

# Casos de Microbiología Clínica

## Caso nº 583

### Infección urinaria por enterobacterias portadoras de beta-lactamasa AmpC plasmídica inducible.

#### Descripción

Paciente de 87 años, con antecedentes de fibrilación auricular, hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva y diabetes mellitus tipo 2. En los últimos meses ha presentado un importante deterioro funcional con múltiples ingresos por edema agudo de pulmón.

Acude a urgencias por presentar fiebre, tos, disnea de reposo y ortopnea. Además presenta desde hace una semana edemas bimaolares. Con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada e infección de vías respiratorias se inicia tratamiento antibiótico (amoxicilina-ácido clavulánico) y depletivo. Ingresa en geriatría para su control evolutivo.

Durante su ingreso, presenta repetidos cuadros compatibles con edema agudo de pulmón, precisando varios ajustes de la pauta terapéutica de los diuréticos y de varios sondajes urinarios siendo al final portadora de sonda permanente. Debido a la pre-

sencia de molestias urinarias y fiebre se realiza estudio del sedimento de orina, observándose más de 25 leucocitos por campo. En el cultivo de la orina se aíslan *Escherichia coli* y *Klebsiella oxytoca* que presentan el antibiograma por disco difusión de la imagen (figura 1). En función del antibiograma, se inicia tratamiento con ciprofloxacino que se mantiene durante 10 días. Al tratarse de bacterias multirresistentes, la paciente es aislada. Se repite el cultivo 19 días después aislándose *Klebsiella pneumoniae* con un patrón de sensibilidad a beta-lactámicos similar al de las enterobacterias anteriormente aisladas (figura 1) pero resistente a ciprofloxacino. Además, también se le aisló en la misma muestra de orina *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina y vancomicina pero resistente a levofloxacino. Se trata con imipenem, retirándose el sondaje vesical y tras estabilizar a la paciente se le da el alta. ■

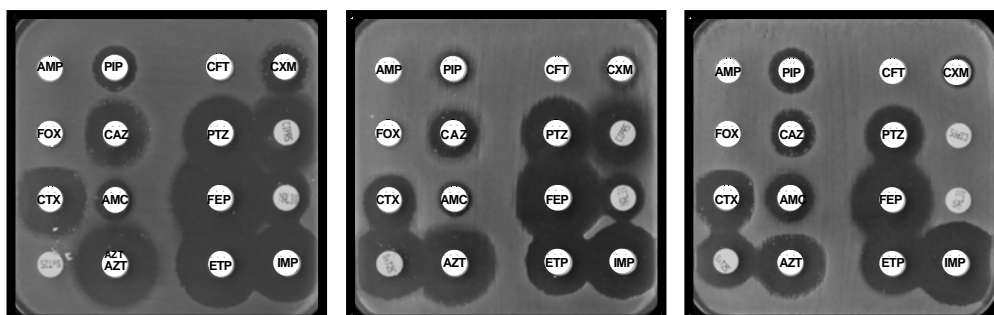


Figura 1. Antibiograma de: A) *Escherichia coli*; B) *Klebsiella oxytoca*; y C) *Klebsiella pneumoniae*.

1: Antagonismo. 2: Salto de colonias

AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; AMP: ampicilina; AZT: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CFT: cefalotina; CTX: cefotaxima; CXM: cefuroxima; ETP: ertapenem; FEP: cefepima; FOX: cefoxitina; IMP: imipenem; PIP: piperacilina; PTZ: piperacilina-tazobactam.

#### Caso descrito y discutido por:

**Ferran Navarro**

Servicio de Microbiología  
Hospital de la Santa Creu i  
Sant Pau. Instituto de  
Investigación Biomédica  
Sant Pau (IIB Sant Pau).  
Barcelona  
Universitat Autònoma de  
Barcelona, Bellaterra  
(Cerdanyola del Vallès)

Correo electrónico:  
[fnavarror@santpau.cat](mailto:fnavarror@santpau.cat)

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 a beta-lactámicos es compatible con el patrón de resistencia observado en la figura 1?

En el antibiograma se observa que los aislados son resistentes a aminopenicilinas, ureidopenicilinas, a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, a cefalosporinas de primera (cefalotina) y segunda (cefuroxima) generación, incluidas las cefamicinas (cefotaxima). Las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftazidima) y monobactámicos (aztreonam) presentan una sensibilidad reducida respecto a una cepa salvaje. Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima) y los carbapenémicos se mantienen activos. Este patrón es compatible con la presencia de beta-lactamasas de clase molecular C (AmpC) de Ambler (grupo 1 de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros). Además, observamos un fenómeno de antagonismo (inducción) entre la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de tercera generación y/o aztreonam.

