

Servicio Antimicrobianos
Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia
INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

NOTAS PARA INFORMES 2017 –v1

NOTA KPC en ETB

Se confirmó la presencia de carbapenemasa en cepa remitida por métodos moleculares. Fue identificada a nivel molecular como enzima de la familia **KPC** (Klebsiella pneumoniae Carbapenemase). Las enzimas del tipo KPC (24 variantes), detectadas originalmente en Kpn en 2001 en USA, poseen actividad hidrolítica EXTREMA sobre penicilinas, cefalosporinas (espectro reducido y extendido), monobactames y carbapenemes. Por ello en la presente cepa, no se recomienda el uso clínico de sustratos afectados por la enzima como las penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones), monobactames y carbapenemes, independientemente de la sensibilidad in vitro (*).

El gen KPC se encuentra en elementos móviles/movilizables con alta capacidad de diseminarse a otras bacterias gram negativas (transmisión horizontal), por lo que la presencia y permanencia en la Institución de cepas productoras de KPC, debe ser considerada de **ALTO RIESGO**.

Se sugiere la identificación de portadores de KPC (estudios de colonización) en áreas críticas de la Institución, como así también, la implementación de la búsqueda de portadores entre los pacientes derivados de otras instituciones, región con brotes declarados por gérmenes productores de KPC, para una temprana identificación de los mismos. Se ha demostrado que la vigilancia activa para la identificación precoz de portadores en grupos de riesgo o áreas endémicas, la identificación de posibles reservorios y el incremento de adhesión a las normas básicas de control de infecciones, contribuye significativamente al control de la diseminación de cepas productoras de KPC.

Halos estimados de meropenem ≥ 14 mm se correlacionarían con bajos niveles de resistencia (CIM ≤ 8 mg/L), mientras que halos estimados de meropenem ≤ 13 mm se correlacionarían con moderados o altos niveles de resistencia a este carbapenem (CIM ≥ 16 mg/L). Meropenem [infusión prolongada (>3 hs) en alta dosis] podría ser activo en terapia combinada para cepas con halos de Meropenem ≥ 14 mm (1-4).

Servicio Antimicrobianos
Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia
INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

ALERTA EPIDEMIOLOGICO:

**DETECCION DE BACILO GRAM NEGATIVO PRODUCTOR DE KPC
(CEPA CON EXTREMA RESISTENCIA)**

En recientes publicaciones científicas¹⁻⁴, la terapia definitiva con un régimen de combinación de antimicrobianos se asoció de forma independiente con la supervivencia de los pacientes infectados (infecciones severas) con cepas productoras de carbapenemasas. Sin embargo, a la fecha, no existe consenso internacional sobre el tratamiento o combinación óptima para este tipo de mecanismos.

¹Tumbarello M., CID, 2012; ²Daikos GM., CMI, 2011; ³Qureshi Z., AAC, 2012, ⁴Daikos GM., AAC, 2014

**SE RECOMIENDA EXTREMAR LAS MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES Y DEL ESFUERZO
CONJUNTO DEL EQUIPO DE SALUD PARA EVITAR LA PRESENCIA ENDÉMICA DE ESTOS
MICROORGANISMOS.**

**Anexo. Herramientas fenotípicas para sospecha y detección de KPC en
Enterobacterias**

- 1) Imipenem ≤ 22 mm: sospecha de carbapenemasa
- 2) Presencia de fenotipo de BLEE + o en su defecto resistencia a C3G y/o C4G (sospecha de carbapenemasa KPC dentro del grupo A).
- 3) Ensayo de sinergia positivo entre IMP-APB o disco combinado MERO+APB: alta sospecha de carbapenemasa clase A
- 4) Sólo para enterobacterias con AmpC cromosómica: ensayos de sinergia negativo entre IMP o MEROPENEM y oxacilina/cloxacilina o disco combinado de MERO+CLOXA (permite descartar las sinergias con APB mediada por la hiperproducción de AmpC)
- 5) Los fenotipos requeridos para su confirmación molecular en el Laboratorio Nacional de Referencia son los que se indican en las reglas de derivación vigentes (<http://antimicrobianos.com.ar/2015/09/reglas-de-derivacion-2017/>)

Blue Carba Test y/o Carba-NP Direct: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15.)

