

Penicilina

Introducción

Penicilina, antibiótico derivado del moho u hongo *Penicillium notatum*. Las propiedades de este antibiótico fueron descubiertas en 1928 por el bacteriólogo británico Alexander Fleming, pero transcurrieron otros diez años hasta que, gracias al trabajo del bioquímico británico Ernst Boris Chain, del patólogo también británico Howard Walter Florey y de otros científicos, la penicilina pudo producirse en grandes cantidades.

La penicilina actúa matando a las bacterias e inhibiendo su crecimiento; se trata de un antibiótico bactericida. Sólo puede destruir a los organismos que están creciendo y multiplicándose, no a los que se encuentran en estado latente. Es muy efectiva contra un amplio espectro de microorganismos responsables de diversas enfermedades, como los neumococos, los estreptococos, los gonococos, los meningococos, el bacilo *Clostridium tetani* causante del tétanos y la espiroqueta responsable de la sífilis. Este fármaco ha sido utilizado con éxito para tratar ciertos procesos que resultaban mortales antes de la era antibiótica, como la endocarditis bacteriana subaguda, la septicemia, la gangrena gaseosa, la gonorrea y la escarlatina.

Las complicaciones tras la administración de penicilina o sus derivados no son frecuentes, pero sí pueden ser graves, como en el caso de las reacciones anafilácticas, la manifestación más grave de la reacción alérgica a la penicilina. Las reacciones alérgicas son cruzadas para toda esta familia de fármacos (si aparecen tras la administración de uno de ellos, también aparecerán con el resto del grupo). Las reacciones alérgicas son mucho más graves tras la administración intravenosa que tras la toma oral. La sensibilización a la penicilina se pone de manifiesto mediante pruebas cutáneas de detección; las personas alérgicas a la penicilina deben llevar alguna identificación para evitar que se les administre este medicamento u otros de la familia.

El problema de las resistencias bacterianas a la penicilina ha ido en aumento con el transcurso de los años, y ha hecho necesaria la búsqueda de antibióticos alternativos o bien el incremento de las dosis para conseguir el mismo efecto.

GRUPO DE PENICILINAS

Se pueden considerar cinco grupos dentro de las penicilinas: las naturales (penicilina G y V), las resistentes a penicilinasas (cloxacilina), las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), las antipseudomonas y las asociaciones de penicilinas con inhibidores de las betalactamasas.

Penicilinas naturales

La penicilina G presenta una buena actividad frente a la mayoría de los microorganismos Gram positivos aerobios y anaerobios. No es activa frente a microorganismos productores de betalactamasa como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y la mayoría de las enterobacterias. La penicilina G se inactiva con el pH gástrico, por lo que no existen formas farmacéuticas de administración oral. La penicilina G benzatina (de acción prolongada), aunque permite la administración de una única dosis, no logra alcanzar

valores adecuados en sangre, por lo que su utilización se reduce casi exclusivamente al tratamiento de la sífilis y a la prevención de la fiebre reumática.

El espectro de actividad de la penicilina V se superpone al de la penicilina G, aunque no es eficaz frente a *Neisseria meningitidis*. Posee una buena biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, lo que permite una administración más cómoda si se compara con la penicilina G. La penicilina continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica y la escarlatina.

Penicilinas resistentes a penicilinasas

El empleo de cloxacilina se reduce exclusivamente al tratamiento de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*, productor de betalactamasa. Se puede administrar por vía oral.

Estudian cómo combatir la resistencia bacteriana

La Insoportable **Resistencia** del Ser

El desarrollo de antibióticos como la penicilina brindó esperanzas para combatir numerosas enfermedades. Pero las bacterias, seres gobernados, al fin y al cabo, por las reglas de evolución biológica, no tardaron en presentar **resistencia**. En cuanto una porción importante de una colonia **bacteriana** consigue sobrevivir a la embestida de fármacos --ya sea porque las dosis fueron inadecuadas, porque el tratamiento no fue llevado a término, o por alguna otra causa--, se desata una cascada de mutaciones genéticas con el fin de adaptarse a la presencia del bactericida en cuestión. Este avance de la especie es fácilmente transmitido en el ejercicio de la promiscuidad que caracteriza a estos microorganismos.

Más allá de la ayuda involuntaria que los pacientes descuidados den a las bacterias, éstas cuentan con mecanismos propios de defensa. Por ejemplo las betalactamasas, enzimas encargadas de atacar a los antibióticos, capaces de presentar mutaciones que las hacen más eficientes.

Para contrarrestar la defensa **bacteriana** se han creado otras estrategias. Entre ellas está el uso de inhibidores de betalactamasas, y las diferentes generaciones de cefalosporinas. Pero la **resistencia** es insistente. Y ante la necesidad **bacteriana**, el empeñamiento científico ha respondido con un nuevo modelo: la cefalosporina de cuarta generación.

