las bases de datos consultadas, ii) investigaciones que no

presentasen el grado de relación genética de los aislados a partir de una técnica de tipificación molecular y iii) estudios con problemas de validez interna evaluados por la omisión en el texto de características de persona, tiempo y lugar.

La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión fue realizada dos veces en un intervalo de tiempo de 1 mes para garantizar la reproducibilidad de la selección de la información.

Eta de inclusión y recolección de la información: Debido a que las investigaciones no cumplían todas las recomendaciones descritas en la guía para la publicación de estudios de brotes ORION (*Outbreak Reports and Intervention Studies Of Nosocomial infection*)¹⁷, se construyó un base de datos en Microsoft Excel, con los artículos incluidos; donde se extrajo información relacionada con las variables de espacio, tiempo y lugar del estudio, año de publicación, país en el que se realizó el estudio, fecha inicial y final del brote, número de instituciones de salud involucradas y número de camas de cada institución como indicador indirecto del número de personas expuestas al brote. Así mismo características de los individuos afectados como número de personas infectadas o colonizadas con aislamiento resistentes a colistina, edad de las personas afectadas, comorbilidades, tipo de muestra de la que se obtuvo el aislamiento resistente, exposición previa a la colistina, manejo terapéutico y evolución de los pacientes; y características de los aislados, género y especie bacteriana, pruebas de susceptibilidad utilizadas, criterio para definir la resistencia, genes de resistencia que se encuentran simultáneamente con la resistencia a colistina y el genotipo. Finalmente se incluyeron las siguientes características del estudio

del brote como indicador indirecto de la calidad de las publicaciones: identificación del caso índice o primario, descripción de la curva epidémica, inclusión de muestras del ambiente hospitalario, herramienta de epidemiología molecular utilizada y las intervenciones dirigidas a controlar el brote.

Análisis de la información: la descripción de los estudios se realizó con base en frecuencias absolutas y relativas en el software Microsoft Excel.

Resultados

En la búsqueda inicial se identificaron 144 artículos (Scopus n= 62, Pubmed n= 59, Science Direct n= 18, Scielo n= 3, Liliacs n= 2) con los términos de búsqueda en título, resumen y/o palabras clave, de ellos se eliminaron 73 duplicados, 42 por no cumplir los criterios de inclusión y 16 por cumplir con los criterios de exclusión (Figura 1).

En total se incluyeron en la síntesis 13 artículos, el 69,2% (n= 9) de ellos fue publicado en los últimos 5 años, en 7 países diferentes, 77% (n = 10) en Europa con predominio en Italia y Grecia. La mayoría de publicaciones 61,5% (n=8) reportan la resistencia a colistina en cepas de *K. pneumoniae*, seguido de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Los brotes se han presentado en 22 instituciones hospitalarias diferentes, de todos los tamaños y afectan diferentes salas, incluidas instituciones pediátricas de pacientes con fibrosis quística y unidades de cuidado intensivo. El total de pacientes afectados fue de 179 con un rango que va de 5 a 40 pacientes por brote; la duración de los estudios osciló entre 1 a 60 meses (Tabla 1).