Servicio Antimicrobianos
Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia
INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

NOTA KPC en *Pae*

Se confirmó la presencia de carbapenemasa en cepa remitida. Fue identificada a nivel molecular como enzima de la familia KPC (Klebsiella pneumoniae Carbapenemase). KPC se encuentra en elementos móviles/movilizables capaces de diseminarse a otras bacterias gram negativas, por lo que la presencia y permanencia en la Institución de cepas productoras de KPC, debe ser considerada de alto riesgo. Se recomienda aislamiento de los pacientes colonizados/infectados con cepas productoras de KPC y del **esfuerzo conjunto del equipo de salud para evitar brotes y/o presencia endémica de estos microorganismos pan-resistentes.**

Herramientas fenotípicas para sospecha y detección de KPC en *Pseudomonas aeruginosa* (orden secuencial):

- 1) Alto nivel de R a imipenem: sospecha de carbapenemasa.
- 2) Ausencia de sinergia con EDTA/SMA y alto nivel de R a aztreonam: sospecha de carbapenemasa distinta de MBL
- 3) Ensayo microbiológico positivo: confirmación de carbapenemasa
- 4) Método de discos combinados: disco combinado MERO+APB: alta sospecha de carbapenemasa clase A

*No se recomiendan los ensayos con discos de APB puesto que presentan una larga proporción de

resultados falsos positivos en *P. aeruginosa*. El uso de ácido borónico en *Pseudomonas aeruginosa* requiere de métodos cuantitativos como la técnica disco combinado y de la incorporación de cloxacilina/oxacilina en las pruebas fenotípicas.

- 5) Confirmación molecular INELUDIBLE: remitir al Laboratorio Nacional de Referencia

Blue Carba Test: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8.

Servicio Antimicrobianos
Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia
INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15).

NOTA MBL en *Pae*

Se confirmó la presencia de metalo- β -lactamasa en la cepa remitida. Se recomienda aislamiento de los pacientes colonizados/infectados con cepas productoras de MBL (Cornaglia G. y cols IJAA 29: 380; 2007) y del **esfuerzo conjunto del equipo de salud para evitar brotes y/o presencia endémica de estos microorganismos pan-resistentes.** Además de una posible diseminación clonal de cepas con MBL, este tipo de enzimas se encuentran en elementos genéticos capaces de movilizarse a otras bacterias Gram negativas por lo que **la presencia y permanencia en la Institución de cepas productoras de MBL, debe ser considerada de alto riesgo.**

***No se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones) y carbapenemes independientemente de la sensibilidad in vitro.**

AZTREONAM: Las pruebas de difusión son confiables para predecir sensibilidad a aztreonam en cepas productoras de *P. aeruginosa* productor de MBL (35% de errores menores en Argentina) cuando presentan halos ≥ 25 mm (S) o ≤ 14 mm (R). Halos de AZT entre 15 y 24 mm inclusive requieren definición por CIM.

Blue Carba Test: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15.)

P. putida: Las pruebas de difusión no son confiables para predecir sensibilidad a antimicrobianos en *P. putida*, motivo por el cual el tratamiento definitivo deberá guiarse con la CIM a aquellas drogas no afectadas por la presencia de MBL (aztreonam y agentes no beta-lactámicos). Estudios realizados en el Servicio Antimicrobiano permite identificar

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

los siguientes puntos de corte para guiar el tratamiento empírico frente a infecciones por *P. putida* productoras de MBL. **La terapia definitiva debe ser establecida por CIM** (Pasteran y cols Congreso Argentino de Microbiología, 2008)

ATB presuntivo en *Ppu* MBL+ (propuesta preliminar):

- 1) **AZT:** utilizar punto de corte de R/I ≤ 21 mm; ≥ 22 mm → realizar CIM
- 2) **PTZ:** utilizar punto de corte de R/I ≤ 19 mm; ≥ 20 mm → realizar CIM
- 3) **CIP:** utilizar punto de corte de S ≥ 19 mm; ≤ 18 mm → realizar CIM
- 4) **AMK:** utilizar punto de corte de S ≥ 22 mm; ≤ 21 mm → realizar CIM

NOTA MBL en ETB y Aba

Se confirmó la presencia de metalo- β -lactamasa en la cepa remitida. Se recomienda aislamiento de los pacientes colonizados/infectados con cepas productoras de MBL (Cornaglia G. y cols IJAA 29: 380; 2007) y del **esfuerzo conjunto del equipo de salud para evitar brotes y/o presencia endémica de estos microorganismos con resistencia extrema (XDR).** Además de una posible diseminación clonal de aislamientos portadores de MBL, este tipo de enzimas se encuentran en elementos genéticos capaces de movilizarse a otras especies de bacilos gram negativos por lo que **la presencia y permanencia en la Institución de cepas productoras de MBL debe ser considerada de alto riesgo.**