Este patrón sería esperable en *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*, dado que todos ellos son portadores de una beta-lactamasa inducible de clase C. Estos microorganismos pueden pasar a expresar gran cantidad de su beta-lactamasa (fenómeno que se llama desrepresión), confiriéndoles un patrón de resistencia similar al observado en el caso que nos ocupa, pero afectando además a las cefalosporinas de

tercera generación y los monobactámicos. Por su parte, *E. coli* es también portadora de una AmpC cromosómica pero su expresión no es inducible sino que es constitutiva y a un nivel bajo de tal manera que no confiere resistencia a beta-lactámicos. En algunas situaciones también puede pasar a expresar gran cantidad de su beta-lactamasa (fenómeno denominado hiperproducción), observándose un patrón de resistencia similar a los anteriores (dependiendo del nivel de expresión), pero sin inducción.

*K. oxytoca* y *K. pneumoniae* son portadoras de beta-lactamasas cromosómicas de clase A sensibles a la acción del ácido clavulánico y que no afectan a las cefamicinas incluso si su expresión está elevada.

Por lo tanto, dado que las cepas de *Klebsiella* y *E. coli* de la paciente presentan un patrón compatible con una AmpC inducible y ninguna de estas especies es portadora de forma natural de este tipo de enzimas, parece evidente que las tres cepas han adquirido un plásmido u otro elemento genético móvil portador de una beta-lactamasa de clase C inducible. De las diferentes AmpC plasmídicas inducibles descritas hasta el momento (DHA-1,-2, CMY-13, CFE-1 y ACT-1), sin duda la más frecuente es la DHA-1. ■

## 2. ¿Qué técnicas podemos utilizar para detectar y confirmar el mecanismo de resistencia implicado?

Existen diferentes técnicas publicadas basadas en los patrones de sensibilidad a determinados beta-lactámicos y al efecto inhibitorio de determinadas sustancias (cloxacilina o ácido fenil-borónico).

La detección de AmpC plasmídicas es sencilla en aislados que no tienen una AmpC cromosómica natural (*Klebsiella* spp., *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis*). La presencia de AmpC plasmídica debe sospecharse cuando estos aislados presenten un patrón de resistencia a beta-lactámicos diferente al de su respectivo fenotipo salvaje o de resistencia natural y similar al de este caso. Los marcadores de mayor utilidad son la sensibilidad intermedia o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, y a alguna de las cefalosporinas de tercera generación, en ausencia de sinergia entre estas cefalosporinas y el ácido clavulánico (que indicaría la presencia de una beta-lactamasa de espectro extendido [BLEE]; aunque esto no excluye del todo la posibilidad de una AmpC). Un marcador fenotípico muy utilizado para diferenciar la producción de AmpC de la de BLEE es la cefoxitina. Los aislados con fenotipo AmpC son generalmente resistentes a cefoxitina (salvo algunas excepciones como las cepas que presentan una AmpC de tipo ACC), mientras que los aislados productores de BLEE suelen ser sensibles, excepto cuando se produce la pérdida o una disminución de la permeabilidad celular.

Los métodos fenotípicos más sencillos, eficaces y económicos son el método de sinergia de doble disco (usando discos de cloxacilina o ácido fenil-borónico y discos de cefotaxima y ceftazidima) y el método

de discos combinados con inhibidores (figura 2). Existen otros métodos fenotípicos bastante sensibles pero más caros que los anteriores (agar suplementado con cefoxitina, E-test de cefotetán/cefotetán + cloxacilina). En el caso concreto de *E. coli*, la utilización del método de inducción de AmpC (observando antagonismo entre amoxicilina-ácido clavulánico o cefoxitina y cefalosporinas de tercera generación o monobactámicos) puede resultar útil en la detección de AmpC plasmídica puesto que un resultado positivo solo es posible si media la adquisición de una AmpC plasmídica inducible y descarta sin lugar a dudas la hiperproducción de la AmpC cromosómica, dado que ésta no es inducible. Por otro lado, se ha observado que los aislados productores de AmpC plasmídicas suelen presentar colonias dispersas por el borde de los halos de inhibición de cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam.

