

# Casos de Microbiología Clínica

## Caso nº 559

### Cistitis no complicada por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa OXA-1.

#### Descripción

Mujer de 31 años, con varias infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición, catalogadas como cistitis no complicadas por ser mujer premenopáusica sin patología de base ni anomalías del tracto urinario. En los episodios del último año fue tratada con ciprofloxacino en uno y con cotrimoxazol en el otro.

Acude de nuevo a su médico de familia por disuria, polaquiuria y frecuencia de 2 días de evolución. La tira reactiva introducida en una muestra de orina en la consulta muestra la presencia de leucocitos y nitritos. El médico solicita un urocultivo e instaura tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico durante 5 días.

En el urocultivo se aíslan más de  $10^5$  ufc/mL de *Escherichia coli* con el siguiente antibiograma (figura 1): resistente a ampicilina (CMI >16 mg/L), amoxicilina/clavulánico (CMI >16/8 mg/L), piperacilina/tazobactam (CMI >64/4 mg/L), cefuroxima (CMI >16 mg/L) y cefepima (CMI 8 mg/L); sensible a cefoxitina, cefazolina, carbapenemas, aztreonam, cefotaxima y ceftazidima (sin observarse apenas sinergia de estos dos últimos antibióticos con ácido clavulánico). También era sensible a aminoglucósidos, quinolonas, nitrofurantoína y fosfomicina, y resistente a cotrimoxazol.

Al recibir el resultado del antibiograma el médico llama a la paciente, que había mejorado levemente, y le cambia el tratamiento a fosfomicina-trometamol, 3 g en dosis única, con buena evolución clínica. ■



Figura 1. AMC: amoxicilina/clavulánico. FEP: cefepima. FOX: cefoxitina. CTX: cefotaxima. CAZ: ceftazidima. ATM: aztreonam.

#### Caso descrito y discutido por:

**Juan Ignacio Alós**  
Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Correo electrónico:  
[nachoalós@telefonica.net](mailto:nachoalós@telefonica.net)

#### CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

**Dr. JUAN IGNACIO ALÓS**  
Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario de Getafe  
Getafe - Madrid.

#### Editado por:

**FRANCISCO  
SORIA  
MELGUIZO, S.A.**

Caramuel 38, 28011 Madrid  
Tel. 91 464 94 50  
Fax. 91 464 62 58  
<http://www.f-soria.es>

## 1. ¿Qué mecanismo de resistencia podría explicar este perfil de sensibilidad?

Existen varios mecanismos, mediados por genes plasmídicos o cromosómicos, que pueden mediar resistencia a amoxicilina/clavulánico.

Podríamos pensar en una beta-lactamasa IRT (*inhibitor resistant TEM*, derivadas de las beta-lactamasas TEM pero que no se inhiben con los inhibidores habituales, ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam). Apoyaría esta hipótesis la resistencia a piperacilina/tazobactam y la sensibilidad a cefazolina; pero iría en contra la resistencia a cefuroxima y sobre todo a cefepima. Otra posibilidad sería una hiperproducción de una beta-lactamasa plasmídica (TEM-1 o TEM-2 son las más habituales, sobre todo la primera), pero iría en contra la sensibilidad a cefazolina y la resistencia a cefepima. También sería posible una hiperproducción de la beta-lactamasa AmpC cromosómica, pero en este caso

habría resistencia a cefazolina y disminuiría la sensibilidad a cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, pero no a cefepima. Un patrón parecido daría una beta-lactamasa AmpC plasmídica.

Por último podemos pensar en la presencia de una beta-lactamasa OXA-1, frecuente en los últimos años en nuestro medio. Confiere resistencia a amoxicilina/clavulánico, no suele afectar a las cefalosporinas del tipo cefazolina, no afecta a cefotaxima, ceftazidima ni aztreonam pero sí a cefalosporinas de 4ª generación como cefepima o cefpiroma. La afectación de piperacilina/tazobactam puede traducirse en interpretaciones que van del sensible al resistente.

La cepa fue enviada al Centro Nacional de Microbiología, donde se demostró la presencia del gen bla<sub>OXA-1</sub>. ■

## 2. ¿Es común en España la resistencia a amoxicilina/clavulánico en *E. coli*? ¿Qué mecanismos son los más prevalentes?

Lo primero que hay que definir es qué se considera resistente, y esto varía en los dos organismos más importantes de normas del antibiograma y su interpretación. El *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) considera resistente >8/2 mg/L y sensible =8/2 mg/L, no hay intermedio, mientras que el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) considera sensible =8/4 mg/L, intermedio 16/8 mg/L y resistente >16/8 mg/L.

Las infecciones por cepas de *E. coli* resistentes a amoxicilina/clavulánico son un fenómeno creciente y preocupante al ser el antibiótico más utilizado en nuestro país. Si consideramos resistencia >16/8

mg/L, según un estudio reciente multicéntrico realizado en España el 9,3% de las cepas de *E. coli* son resistentes.