***No se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones) y carbapenemes independientemente de la sensibilidad in vitro.**

AZTREONAM: *No se recomienda el uso de monobactames en aislamientos co-productores de beta-lactamasa de espectro extendido independientemente de la sensibilidad in vitro

Halos estimados de meropenem ≥ 14 mm se correlacionarían con bajos niveles de resistencia (CIM ≤ 8 mg/L), mientras que halos estimados de meropenem ≤ 13 mm se correlacionarían con moderados o altos niveles de resistencia a este carbapenem

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

(CIM \geq 16 mg/L)]. Meropenem [infusión prolongada (>3hs) en alta dosis] podría ser activo en terapia combinada para cepas con halos de Meropenem \geq 14 mm (1-4).

Blue Carba Test: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15).

NOTA OXA-48 like en NO-PROTEEEAE

En el aislamiento remitido se confirmó la presencia de carbapenemasa por métodos moleculares. Fue caracterizada por PCR como enzima de la familia OXA-48 (oxacilinas) que posee actividad hidrolítica sobre penicilinas y carbapenemes. Recientemente, ha sido descrita en Argentina, una variante alélica de esta enzima, denominada OXA-163, con un fenotipo similar al del aislamiento en estudio con espectro extendido de actividad sobre cefalosporinas y monobactames.

***CARBAPENEMES:** Recientemente se ha observado que el uso de monoterapia (incluido carbapenemes) se asocia de manera significativa a una alta mortalidad de procesos infecciosos (severos) producidos por cepas productoras de carbapenemasas de naturaleza oxacilinasas (Navarro-San Francisco, CMI, 2013). Del mismo modo, trabajos basados en modelos animales sugieren evitar la monoterapia con carbapenemes. Evidencia clínica reciente sugiere, al igual que lo reportado para carbapenemasas tipo KPC y MBL, evitar MONOTERAPIA (incluida la monoterapia con carbapenemes) en infecciones severas para estas enzimas tipo OXA (Balkan I., International Journal of Infectious Diseases, 2014, doi:10.1016/j.ijid.2014.05.012).

Halos estimados de meropenem \geq 14mm se correlacionarían con bajos niveles de resistencia (CIM \leq 8 mg/L), mientras que halos estimados de meropenem \leq 13mm se correlacionarían con moderados o altos niveles de resistencia a este carbapenem

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

(CIM \geq 16 mg/L)]. Meropenem [infusión prolongada (>3hs) en alta dosis] podría ser activo en terapia combinada para cepas con halos de Meropenem \geq 14 mm (1-4).

FENOTIPO ASOCIADO A OXA-163 (no-proteeae): no sensibilidad a ertapenem y alto nivel de resistencia a piperacilina/tazobactama (halo \leq 15 mm/ CIM \geq 128 mg/L), sugieren la posible presencia de esta carbapenemasa. Una fracción de los productores de OXA-163 manifestarán una inhibición característica por imipenem que se presentará en el antibiograma con una sinergia entre los discos de imipenem y ceftacídima.

Blue Carba Test: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15.).

NOTA OXA-48 like en PROTEEAEE

En el aislamiento remitido se confirmó la presencia de carbapenemasa por métodos moleculares. Fue caracterizada por PCR como enzima de la familia OXA-48 (oxacilinas) que posee actividad hidrolítica sobre penicilinas y carbapenemes. Recientemente, ha sido descrita en Argentina, una variante alélica de esta enzima, denominada OXA-163, con un fenotipo similar al del aislamiento en estudio con espectro extendido de actividad sobre cefalosporinas y monobactames.

***CARBAPENEMES:** Recientemente se ha observado que el uso de monoterapia (incluido carbapenemes) se asocia de manera significativa a una alta mortalidad de procesos infecciosos (severos) producidos por cepas productoras de carbapenemasas de naturaleza oxacilinasas (Navarro-San Francisco, CMI, 2013). Del mismo modo, trabajos basados en modelos animales sugieren evitar la monoterapia con carbapenemes.