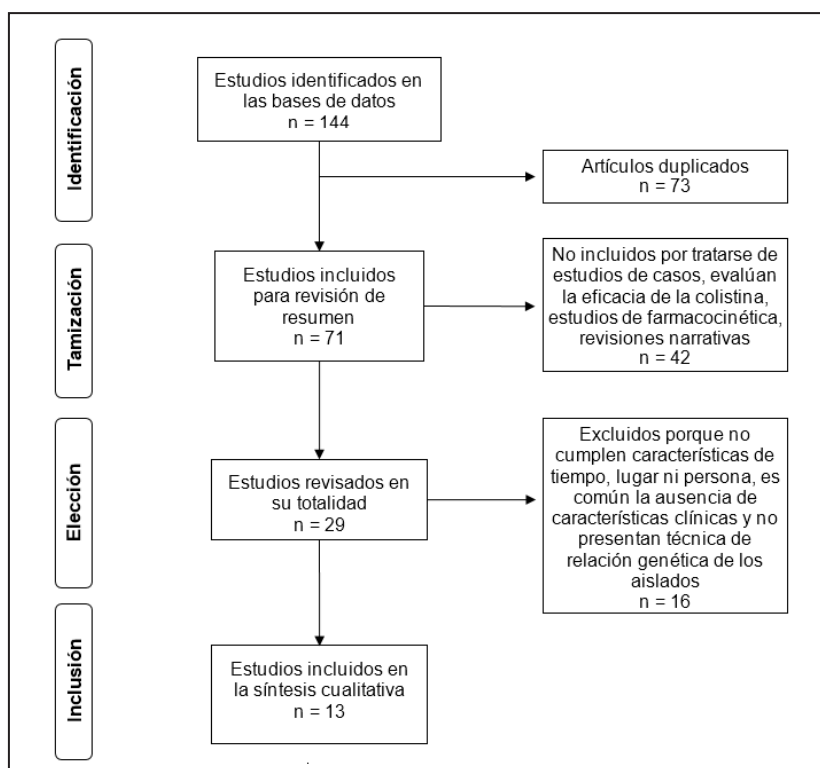


Figura 1. Algoritmo de selección de artículos

Tabla 1. Caracterización del tiempo y lugar de las investigaciones

Autor	País	Duración estudio (meses)	n Hospitales	n Camas del hospital	n individuos	Bacteria
Antoniadou ⁽¹⁸⁾ 2007	Grecia	16	1	750	13	<i>K. pneumoniae</i>
Bogdanovich ⁽¹⁹⁾ 2011	USA	4	2	ND	5	<i>K. pneumoniae</i>
Kontopoulou ⁽²⁰⁾ 2010	Grecia	4	2	350	5	<i>K. pneumoniae</i>
				1040	2	
Mamina ⁽²¹⁾ 2012	Italia	6	1	901	28	<i>K. pneumoniae</i>
Marchaim ⁽²²⁾ 2011	USA	1	3	360	5	<i>K. pneumoniae</i>
				570		
				35		
Mezzatesta ⁽²³⁾ 2011	Italia	2	2	ND	8	<i>K. pneumoniae</i>
Tóth ⁽²⁴⁾ 2010	Hungría	6	3	ND	6	<i>K. pneumoniae</i>
Weterings ⁽²⁵⁾ 2015	Países bajos	5	2	1370	6	<i>K. pneumoniae</i>
				150		
Denton ⁽²⁶⁾ 2002	Reino Unido	60	1	150	6	<i>P. aeruginosa</i>
Johansen ⁽²⁷⁾ 2008	Dinamarca	60	1	260	27	<i>P. aeruginosa</i>
		12		280	40	
Mentzelopoulos ⁽²⁸⁾ 2007	Grecia	1	1	ND	5	<i>P. aeruginosa</i>
Agodi ⁽²⁹⁾ 2014	Italia	31	2	ND	16	<i>A. baumannii</i>
Lesho ⁽³⁰⁾ 2013	USA	11	1	ND	7	<i>A. baumannii</i>

ND: Información no disponible

Características clínicas de los pacientes

En alusión a las características clínicas de los pacientes se destaca que la infección o colonización se presentó en personas de todas las edades (4 a 86 años), con múltiples morbilidades, dispositivos médicos invasivos o contacto frecuente con los servicios de salud. Las muestras de las que se obtuvieron los aislados son variables e incluyen muestras de orina, tracto respiratorio superior e inferior, sangre, tracto gastrointestinal y heridas. En la mayoría de las investigaciones refieren el uso previo de colistina como factor desencadenante de la resistencia; no obstante, también se presentan casos de infección o colonización en la ausencia de uso previo del antibiótico aunque presentan resistencia a carbapenémicos (Tabla 2). Sólo 5 estudios indican el tratamiento de los pacientes, que en todos los casos fue combinado e incluye aminoglicósidos más carbapenémicos y/o gliciliclinas, así como altas dosis de colistina más una gliciliclina y/o un aminoglicósido. La evolución de los pacientes fue variable y la mortalidad varió desde 0% hasta 85%, aunque esta no es atribuible a la infección.

