

Casos de Microbiología Clínica

Caso nº 579

Bacteriemia por *Haemophilus parainfluenzae* resistente a amoxicilina-ácido clavulánico.

Descripción

Varón de 76 años de edad ingresado en la UCI por un cuadro de fiebre alta e insuficiencia respiratoria, tos, expectoración y opresión en el pecho. Según la historia clínica el paciente padece EPOC leve. En los hemocultivos del paciente se aíslan cocobacilos gramnegativos que crecen en agar chocolate pero no en agar sangre. El aislamiento se identificó como *Haemophilus parainfluen-*

zae resistente a ampicilina (CMI >64 mg/L) y a amoxicilina-ácido clavulánico (CMI = 16/8 mg/L); las CMIs para otros antibióticos β -lactámicos fueron: cefuroxima CMI = 0,5 mg/L, cefotaxima CMI = 0,06 mg/L y cefixima CMI = 0,12 mg/L. El paciente se trató con cefotaxima i.v. (1 g/8 h) con buena evolución clínica. ■

1.

¿Cuáles son los principales mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *H. parainfluenzae*?

H. parainfluenzae forma parte de la flora del tracto respiratorio superior humano, y puede causar diversas infecciones, tales como bacteriemia, meningitis, endocarditis, peritonitis, e infecciones biliares y del tracto genital. En el género *Haemophilus*, los principales mecanismos de resistencia a aminopenicilinas son la producción de β -lactamasas (del tipo TEM-1 principalmente) y modificaciones en el dominio transpeptidasa de la proteína fijadora de penicilina 3 (PBP3), codificada por el gen *ftsI*. Este último mecanismo ocasiona el genotipo BLNAR o gBLNAR, definido por la presencia de las sustituciones Arg517His y Asn526Lys; se describe cada vez con mayor frecuencia en *Haemophilus influenzae*, tanto en cepas de origen respiratorio (frecuente en casos de otitis y conjuntivitis en niños) como en cepas invasivas de niños y adultos.

Además, ambos mecanismos de resistencia, producción de β -lactamasa y modificaciones en la PBP3, pueden darse de forma simultá-

nea en la misma cepa, y el genotipo se denomina BLPACR (productoras de β -lactamasa y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico).

Aunque *H. parainfluenzae* es con frecuencia resistente a antibióticos β -lactámicos, sus mecanismos de resistencia han recibido poca atención en los últimos años; cepas gBLNAR han sido muy raramente descritas en esta especie.

La cepa del presente caso producía β -lactamasa pero no presentaba modificaciones en el dominio transpeptidasa de la PBP3. Llama la atención la elevada CMI a amoxicilina-ácido clavulánico por lo que cabría esperar un mecanismo que contribuyera a disminuir la sensibilidad de este antibiótico. Y así fue en efecto, ya que mediante secuenciación del gen blaTEM se identificó una nueva β -lactamasa resistente a inhibidores, TEM-182, caracterizada por tres sustituciones de aminoácidos: Met69Ile, Trp165Ile y Arg275Leu. ■

Caso descrito y discutido por:

Silvia García Cobos y José Campos
Laboratorio de Antibióticos y *Haemophilus*. Bacteriología
Centro Nacional de Microbiología. ISCIII
Majadahonda, Madrid

Correo electrónico:
silvia_garco@yahoo.es

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>

2. ¿Existen modificaciones en el dominio transpeptidasa de la proteína fijadora de penicilina 3 (PBP3) en *H. parainfluenzae*?

Dado el alto grado de homología entre *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en la secuencia nucleotídica del gen *ftsI* (78%) y la secuencia de aminoácidos de la PBP3 (83%), se puede utilizar la misma clasificación de genotipos de resistencia a aminopenicilinas, como sigue: gBLNAS, cepas β-lactamasa-negativa sensibles a ampicilina y sin mecanismo de resistencia; gBLNAR, cepas β-lactamasa-negativa con modificaciones en la PBP3 responsables de una reducida sensibilidad a ampicilina (definidas por la sustitución Asn526 o Arg517); gBLPAR, cepas β-lactamasa-positiva resistentes a ampicilina sin modificaciones en la PBP3 definitorias de gBLNAR; y gBLPACR, cepas β-lactamasa-positiva con modificaciones en la PBP3.

En un estudio reciente de una colección de aislados de *H.*

parainfluenzae se ha observado que esta especie también presenta modificaciones en el dominio transpeptidasa de la PBP3, siendo las más frecuentes Asn526Ser y Asn526Lys, ésta última comúnmente encontrada en cepas de *H. influenzae*.