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

Evidencia clínica reciente sugiere, al igual que lo reportado para carbapenemasas tipo KPC y MBL, evitar MONOTERAPIA (incluida la monoterapia con carbapenemes) en infecciones severas para estas enzimas tipo OXA (Balkan I., International Journal of Infectious Diseases, 2014, doi:10.1016/j.ijid.2014.05.012).

Halos estimados de meropenem ≥ 14 mm se correlacionarían con bajos niveles de resistencia (CIM ≤ 8 mg/L), mientras que halos estimados de meropenem ≤ 13 mm se correlacionarían con moderados o altos niveles de resistencia a este carbapenem (CIM ≥ 16 mg/L). Meropenem [infusión prolongada (>3 hs) en alta dosis] podría ser activo en terapia combinada para cepas con halos de Meropenem ≥ 14 mm (1-4).

FENOTIPO ASOCIADO A OXA-163 (Proteaeae): halos de ertapenem ≤ 27 mm (ECOFF) y resistencia a piperacilina/tazobactama (halo ≤ 17 mm/ CIM ≥ 64 mg/L), sugieren la posible presencia de esta carbapenemasa. Una fracción de los productores de OXA-163 manifestarán una inhibición característica por imipenem que se presentara en el antibiograma con una sinergia entre los discos de imipenem y ceftacídima

Blue Carba Test: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15).

NOTA ETB carbapenemasa negativa

No se detectó la presencia de carbapenemasa. El aislamiento resultó resistente a al menos un carbapenem, sin embargo los ensayos colorimétricos (Blue Carba Test / Carba NP direct), fenotípicos (discos combinados de meropenem) y/o moleculares utilizados para la detección de carbapenemasas resultaron negativos, lo que descarta la presencia de carbapenemasas verdaderas. Este fenotipo en enterobacterias (ETB) sería consecuencia de la sumatoria de mecanismos: impermeabilidad más la presencia de

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

BLEE en ETB no productoras de AmpC o impermeabilidad más la presencia de BLEE y/o derrepresión de la β -lactamasa cromosómica tipo AmpC en las ETB productoras de esta última enzima. Esta sumatoria de mecanismos afecta en especial a ertapenem y levemente a meropenem, observándose que imipenem es el carbapenem menos afectado en caso de BLEE (niveles de resistencia a ERTA > MERO > IMP). Mientras que en presencia de AmpC, meropenem sería el carbapenem menos afectado (niveles de resistencia a ERTA > IMP > MERO).

Los carbapenemes se informan según pruebas fenotípicas (antibiograma) puesto que se descarta la presencia de carbapenemasas que podrían presentar fenotipo similar (OXA-48).

1: Livermore D. and Woodford N. (2006) “The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter”. *TRENDS in Microbiology* 14(9):413-420

Blue Carba Test: ensayo colorimétrico para la búsqueda de carbapenemasas basado en la hidrólisis de imipenem (Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. *J Clin Microbiol.* 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-Pasteran F, Tijet N, Melano RG, Corso A. *J Clin Microbiol.* 2015 Dec;53(12):3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15.)

Advertencias: El método de Hodge puede presentar resultados falsos positivos sobre carbapenemes en cepas con altos niveles de producción de cefalosporinasa tipo AmpC y/o BLEEs tipo CTX-M.

La presencia de sinergia entre el ácido borónico y los carbapenemes tiene un bajo valor predictivo positivo para la detección de serincarbapenemasas en aislamientos productores de AmpC, ya que la presencia de AmpC (inhibible por ác. borónico) puede dar sinergias positivas. Debido a esto, el diagnóstico diferencial de KPC vs AmpC en esta especie, requieren de confirmación con un segundo inhibidor, cloxacilina (inhibidor específico de cefalosporinasas tipo AmpC pero no de KPC)

NOTA Pae con CTXM

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

La disociación entre ceftacidima y cefepima observada en el aislamiento remitido, se debe a la presencia de una β lactamasa de espectro extendido-BLEE-, de la familia CTX-M tal como indica la confirmación por PCR. Esta enzima es responsable del fenotipo de “cefepimasa” observado.

Debido a la presencia de esta BLEE, las penicilinas, cefalosporinas y monobactames se informan como resistentes independientemente de las zonas de inhibición obtenidas. Se observó error menor (minor) entre el método de difusión (sensible) y la CIM (método de referencia, intermedio) para ceftacidima. Estos errores son en extremo frecuentes en cepas BLEE positivas del tipo cefepimasas (100% de las cepas productoras de CTXM de Argentina cursaron con errores menores o muy mayores para CAZ). Estos problemas de las pruebas fenotípicas asociadas a *P. aeruginosa* productoras de CTXM, refuerzan en concepto del informe de las cefalosporinas aparentemente no afectadas como resistente.