Características fenotípicas y genotípicas de las bacterias

Las pruebas de susceptibilidad utilizadas fueron variables y dependían del microorganismo evaluado, incluían microdilución en caldo, dilución en agar, Vitek-2 y Etest, siendo este último el más utilizado. En cuanto al criterio de susceptibilidad en *K. pneumoniae* el más utilizado fue el recomendado por EUCAST; sin embargo, se destaca que en algunos estudios aplicaron a *K. pneumoniae* el criterio de resistencia que sugiere la CLSI para *A. baumannii*. Por su parte, en *A. baumannii* el criterio utilizado fue el de CLSI 2012 y los estudios en *P. aeruginosa* no indican el criterio de susceptibilidad aplicado. El mecanismo de resistencia a colistina sólo fue descrito en una de las investigaciones en el que se relaciona con mutaciones puntuales en los genes *pmrA1* y *pmrB* que codifican para lipopolisacáridos. En alusión a otros mecanismos de resistencia que se encuentran simultáneamente con la resistencia a colistina se encontró, que para el caso de *K. pneumoniae* los genes más comunes fueron los que codifican para carbapenemasas (*bla*_{KPC-2} -2, *bla*_{KPC-3}), y los genes de betalactama-

sas de espectro extendido (bla_{SHV-11} , bla_{SHV-12} , bla_{SHV-28} , bla_{TEM-1} , bla_{OXA-9} , bla_{CTM-15}). Así mismo, el genotipo predominante de acuerdo a MLST fue el ST-258, sin embargo, también se reportaron los ST11, ST273 y ST15.

En *P. aeruginosa* sólo un estudio reporta la presencia de genes de resistencia a carbapenemasas, y corresponde al bla_{VIM-1} , por su parte lo complejos clonales encontrados fueron variables. Finalmente, en *A. baumannii* se reportaron los genes $bla_{OXA-51-like}$, bla_{OXA-82} y la secuencia de inserción IS*Aba1* (Tabla 3).

Estudio y control de los brotes

Con respecto a las características del estudio de brotes se encontró que en el 77% de las investigaciones se identificó el caso índice o primario, 85% presenta la curva epidémica y sólo 15% incluye muestras ambientales para identificar el origen de la infección. La herramienta de tipificación molecular más utilizada para describir el grado de relación genética de los aislados fue la electroforesis en gel de campo pulsado que se empleó en el 61% de las investigaciones, seguida por MLST que se empleó en el 46% de los estudios.

En cuanto a las medidas de control del brote se presentan la limpieza y desinfección de ambiente y equipos; la destinación de personal de salud exclusivo para el cuidado de los individuos infectados o colonizados; el aislamiento de contacto y la implementación de pruebas de tamización y/o vigilancia; pese a ello, dos investigaciones refieren que las medidas de control del brote no fueron efectivas pues se siguieron presentando nuevos casos (Tabla 4).

Discusión

En este estudio se identificaron trece brotes de resistencia a colistina, reportados en 7 países diferentes, con predominio de Grecia e Italia lo cual coincide con la distribución global de carbapenemasas, donde Grecia es considerado un país endémico para KPC, que presenta además altas prevalencias de VIM, mientras que Italia presenta varios brotes que involucran bacterias portadoras de carbapenemasas del tipo KPC y VIM². Estos hallazgos muestran como la emergencia de la resistencia a colistina se presenta en contextos de previa resistencia a carbapenémicos, donde se populariza el uso de la colistina como tratamiento de elección para bacterias multi-

Tabla 2. Descripción de las variables clínicas de los individuos afectados

Autor	Edad Min-Max	Morbilidad	Tipo de muestra	Infección o colonización	% Uso previo de colistina
Antoniadou ⁽¹⁸⁾ 2007	57-84	APACHE II 22 puntos, ventilación invasiva	Orina, TRI, sangre, heces, herida	Colonización e infección	84,6
Bogdanovich ⁽¹⁹⁾ 2011	25-65	Trasplantes, traumatismo cerebral	Herida, sangre, orina	Infección	60
Kontopoulou ⁽²⁰⁾ 2010	32-62	Cáncer, cirrosis hepática	Sangre, drenaje biliar	Infección	14,3
Mamma ⁽²¹⁾ 2012	ND	ND	Orina, sangre, TRI, LCR	Colonización e infección	ND
Marchaim ⁽²²⁾ 2011	68-86	Insuficiencia cardíaca, diabetes, falla renal.	Orina, herida, sangre	Colonización e infección	0
Mezzatesta ⁽²³⁾ 2011	ND	Médicas y quirúrgicas*	Drenaje abdominal, sangre, TRI, hisopado rectal	Colonización e infección	ND
Tóth ⁽²⁴⁾ 2010	27-81	Médicas y quirúrgicas*	TRI, TRS, sangre, herida, heces	ND	ND
Weterings ⁽²⁵⁾ 2015	49-78	EPOC, ECV, diabetes	Orina, TRI, hisopado rectal	Colonización e infección	0
Denton ⁽²⁶⁾ 2002	04-12	Fibrosis quística	Espudo	Colonización	100
Johansen ⁽²⁷⁾ 2008	04-37	Fibrosis quística	Espudo	Colonización e infección	100
Mentzelopoulos ⁽²⁸⁾ 2007	ND	EPOC, diabetes, falla renal etc.	Sangre, TRI, TRS	Infección	100
Agodi ^(29,35) 2014	17-79	Médicas y quirúrgicas*	Orina, TRI, TRS, sangre, heces	Colonización e infección	56,2
Lesho ⁽³⁰⁾ 2013	<35	Trauma	Herida, orina, TRI	Infección	28,6