Los principales mecanismos que lo explican son: producción de OXA-1 en el 26%, hiperproducción de una penicilinasas (TEM-1 principalmente) en el 23%, producción de AmpC plasmídica en el 19%, hiperproducción de AmpC cromosómica en el 18% y producción de un enzima resistente a inhibidores (IRT, derivadas de TEM) en el 17%. En general las cepas fueron genéticamente diversas, excepto en las productoras de OXA-1 que mostraron una mayor clonalidad. ■

## 3. ¿En qué pacientes y situaciones se dan casos de infección por *E. coli* resistente a amoxicilina/clavulánico?

En un estudio de cohortes multicéntrico en España, se vio que el 54% de los pacientes tenían más de 65 años y el 65% eran mujeres. Las patologías crónicas de base más frecuentes fueron la diabetes (21%) y el cáncer (17%). El 21% tenía sonda vesical. Habían recibido antibióticos en los 2 meses previos el 60%, siendo los más frecuentes amoxicilina/clavulánico (26%), quinolonas (22%) y cefalosporinas de espectro extendido (11%). El 73% tenía infección urinaria y el 10% bacteriemia.

En el mismo estudio se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los pacientes en función del mecanismo de resis-

tencia a amoxicilina/clavulánico. La edad >65 años y el sexo masculino fueron más frecuentes en productores de OXA-1, los casos pediátricos en productores de IRT, y la sonda urinaria fue menos frecuente en productores de IRT.

En cuanto a la exposición previa a amoxicilina/clavulánico, fue menos prevalente en productores de OXA-1 que en el resto. Entre las cepas causantes de bacteriemia las más numerosas fueron las productoras de OXA-1 y las menos las de IRT. ■

## 4. ¿Qué se recomienda para el tratamiento empírico de la cistitis no complicada?

La última guía conjunta de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) y de la ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) considera factores importantes para la elección de un tratamiento empírico óptimo la prevalencia local de la resistencia y el potencial de los antibióticos para causar daños colaterales (se refiere principalmente a resistencia).

Sus recomendaciones concretas son:

- Nitrofurantoina durante 5 días (si bien recomienda una forma que puede darse 2 veces al día y que no está comercializada en España).

- Cotrimoxazol durante 3 días, siempre que la prevalencia de resistencia en la zona no exceda el 20%.

- Fosfomicina-trometamol, 3 g, dosis única.

Considera que las fluoroquinolonas, la amoxicilina-clavulánico y algunas cefalosporinas orales son alternativas que es mejor reservar para infecciones más importantes. ■

## 5. ¿Qué relación hay entre resistencia *in vitro* y fracaso del tratamiento en ITU no complicada?

En la práctica clínica una minoría de pacientes recibe antibióticos a los que el patógeno causante de la infección es resistente, lo que permite estudiar el impacto clínico de la resistencia, ya que no es ético ni moral hacerlo en estudios prospectivos.

Un estudio prospectivo de cohortes realizado en mujeres con síntomas de ITU no complicada tratadas empíricamente con trimetoprim tenía como objetivo evaluar si las ITU producidas por una cepa resistente a trimetoprim evolucionaban peor que las producidas por una cepa sensible. Las variables consideradas y los resultados fueron las siguientes: a) Duración de los síntomas: 7 días en los casos resistentes por 4 días de los sensibles ( $p = 0,0002$ ); b) Presencia de bacteriuria significativa durante el primer mes: 42% de los casos resistentes y 20% de los sensibles ( $p < 0,04$ ); c) Asistencia a consulta médica durante el primer mes por síntomas de ITU: 39% de los casos resistentes y 6% de los sensibles ( $p < 0,0001$ ); d) Uso de otras pautas antibióticas en la primera semana: 36% de los casos resistentes y 4% de los sensibles ( $p < 0,0001$ ). Encontraron que la respuesta clínica en pacientes con cepa resistente era similar a la descrita para los que reciben placebo, lo que en el caso del trimetoprim no es de extrañar, sus concentraciones en orina (75 mg/L) son muy inferiores a las CMI de este antibiótico en la

mayoría de las cepas resistentes ( $>512$  mg/L).

En otro estudio en cistitis agudas no complicadas tratadas con cotrimoxazol, se obtuvo una cura clínica del 54% y una cura bacteriológica del 42% en aquéllas en que el aislado de *E. coli* era resistente al cotrimoxazol, y una cura clínica del 88% y una cura bacteriológica del 86% en aquéllas en que era sensible. Hay que tener en cuenta que por la historia natural en ambos grupos un 25-50% del total se resolverían espontáneamente.

En pielonefritis aguda no complicada la resistencia tiene más importancia. En un trabajo los autores trataron 90 episodios con cotrimoxazol y obtuvieron una cura clínica del 35% y una cura bacteriológica del 50% en aquéllos en que el aislado de *E. coli* era resistente al cotrimoxazol, y una cura clínica del 92% y una cura bacteriológica del 96% en aquéllos en que era sensible ( $p < 0,001$ ).

Por tanto, podríamos concluir que la resistencia en ITU no complicada tiene significado clínico (aunque no tanto como en otras infecciones sistémicas como bacteriemia), que depende de si se trata de cistitis o de pielonefritis, y que tiene un significado ecológico (las cepas resistentes seleccionadas serán las causantes potenciales de futuras infecciones). ■

## Bibliografía

- 1 Ortega A, Oteo J, Arazamendi-Zaldumbide M, et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 3576-81.
- 2 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e103–e120.