En general, explica Jáuregui, hay dos tipos de bacterias, según respondan al tinte azulado de Gram: las gram-positivas y las gram-negativas. "Estos problemas de **resistencia** ocurren, sobre todo, con los bacilos gram-negativos, o lo que se llama Enterobacteriaceae".

Explica que hay dos tipos de betalactamasas resistentes y se identifican por el lugar de donde proviene la información genética que les dio origen. Las primeras lo obtienen del cromosoma. Las segundas, en cambio, lo reciben de un mensajero a través del cual intercambian información: los plásmidos. Estos "office boys" cooperan a la **resistencia** yendo de una bacteria a la siguiente. "Si una bacteria obtiene **resistencia**, coloca la información en un plásmido y es capaz de pasarla a otra bacteria y a otra, con lo que la **resistencia** se generaliza". Lo cual no explica la repentina ineficacia de antibióticos que antes solían funcionar.

Los antibióticos betalactámicos penetran la capa que cubre a la bacteria --la pared celular--, por unas vías de entrada llamadas porinas. Una vez dentro de esta capa, hacen otro recorrido en busca de las Proteínas Receptoras de Penicilina, que serán su objetivo final y que se distinguen por los números 1, 2 y 3.

Puesto que la acción de estas proteínas es clave para la síntesis de la pared celular, la estrategia es, entonces, inhibirlas. Este mecanismo aprovecha, además, el hecho de que la célula humana carece de pared celular, por lo que los antibióticos no pueden dañar al cuerpo.

Inhibir las proteínas de la pared celular provoca una especie de hueco en su superficie, por el penetrará el líquido circundante durante el proceso de división de la bacteria. El consecuente aumento de presión hace estallar las bacterias, según explica Jáuregui.

Suena sencillo, pero hay obstáculos.

"Una vez que el antibiótico entra, la bacteria manda sus aviones de ataque --que son las betalactamasas--, como si se tratara de una defensa aérea; se acoplan al antibiótico y lo destruyen".

Para contrarrestar esta defensa se introdujeron otros agentes capaces de distraer a las betalactamasas. Se trata de los inhibidores de betalactamasa, que además de parecerse mucho a un antibiótico betalactámico, pero sin serlo, presentan mayor afinidad con las enzimas

enemigas. Una vez que la betalactamasa ha caído en la trampa no la deja ir, permitiendo que el antibiótico llegue a su destino.

"Lo que ha ocurrido es que hay derivados o mutantes de las betalactamasas, modificados de tal manera que estos inhibidores ya no los molestan. Entonces, no sólo hay **resistencia** contra los antibióticos betalactámicos, sino también contra los inhibidores".

Si a esto se le suma que cada vez hay mayor número de organismos que manifiestan la presencia de betalactamasas resistentes, y que estas enzimas se presentan cada vez en mayores concentraciones, el problema es serio. "Se está notando que este fenómeno se difunde más y más", advierte Jáuregui.

"También hay otros mutantes llamados de espectro extendido, porque no sólo aniquilan a un grupo de cefalosporinas sino a todas". De modo que si antes, cuando la cefalosporina de primera generación no funcionaba se administraba la de segunda o la de tercera, ahora ninguna da señal de mejoría.

Y como si la lista no fuera ya larga, "hay enzimas cromosomales que están empezando a ser transmitidas por plásmidos. Estas enzimas son `inducibles^{1/2}: una vez que el antibiótico ataca, es como si se les moviera una llave, y empiezan a producir cantidades enormes de estas betalactamasas resistentes."

El ejemplo clásico es el paciente que tras una notable mejoría de repente: "¡Pum! Se pone malo".

La Generación Perdida

Uno de los factores que provocan el surgimiento de resistencias de espectro extendido es el sobreuso de las cefalosporinas de tercera generación.

"Cuando se diseñaron las cefalosporinas de tercera generación --pensadas específicamente para ser resistentes a las betalactamasas-- no se tuvo en cuenta dos cosas. Primero, que penetran en la célula muy despacio; y segundo, que dentro de cada población de bacteria había un grupo pequeño que tenía **resistencia** alta y que iban a despertar (betalactamasas inducibles)".

Surgen entonces las cefalosporinas de cuarta generación. Una de éstas es Cefepime, que es con la que el doctor Jáuregui ha trabajado, y cuya aprobación para su uso en Estados Unidos por la Administración de Alimentos y Drogas data apenas de enero de 1996.

La primera ventaja de esta cefalosporina es que se le eliminaron las cargas eléctricas. La estructura de las cefalosporinas de tercera generación incluye iones positivos y negativos que experimentan repulsión electrostática desde el material circundante, lo cual retrasa su desplazamiento.

"Al quitársele estas cargas penetran hasta 15 veces más rápido, y se disminuye la posibilidad de que las destruyan".