*No especifican las comorbilidades ND: información no disponible, No presenta min y máx. edad

Tabla 3. Características fenotípicas y genotípicas de los aislados resistentes a colistina

Autor	Bacteria	Pruebas de susceptibilidad	Criterio de resistencia	Otros genes de resistencia	Complejo clonal Genotipo
Antoniadou ⁽¹⁸⁾ 2007	<i>K. pneumoniae</i>	Etest	BSAC >4 mg/L	ND	6 Genotipos
Bogdanovich ⁽¹⁹⁾ 2011	<i>K. pneumoniae</i>	Dilución en agar	CLSI 2010	<i>bla</i> _{KPC-2}	ST258
Kontopoulou ⁽²⁰⁾ 2010	<i>K. pneumoniae</i>	VITEK-2, Etest	CLSI 2007 ≥4 mg/L*	<i>bla</i> _{KPC-2}	1 Genotipo por hospital
Mammia ⁽²¹⁾ 2012	<i>K. pneumoniae</i>	VITEK-2, Etest	EUCAST 2012 >2 mg/L	<i>bla</i> _{KPC-3'} , <i>bla</i> _{SHV-11} , <i>bla</i> _{SHV-12} , <i>bla</i> _{SHV-28} , <i>bla</i> _{TEM-1} , <i>bla</i> _{OXA-9} , <i>bla</i> _{CTM-15}	Multiclonal ST258, ST273, ST15
Marchaim ⁽²²⁾ 2011	<i>K. pneumoniae</i>	Microdilución en caldo, Etest	EUCAST 2009 ≥ 4 mg/L	<i>bla</i> _{KPC}	2 Genotipos
Mezzatesta ⁽²³⁾ 2011	<i>K. pneumoniae</i>	VITEK-2, Microdilución	EUCAST 2011 >2 mg/L	<i>bla</i> _{KPC-3'} , <i>bla</i> _{SHV-11'} , <i>bla</i> _{TEM-1} , <i>bla</i> _{OXA-9}	1 Genotipo ST258
Tóth ⁽²⁴⁾ 2010	<i>K. pneumoniae</i>	Etest	EUCAST >2 mg/L	<i>bla</i> _{KPC-2'} , <i>bla</i> _{TEM-1'} , <i>bla</i> _{SHV-11}	ST258, ST11
Weterings ⁽²⁵⁾ 2015	<i>K. pneumoniae</i>	VITEK-2, Etest	ND	<i>bla</i> _{KPC-2} , <i>bla</i> _{OXA-9} , <i>bla</i> _{SHV-12'} , <i>bla</i> _{TEM-1}	ST258
Denton ⁽²⁶⁾ 2002	<i>P. aeruginosa</i>	Etest	ND	ND	3 Genotipos
Johansen ⁽²⁷⁾ 2008	<i>P. aeruginosa</i>	Dilución en agar	ND	ND	9 Genotipos
Mentzelopoulos ⁽²⁸⁾ 2007	<i>P. aeruginosa</i>	VITEK-2, Etest	≥ 4 mg/L	<i>bla</i> _{VIM-1}	1 Genotipo
Agodi ⁽²⁹⁾ 2014	<i>A. baumannii</i>	VITEK-2, Dilución en agar	CLSI 2010 ≥4 mg/L	<i>bla</i> _{OXA-51'} , <i>bla</i> _{OXA-82'} , IS <i>Aba1</i>	ST2
Lesho ⁽³⁰⁾ 2013	<i>A. baumannii</i>	Microdilución en caldo, Etest, TREK	CLSI 2012 ≥4 mg/L	<i>pmrA1</i> , <i>pmrB</i>	1 Genotipo ST94

*Tomaron el criterio de *A. baumannii*

resistentes. Sumado a lo anterior es importante resaltar que si bien no se encontraron estudios de brotes de resistencia a colistina en otros países endémicos como Colombia, estudios recientes han descrito la emergencia de la resistencia a este agente³¹.