NOTA OXA Grupo III

La disociación entre cefalosporina de tercera generación y cefepima observada en el aislamiento remitido, se debe a la presencia de una β lactamasa de espectro semi-extendido, de la familia de las oxacilinasas tal como indica la confirmación por PCR. Esta enzima es responsable del fenotipo de “cefepimasa” observado. Las β -lactamasas del grupo III de genes de familia OXACILINASA [esta familia de OXAs incluye las sigs. variantes alélicas: OXA-1(30), -4, -31, -33, -47].

En Enterobacterias: La disociación entre los halos de CTX-FEP (≥ 4 mm) resulta un buen marcador para diferenciar estas enzimas cefepimasas de otras BLEE (como CTX-M y PER). El método microbiológico frente a FEP (Hodge/Masuda) puede presentar resultados falsos negativos frente a estas OXAs. Se sugiere ensayar el Tritón Hodge tests que cursa con menor cantidad de resultados falsos negativos. Además, estas oxacilinasas son débilmente inhibidas por ácido clavulánico pudiendo dar positivas las pruebas

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

habitualmente utilizadas para la detección de BLEEs (sinergia CEE y AMC). (Poster 27812 Congreso AAM Oct.2010)

Independientemente de los resultados de las pruebas in vitro, si el contexto clínico del paciente lo permite, debería evitarse el uso de cefalosporinas de 4^o generación. Con respecto a las cefalosporinas de 3^a generación, a la fecha, no existe consenso respecto de su uso clínico. En la descripción original de la primer cefepimasa (Antimicrob. Agents Chemother. 45:1615-20; 2001) ceftacidima permanecio activa in vitro e in vivo.

En *Pseudomonas spp.*: La sensibilidad a CAZ debe ser inequívocamente demostrada por CIM, tal como lo sugieren estudios realizados en Argentina, puesto que se han observado errores menores del antibiograma por difusión (Alto nivel de resistencia enzimática a cefalosporinas de cuarta generación en *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) de Argentina: CTX-M Y OXA-31. Pasterán F. y cols., 15575, Congreso SADEBAC, 2006) Por otro lado, se ha demostrado éxito clínico con CAZ en el tratamiento de infección severa (osteomielitis) por *P. aeruginosa* productora de blaOXA-30 con CIM a CAZ dentro de la categoría de sensibilidad del CLSI (Rossetti y cols. Congreso SADEBAC, 2006)

NOTA AmpC plasmídico

En el aislamiento remitido se confirmó la adquisición de una β -lactamasa de tipo AmpC plasmídica (BLAP). Este tipo de enzimas confieren al aislamiento que la porta un fenotipo característico de resistencia a: amino penicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefalosporinas de segunda generación y cefamicinas (cefoxitina); y actividad variable sobre las cefalosporinas de tercera generación. Permanecen activas las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime) y los carbapenemes. La presencia de una β -lactamasa tipo AmpC se confirma con la actividad enzimática positiva sobre cefoxitina (Tritón Hodge Test) así como también por la capacidad inhibitoria del ácido Borónico (sinergia positiva entre cefalosporinas de tercera generación y/o cefoxitina y ácido barónico), que inhibe específicamente a las enzimas tipo AmpC.

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

La detección de este fenotipo en cualquier aislamiento de los géneros *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* deberá ser enviado al centro de referencia para su caracterización.

En *E. coli* la resistencia a cefoxitina por hiperproducción de su AmpC cromosómica es indistinguible fenotípicamente de la resistencia debido a la adquisición de β -lactamasas tipo AmpC plasmídicas. Debido a que la implicancia clínica de ambos mecanismos es la misma, en el LNR no se realizan pruebas moleculares para diferenciarlos.

Nota *Proteus*: en algunos aislamientos de *P. mirabilis* productores de β -lactamasa de tipo ampC plasmídica (BLAP) puede observarse sensibilidad a cefoxitina. Si bien cefoxitina no es un antibiótico rutinariamente utilizado en el tratamiento de procesos infecciosos, se sugiere evitar su uso si el contexto clínico del paciente lo permite.