Si bien el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) no propone ninguna metodología concreta, el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) propone como criterios fenotípicos para el cribado de la producción de AmpC plasmídica (en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. enterica*, *Shigella* spp.) una CMI a cefoxitina superior a 8 mg/L combinado con ceftazidima y/o cefotaxima con CMI superior a 1 mg/L. Se propone estudiar la sinergia con cloxacilina o ácido borónico a los aislados con estas características. Se debe tener en cuenta que esta estrategia no detectará ACC-1, dado que ésta no hidroliza cefoxitina. ■

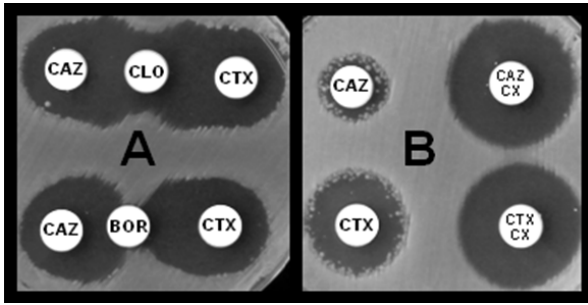


Figura 2.

A: Método de sinergia de doble disco. Discos de cloxacilina (CLO) y ácido fenil-borónico (BOR) y discos de cefotaxima (CTX) y ceftazidima (CAZ).

B: Método de discos combinados con inhibidores. Discos de cefotaxima (CTX) y ceftazidima (CAZ) sin y con cloxacilina (CTXCX y CAZCX respectivamente).

### 3. ¿Por qué encontramos el mismo patrón de resistencia en diferentes enterobacterias aisladas del mismo paciente?

Las beta-lactamasas AmpC derivan de genes cromosómicos específicos de determinadas especies. Así las AmpC del grupo denominado CIT derivan de la AmpC cromosómica de *C. freundii*, las del grupo DHA de *M. morganii*, las ACC de *Hafnia alvei*, las FOX de *Aeromonas media*, las MOX presumiblemente de *Aeromonas caviae*, y las EBC, ACT y MIR de *Enterobacter cloacae* y/o *Enterobacter asburiae*.

Los genes *bla*<sub>AmpC</sub> que codifican las beta-lactamasas cromosómicas de las especies mencionadas han pasado del cromosoma a diferentes elementos móviles como son los plásmidos, probablemente a través de diferentes secuencias de inserción (ISEcp1, ISCR1 o IS26). El hecho de que estas enzimas se encuentren en plásmidos, muchos de ellos conjugativos (con capacidad de pasar de forma autónoma de una célula bacteriana a otra), ha permitido que difundan entre diferentes especies bacterianas. Es por ello que no es infrecuente que estos fenó-

menos de transferencia de plásmidos (conjugación) entre bacterias tengan lugar in vivo en algunos pacientes. En el caso presentado, se han detectado tres especies bacterianas portadoras de plásmidos con la misma AmpC.

Es de destacar que si bien estas AmpC plasmídicas pueden derivar de genes *bla*<sub>AmpC</sub> cromosómicos cuya expresión es inducible, al transferirse a los plásmidos generalmente lo hace sin los genes reguladores y por lo tanto pasan a expresarse de forma constitutiva. Una excepción es el caso de los plásmidos que vehiculan la beta-lactamasa DHA originaria de *M. morganii*. En este caso el fragmento genético movilizado lleva consigo, también, el gen regulador y es por eso que se expresa de forma inducible. En las bacterias que adquieren el plásmido portador de esta AmpC la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación no suele ser elevada. ■

### 4. ¿Qué actitud se debe tomar ante pacientes con infección por enterobacterias con estos patrones de resistencia?

En enterobacterias portadoras de AmpC natural o adquirida, los valores de sensibilidad obtenidos *in vitro* deben informarse según conste en las tablas correspondientes del organismo usado (EUCAST, CLSI, otro). En estos casos es aconsejable recomendar el uso de antimicrobianos alternativos a las cefalosporinas de tercera generación, aunque no existen criterios unificados ni consensuados sobre esta recomendación.

En el caso que sean sensibles a todas las cefalosporinas, se aconseja informar, particularmente en enterobacterias portadoras de AmpC cromosómica, la posibilidad de que si se trata al paciente con cefalosporinas de tercera generación se seleccionen mutantes AmpC establemente desreprimidos y por consiguiente haya fracaso terapéutico. ■

## Bibliografía

- 1 Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram-negativos. En: Cantón R, Cercenado E, editores. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2a Edición (38), 2011. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>.
- 2 Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de  $\beta$ -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC o cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. Rev Esp Quimioter. 2012; 25: 89-99.