En general los pacientes descritos en los estudios presentaban condiciones de base, con múltiples comorbilidades y exposición frecuente a ambientes que favorecen el desarrollo de infecciones asociadas a la atención en salud; no obstante, esta investigación coincide con estudios previos al indicar que no se circunscribe a un grupo etario ni a una comorbilidad específica^{32,33}.

En cuanto a los factores de riesgo encontrados, el uso previo de colistina ha sido descrito como el factor de riesgo independiente más importante para la emergencia de resistencia con *Odds Ratio* de 7,78³³; no obstante, los brotes se presentaron tanto en pacientes con uso previo del antibiótico como en ausencia de él.

En coherencia con lo anterior, en algunos estudios el análisis genotípico de los aislados reveló diversidad clonal que se asoció al incremento en la prescripción de colistina, sin

embargo, en otros estudios se encontró una naturaleza clonal en los aislados del brote y ausencia de exposición previa a colistina, lo que evidencia que una vez seleccionados los aislados resistentes, estos tienen la habilidad para persistir y diseminarse rápidamente en el ambiente hospitalario^{34,35}.

El manejo de los pacientes fue variable y en todos los casos que lo reportaron describen terapia combinada. Al respecto no hay consenso en la literatura; sin embargo, varias investigaciones han sugerido un efecto sinérgico de la colistina con otros antibióticos entre ellos rifampicina, imipenem, meropenem, sulbactam y tigeciclina³⁶. Ante la creciente resistencia a colistina, son necesarias más investigaciones que evalúen el efecto sinérgico con otros antibióticos.

En relación con la mortalidad en los brotes, ésta no fue atribuible a la infección; sin embargo varió desde 0% hasta 85%. En este sentido, estudios de casos y controles no han encontrado diferencias en la mortalidad entre pacientes con aislados sensibles y resistentes a colistina³³.

El mecanismo de resistencia exacto a colistina sólo fue estudiado en una de las investigaciones en la que se vinculó con mutaciones puntuales en los genes *pmrA1* y *pmrB*; no

obstante, otros mecanismos como la inactivación del gen *mgrB*³⁷, las mutaciones en los genes *lpxA*, *lpxC* y *lpxD*³⁸, en la proteína de membrana OprH³⁹ y las modificaciones en los sistemas de regulación de dos componentes PmrAB y PhoPQ⁴⁰⁻⁴² no fueron reportados. En este punto es importante resaltar que todos los mecanismos de resistencia a colistina que se conocían hasta el momento estaban mediados por mutaciones cromosómicas; sin embargo, recientemente se reportó el primer caso de resistencia a colistina mediada por plásmidos transmisibles MCR-1; lo cual es bastante preocupante, al implicar la transferencia horizontal de éste mecanismo entre bacterias, en consecuencia un mayor riesgo de diseminación en cepas productoras de carbapenemasas, haciendo que estas infecciones lleguen a ser intratables⁴³.

En este escenario, es importante fortalecer las medidas dirigidas a interrumpir la cadena de diseminación en los brotes que implican el cierre de servicios, aislamiento de pacientes, estrategias educativas en el personal sanitario en relación

con las precauciones universales de contacto, personal sanitario de dedicación exclusiva, limpieza y desinfección de equipos, entre otros¹⁶. No obstante, a pesar que varias de las instituciones incluidas en este estudio implementaron esas recomendaciones los brotes persistían. Este resultado podría atribuirse a que en la mayoría de las investigaciones no se consideró la toma de muestras de ambiente ni del personal sanitario, de manera que es posible que el brote continuara por la persistencia de focos ambientales, trabajadores sanitarios colonizados o equipos de infusión contaminados que no fueron identificados en los centros sanitarios¹⁶.