La mayoría de los aislamientos de ETB con AmpC plasmídico presentan no sensibilidad a las C3G con los puntos de corte de CLSI vigentes desde 2010. En el caso de aislamientos con sensibilidad a alguna de las C3G, a la hora de guiar el tratamiento antimicrobiano, sería prudente evitar el uso de las mismas en infecciones severas basado en las siguientes certezas: las resistencias enzimáticas como las BLAP elevan poblacionalmente las CIMs de los sustratos afectados y a su vez, estos valores son plausibles de ser afectados por inóculos bacterianos de alta densidad.

NOTA Aba con VEB

En el aislamiento remitido se confirmó la presencia de β -lactamasa de espectro extendido, que fue caracterizada por PCR como *bla*VEB.

La BLEE tipo VEB en *Acinetobacter* constituye per sé un factor independiente de mal pronóstico. Los aislados VEB+ poseen mayor capacidad de formar biofilms y mayor adherencia a epitelios (Sechi y cols. Med Sci 10:180, 004. Vahaboglu y cols. J. Med. Microbiol. 50:642:2001. Lecit y col CMI, 2008 advance). Las enzimas del tipo VEB

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

generalmente se encuentran en elementos genéticos capaces de movilizarse a otras bacterias gram negativas, por lo que se sugiere tomar las medidas de control de infecciones adecuadas para evitar la diseminación y/o presencia endémica de *Acinetobacter* VEB+ en la Institución.

NOTA Aba con PER

En el aislamiento remitido se confirmó la presencia de β -lactamasa de espectro extendido, que fue caracterizada por PCR como blaPER.

La sinergia CAZ-Clavulánico-FEP es el método de referencia en Argentina para búsqueda de BLEE en *Acinetobacter* spp. Debemos recordar que los discos de Cefalosporinas con ac. Clavulánico pueden generar resultados falsos positivos para la búsqueda de BLEE en *Acinetobacter*, por presentar estas cepas, sensibilidad per se a este inhibidor (Beceiro, F. y cols. False extended-spectrum β -lactamase detection in *Acinetobacter* spp. due to intrinsic susceptibility to clavulanic acid. J. Antimicrob. Chemother. 61: 301-308; 2008). La BLEE tipo PER en *Acinetobacter* constituye per sé un factor independiente de mal pronóstico. Los aislados PER+ poseen mayor capacidad de formar biofilms y mayor adherencia a epitelios (Sechi y cols. Med Sci 10:180, 004. Vahaboglu y cols. J. Med. Microbiol. 50:642:2001. Lecit y col CMI, 2008 advance). Las enzimas del tipo PER generalmente se encuentran en elementos genéticos capaces de movilizarse a otras bacterias gram negativas, por lo que se sugiere evitar la diseminación y/o presencia endémica de *Acinetobacter* PER+ en la Institución.

NOTA Aeromonas RNat

El género *Aeromonas* es uniformemente resistente a ampicilina, amoxicilina/clavulánico y cefazolina. Las especies de *Aeromonas* poseen múltiples β -lactamasas (clases A, B y C), algunas inducibles, y como en otros géneros, la resistencia a cefalosporinas puede aparecer durante el tratamiento con β -lactámicos. La resistencia a carbapenemes se debe a la presencia de cphA (carbapenem hydrolysing *Aeromonas*) que es una MBL

Servicio Antimicrobianos Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia INEI – ANLIS “Dr. C. Malbrán”

cromosómica de las especies *A. dhakensis*, *A. hydrophila*, *A. veronii*, *A. jandaei*, y *A. salmonicida*, pero no ha sido detectada en *A. caviae*. Debido a que la resistencia a carbapenemes puede no evidenciarse en el antibiograma de rutina pero aun así conducir a fallas de tratamiento in vivo, se recomienda realizar un ensayo colorimétrico (BCT o CNP-Direct) e informar como resistencia natural a carbapenemes en infecciones severas y en aquellas especies que presenten un resultado positivo de los test colorimétricos.

CLSI recomienda para probar en primera instancia: C3G, C4G, FQ, SXT; pero debido a la presencia de β -lactamasas cromosómicas en este género en infecciones severas como las de punto de partida de piel y partes blandas donde el efecto inóculo puede generar fallas de tratamiento si se utilizan estos antimicrobianos. resultaría prudente restringir el informe de sensibilidad a las cefalosporinas de espectro extendido.