Además, al igual que en *H. influenzae*, también se han descrito cepas caracterizadas por la sustitución Ser385Thr que reduce la sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y cefixima (este grupo ha recibido el nombre de III-like en *H. influenzae*). Otra mutación importante, previamente descrita en *H. influenzae* y relacionada con el aumento de hasta 16 veces de la CMI a amoxicilina, es Val511Ala, que también se ha descrito en cepas de *H. parainfluenzae* aisladas en España. ■

3. ¿Cómo es la sensibilidad a antibióticos β-lactámicos de las cepas con sustituciones de aminoácido en la PBP3 en *H. parainfluenzae*?

Según un reciente estudio español, las cepas de *H. parainfluenzae* con modificaciones en la PBP3 pueden tener valores de CMI₉₀ entre 4-16 veces superiores a los de las cepas sensibles (gBLNAS) para ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima y cefixima, con rangos de CMI entre 0,5-8 mg/L para ampicilina, 0,5-4 mg/L para amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico, 1-16 para cefuroxima, y ≤0,03-0,5 mg/L para cefotaxima y cefixima.

En el estudio mencionado sobre *H. parainfluenzae*, las CMIs más altas se observaron en aquellas cepas con las mutaciones

Ser385Thr y Val511Ala en la PBP3 que presentaron rangos de CMIs a ampicilina de 4-8 mg/L, a amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico de 4 mg/L, a cefuroxima de 8-16 mg/L, a cefotaxima de 0,5 mg/L y a cefixima de 0,25-0,5 mg/L.

En las cepas de *H. parainfluenzae* con doble mecanismo de resistencia (gBLPACR), el rango de CMI a amoxicilina-ácido clavulánico fue de 0,5-8 mg/L, siendo de 8/4 mg/L en aquella cepa que tenía la mutación Val511Ala. ■

4. ¿Cuáles son las enzimas responsables de la producción de β-lactamasa en *H. parainfluenzae*? ¿Cómo es la sensibilidad a antibióticos β-lactámicos de estas cepas?

En el género *Haemophilus* la producción de β-lactamasa se debe principalmente al tipo TEM-1, caracterizada por la resistencia a ampicilina y amoxicilina. En *H. influenzae* se han descrito ocasionalmente cepas productoras de ROB-1 (caracterizadas por una reducida sensibilidad a cefaclor además de a las aminopenicilinas) pero nunca hasta ahora de β-lactamasas resistentes a inhibidores (IRTs).

En *H. parainfluenzae* se ha descrito recientemente y por primera vez en este género dos cepas productoras de IRTs, sin modificacio-

nes en la PBP3, TEM-34 ya descrita en *E. coli* y la nueva TEM-182, que es la del caso clínico que aquí se describe. Tanto TEM-34 (Met69Val) como TEM-182 (Met69Ile, Trp165Ile y Arg275Leu) se caracterizaron por presentar CMIs elevadas a amoxicilina-ácido clavulánico, de 8/4 y 16/8 mg/L respectivamente. Previamente en *H. parainfluenzae* solo se habían comunicado dos cepas resistentes a cefotaxima y productoras de la β-lactamasa de espectro extendido TEM-15 en Sudáfrica. ■

5. ¿Cuál es el impacto de los diferentes genotipos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *H. parainfluenzae*?

La presencia de modificaciones en la región transpeptidasa de la PBP3 en cepas de *H. parainfluenzae* de diferentes orígenes clínicos y geográficos, así como que algunas de esas mutaciones sean predominantes en *H. parainfluenzae* y no se hayan encontrado en *H. influenzae*, sugiere que éstas pueden ser debidas a una adquisición independiente en este patógeno debido a la presión antibiótica selectiva. Impor-

tante y novedoso es la aparición de cepas del género *Haemophilus* productoras de β -lactamasa resistente a inhibidores, lo que indica que estos patógenos están en continua evolución, pudiendo dificultar la elección de un tratamiento empírico adecuado, por lo que se requiere su vigilancia para detectar posibles cambios adaptativos de importancia clínica y epidemiológica. ■

Bibliografía

- 1 García-Cobos S, Arroyo M, Campos J, et al. Novel mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics in *Haemophilus parainfluenzae*: β -lactamase-negative ampicillin resistance and inhibitor-resistant TEM β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1054-9.
- 2 Tristram SG, Pitout MJ, Forward K, et al. Characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing isolates of *Haemophilus parainfluenzae*. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 509-14.