Por otro lado, la identificación fenotípica de la resistencia a colistina es un tema controversial, muestra de ello es la diversidad de metodologías que se utilizaron e incluyen Etest, dilución en agar, microdilución en caldo, Vitek-2 y Trek. Estudios previos que comparan esas metodologías concluyen que los métodos de gradiente de difusión no son adecuados para orientar decisiones clínicas y recomiendan utilizar sistemas automatizados

Tabla 4. Variables específicas de los estudios del brote

Autor	Caso índice o primario	Curva epidémica	Muestras ambiente	Herramienta molecular confirmatoria del brote	Medidas de control
Antoniadou ⁽¹⁸⁾ 2007	Sí	Sí	No	rep-PCR	ND
Bogdanovich ⁽¹⁹⁾ 2011	No	Sí	No	PFGE, MLST	ND
Kontopoulou ⁽²⁰⁾ 2010	No	No	No	ERIC	Las medidas de control de infecciones han sido insuficientes y al momento de la publicación se habían reportado nuevos casos.
Mammaia ⁽²¹⁾ 2012	Sí	Sí	No	rep-PCR, MLST	Limpieza, lavado de manos, aislamiento de infectados y/o colonizados, precauciones de contacto, personal de la salud exclusivo. No fueron efectivas
Marchaim ⁽²²⁾ 2011	Sí	Sí	No	PFGE, rep-PCR	Limpieza, lavado de manos, aislamiento de infectados y/o colonizados, precauciones de contacto, personal de la salud exclusivo, pruebas de vigilancia
Mezzatesta ⁽²³⁾ 2011	Sí	Sí	No	PFGE, MLST	Precauciones de contacto, aislamiento, personal de la salud exclusivo, pruebas de tamización
Tóth ⁽²⁴⁾ 2010	Sí	Sí	No	PFGE, MLST	ND
Weterings ⁽²⁵⁾ 2015	Sí	Sí	Sí	WGS, MLST	Limpieza, precauciones de contacto, aislamiento, educación, personal de la salud exclusivo.
Denton ⁽²⁶⁾ 2002	Sí	Sí	No	PFGE	Aislamiento de infectados y/o colonizados
Johansen ⁽²⁷⁾ 2008	Sí	Sí	No	PFGE	ND
Mentzelopoulos ⁽²⁸⁾ 2007	Sí	Sí	Sí	rep-PCR	Limpieza, precauciones de contacto, aislamiento, educación, pruebas de tamización
Agodj ⁽²⁹⁾ 2014	Sí	Sí	No	PFGE, MLST	Limpieza, lavado de manos, aislamiento de infectados y/o colonizados, precauciones de contacto, personal de la salud exclusivo
Lesho ⁽³⁰⁾ 2013	No	No	No	PFGE, NSPs	ND

rep-PCR: repetitive element palindromic PCR, PFGE: Pulsed-field Gel Electrophoresis, MLST: Multilocus sequence typing, ERIC: Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus, WGS: Whole genome sequencing

como Vitek-2 o métodos de dilución⁴⁴. Así mismo, los puntos de corte para las pruebas de susceptibilidad son divergentes. La British Society for Antimicrobial Chemotherapy⁴⁵ y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁴⁶ coinciden en que para las enterobacterias y para *Acinetobacter* spp el punto de corte de susceptibilidad es ≤ 2 mg/l y el criterio de resistencia > 2 mg/l y para *Pseudomonas* spp el criterio de susceptibilidad ≤ 4 mg/l y el de resistencia > 4 mg/l. No obstante, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha establecido para *Acinetobacter* spp sensibilidad ≤ 2 mg/l y resistencia ≥ 4 mg/l, para *Pseudomonas aeruginosa*, sensibilidad ≤ 2 mg/l y la resistencia ≥ 8 mg/l y no ha establecido puntos de corte para *Enterobacteriaceae*⁴⁷. Por lo expuesto se ha sugerido la importancia de establecer puntos de corte y metodologías de susceptibilidad unificadas de manera que faciliten realizar el seguimiento y monitorización de esta problemática³⁶.

Entre las limitaciones de este estudio se destaca que las frecuencias de resistencia podrían depender de las pruebas de susceptibilidad utilizadas en cada investigación y de los puntos de corte elegidos; de manera que las comparaciones de los resultados deben interpretarse a la luz de la anterior limitación. Asimismo, los estudios incluidos no se adhieren a todas las recomendaciones descritas en la guía ORION lo que limita el alcance de las recomendaciones que pueden derivarse de la revisión. En adición a lo anterior es importante aclarar que varios estudios presentaban más de un aislado por paciente, por lo que sólo se tuvo en cuenta el primer aislado para evitar la sobreestimación de los casos. Otra de las limitaciones de este estudio se encuentra en que no incluye publicaciones en idiomas diferentes al inglés, español o portugués.

Conclusión

Este estudio pone de manifiesto que la emergencia de la resistencia a colistina no se circunscribe a un grupo etario ni a una comorbilidad específica, su importancia destaca en países donde la resistencia a carbapenémicos es endémica y evidencia dificultades para contener los brotes ocasionados por estas bacterias; esto permite alertar a las autoridades sanitarias y a los centros hospitalarios para establecer programas de vigilancia, prevención y control que orienten la detección precoz y la contención oportuna de esta problemática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan la identificación de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de los pacientes.

Autoría/colaboradores. Todos los autores participaron en el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de resultados, así como en la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final.

Financiamiento. No existe financiamiento de institución pública y/o privada para la realización de esta investigación.

Bibliografía

1. Alanis AJ. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? Arch Med Res. 2005; 36(6): 697-705.
2. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2011; 17(10):1791-8. doi: 10.3201/eid1710.110655.
3. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. Am J Med. 2006;119(6 Suppl 1): S29-36
4. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis. 2006; 6(9): 589-601.
5. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A 3rd, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. Pharmacotherapy. 2010; 30(12): 1279-91. doi: 10.1592/phco.30.12.1279.
6. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005; 40(9): 1333-41.
7. Yaita K, Sameshima I, Takeyama H, Matsuyama S, Nagahara C, Hashiguchi R, et al. Liver abscess caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with colistin; a case report and review of the literature. Intern Med. 2013; 52(12): 1407-12.
8. Rana MA, Rahman BA, Mady AF, Odat MA, AlHarthy A, Ramadan Oel S, et al. Intra-Pleural Colistin Methanesulfonate Therapy for Pleural Infection caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Successful Case Report. Infect Dis Rep. 2014; 6(3): 5413. doi: 10.4081/idr.2014.5413
9. Benenson S, Navon-Venezia S, Carmeli Y, Adler A, Strahilevitz J, Moses AE, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* endocarditis in a young adult. Successful treatment with gentamicin and colistin. Int J Infect Dis. 2009; 13(5):e295-8. doi: 10.1016/j.ijid.2009.01.006
10. Viaggi B, Sbrana F, Malacarne P, Tascini C. Ventilator-associated pneumonia caused by colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case report and literature review. Respir Investig. 2015; 53(3): 124-8. doi: 10.1016/j.resinv.2015.01.001
11. López-Rojas R, Jiménez-Mejías ME, Lepe JA, Pachón J. *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin alters its antibiotic resistance profile: a case report from Spain. J Infect Dis. 2011; 204(7): 1147-8. doi: 10.1093/infdis/jir476.
12. Rolain JM, Roch A, Castanier M, Papazian L, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin with impaired virulence: a case report from France. J Infect Dis. 2011; 204(7): 1146-7. doi: 10.1093/infdis/jir475.
13. Bakour S, Olaitan AO, Ammari H, Touati A, Saoudi S, Saoudi K, et al. Emergence of Colistin- and Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* ST2 Clinical Isolate in Algeria: First Case Report. Microb Drug Resist. 2015; 21(3): 279-85. doi: 10.1089/mdr.2014.0214
14. Pitt TL, Sparrow M, Warner M, Stefanidou M. Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. Thorax. 2003; 58(9):794-6.
15. Tamm M, Eich C, Frei R, Gilgen S, Breitenbücher A, Mordasini C. [Inhaled colistin in cystic fibrosis]. Schweiz Med Wochenschr. 2000; 130(39): 1366-72.
16. Horcajada JP, Padilla B. Endemia y epidemia. Investigación de un brote epidémico nosocomial. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(3): 181-186 doi: 10.1016/j.eimc.2012.10.010
17. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. Lancet

- Infect Dis. 2007; 7(4): 282-8.
18. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(4): 786-90
 19. Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(4):373-6. doi: 10.1093/cid/cir401.
 20. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, Kriti M, Koteli A, Antoniadou E, et al. Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase resistant to colistin. *J Hosp Infect.* 2010; 76(1): 70-3. doi: 10.1016/j.jhin.2010.03.021
 21. Mammina C, Bonura C, Di Bernardo F, Aleo A, Fasciana T, Sodano C, et al. Ongoing spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. *Euro Surveill.* 2012; 17(33).
 22. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, Perez F, Hujer AM, Rudin S, et al. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(2): 593-9. doi: 10.1128/AAC.01020-10
 23. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, Petrolito V, Sciortino D, Sciacca A, et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(9): 1444-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03572.x.
 24. Tóth A, Damjanova I, Puskás E, Jánvári L, Farkas M, Dobák, et al. A Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Jul;29(7):765-9. doi: 10.1007/s10096-010-0921-3
 25. Weterings V, Zhou K, Rossen JW, van Stenis D, Thewessen E, Kluytmans J, et al. An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(8): 1647-55. doi: 10.1007/s10096-015-2401-2
 26. Denton M, Kerr K, Mooney L, Keer V, Rajgopal A, Brownlee K, et al. Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34(4): 257-61.
 27. Johansen HK, Moskowitz SM, Ciofu O, Pressler T, Høiby N. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(5): 391-7. doi: 10.1016/j.jcf.2008.02.003
 28. Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, Kraniotaki H, Zervakis D, Koutsoukou A, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2007; 33(9): 1524-32.
 29. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Quattrocchi A, Bellocchi P, Poulou A, et al. Spread of a carbapenem and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* ST2 clonal strain causing outbreaks in two Sicilian hospitals. *J Hosp Infect.* 2014; 86(4): 260-6. doi: 10.1016/j.jhin.2014.02.001
 30. Lesho E, Yoon EJ, McGann P, Snesrud E, Kwak Y, Milillo M. Emergence of Colistin-Resistance in Extremely Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Containing a Novel pmrCAB Operon During Colistin Therapy of Wound Infections. *J Infect Dis.* 2013; 208(7): 1142-51. doi: 10.1093/infdis/jit293
 31. Ocampo AM, Chen L, Cienfuegos AV, Roncancio G, Chavda KD, Kreiswirth BN, et al. A Two-Year Surveillance in Five Colombian Tertiary Care Hospitals Reveals High Frequency of Non-CG258 Clones of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Distinct Clinical Characteristics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60(1): 332-42. doi: 10.1128/AAC.01775-15.
 32. Nastro M, Carranza N, Aprigliano F, Saposnik E, Barberis C, García S, et al. Emergencia de la resistencia a colistina en *Klebsiella pneumoniae*. Caracterización microbiológica y epidemiológica de aislamientos productores y no productores de carbapenemasa de tipo KPC *Rev Argent Microbiol.* 2013; 45(3):185-90.
 33. Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaioannou V, Ntani G, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med.* 2008; 36(3): 807-11. doi: 10.1097/CCM.0B013E3181652FAE.
 34. Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, Henrici De Angelis L, et al. Large Nosocomial Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Traced to Clonal Expansion of an mgrB Deletion Mutant. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(10):3341-4. doi: 10.1128/JCM.01017-15
 35. Kontopidou F, Plachouras D, Papadomichelakis E, Koukos G, Galani I, Poulakou G, et al. Colonization and infection by colistin-resistant Gram-negative bacteria in a cohort of critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(11): E9-E11. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03649.x
 36. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(8): 917-34. doi: 10.1586/eri.12.78.
 37. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44(1): 8-15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02.016.
 38. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(12): 4971-7. doi: 10.1128/AAC.00834-10
 39. Young ML, Bains M, Bell A, Hancock RE. Role of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein OprH in polymyxin and gentamicin resistance: isolation of an OprH-deficient mutant by gene replacement techniques. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36(11): 2566-8.
 40. Lee JY, Ko KS. Mutations and expression of PmrAB and PhoPQ related with colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 78(3): 271-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.027
 41. Kim SY, Choi HJ, Ko KS. Differential expression of two-component systems, pmrAB and phoPQ, with different growth phases of *Klebsiella pneumoniae* in the presence or absence of colistin. *Curr Microbiol.* 2014; 69(1): 37-41. doi: 10.1007/s00284-014-0549-0
 42. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy AR, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(9):3628-34. doi: 10.1128/AAC.00284-09
 43. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
 44. Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, Hadjichristodoulou C, Gennimata V, Pournaras S, et al. Comparative Evaluation of Colistin Susceptibility Testing Methods among Carbapenem-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(8): 4625-30. doi: 10.1128/AAC.00868-15
 45. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Sitio en internet disponible en: <http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/BSAC-Susceptibility-testing-version-14.pdf>
 46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Sitio en internet disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf
 47. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational supplement. CLSI document M100-S25. CLSI, Wayne, PA.