Además la cefalosporina de cuarta generación tiene menor afinidad con las betalactamasas que atacan, lo que implica mayor **resistencia**, y un espectro más extendido. Mientras que las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación tenían dos blancos infalibles --las Proteínas Receptoras de Penicilina 1 y 3--, Cefepime puede unirse también a la PRP número 2. Esta nueva generación ya ha dado resultados. El caso del Hospital Civil de Guadalajara se resolvió con Cefepime, según comenta el doctor Rodríguez Noriega, infectólogo de este nosocomio. "Había reportes de que Cefepime era muy activo contra las betalactamasas que produce *Enterobacter cloacae*. Lo probamos porque no había otra cosa."

¿Hay posibilidades de que se creen resistencias a estas recién graduadas cefalosporinas?

"Creo que existen", contesta Jáuregui. "No hay, hasta el momento, ni un sólo antibiótico contra el cual no haya ocurrido **resistencia**."

Si hay algo que deba decirse, tanto a la población como a los médicos en general, es que hay que tener mucho cuidado con estos medicamentos. Hay que usarlos cuando se necesiten, no sobreutilizarlos. El ataque debe ser corto y concentrado, y depende del diagnóstico que se

haga".

Mecanismos de resistencia

Lo mismo que para otros betalactámicos, los mecanismos de resistencia a cefalosporinas pueden ser de tres tipos: 1) inactivación enzimática de la droga, 2) incapacidad de la droga de alcanzar su "sitio blanco", 3) alteraciones en las PBP ("sitio blanco").

En el caso de las cefalosporinas la hidrólisis enzimática es el mecanismo de resistencia bacteriana más importante. Las betalactamasas (penicilinasas y cefalosporinasas) son enzimas producidas por la célula bacteriana, capaces de romper por hidrólisis el anillo betalactámico, impidiendo la acción del antibiótico.

Las betalactamasas hidrolizan el anillo betalactámico antes que el antibiótico llegue al punto de unión con las PBP (proteínas fijadoras de penicilina). Como las cefalosporinas son estables frente a las betalactamasas producidas por *S. aureus*, la distinta actividad que tienen las diferentes cefalosporinas frente a este germen depende de la afinidad de las drogas por las PBP. Esto explica que ceftazidime y cefoxitin tengan poca actividad antiestafilocócica a pesar de ser resistentes a la degradación por betalactamasas estafilocócicas.

Los microorganismos gramnegativos producen una serie más compleja de betalactamasas de mediación plasmídica y cromosómicas. Estos gérmenes pueden ser constitutivamente productores de estas enzimas o éstas surgir a posteriori de la exposición a la droga (observado en *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter* spp.). Es una forma de resistencia adquirida.

Con la profusión en el uso de las modernas cefalosporinas han emergido gérmenes resistentes a las cefalosporinas por: a) la aparición de cefalosporinasas de transmisión plasmídica, b) la selección de microorganismos con producción desreprimida de cefalosporinasas clásicas, c) pequeñas mutaciones en las enzimas lo que causa modificaciones en su espectro, siendo capaces de hidrolizar a las cefalosporinas de 3ª generación. Son las llamadas betalactamasas de espectro ampliado. Estas son susceptibles de transmisión plasmídica y pueden ser inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas (IBL).

En el caso particular de *S. maltophilia* se vió que es capaz de producir un tipo especial de betalactamasa conocido como metalo-betalactamasa, la que no es inhibida por los inhibidores de la betalactamasa.

2) Incapacidad de la droga para alcanzar su "sitio blanco". La membrana externa de las bacterias gram negativas representa una barrera para el pasaje de diferentes sustancias, que deben ingresar a través de canales de naturaleza proteica, conocidos como "porinas". El pasaje de moléculas a través de las porinas depende del tamaño, forma y carga iónica. La permeabilidad de la membrana externa para una determinada cefalosporina suele ser una característica intrínseca de las distintas especies bacterianas pero también cambios adquiridos en las porinas pueden llevar a la aparición de cepas resistentes. Este mecanismo puede sumarse a otro, por ejemplo a la existencia de betalactamasas.

3) La afinidad reducida de las PBP por las cefalosporinas ha sido descrita en *Neisseria gonorrhoea*, *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus* meticilino-resistente. En este último caso, existe una nueva PBP denominada PBP 2a con muy escasa afinidad por penicilinas y cefalosporinas.

β-lactamasas de amplio espectro

beta-lactamasas TEM y SHV de gram negativos

TEM-1, TEM-2 y SHV-1 son las beta-lactamasas mediadas por plasmidos predominantes en los bacilos gram negativos y se clasifican en el grupo 2b de la clasificación de Bush (D. M Livermore. Clin Microbiol Rev. 1995;8:557-584). Su disseminación es consecuencia de la presión selectiva ejercida por la introducción de ampicilina, cabernicilina y las primeras cefalosporinas en los años 60. TEM-1 fue detectada en un aislamiento de *E. coli* resistente a ampicilina en 1965 pero pronto fue frecuente en todas la enterobacterias. En 1969 se detectaron enzimas TEM en *P. aeruginosa* y de 1973 a 1975 se encontraron en *H. influenzae*, *V. cholerae* y *N. gonorrhoeae*. Los plasmidos que codifican las enzimas TEM-1 ahora aparecen en 50-60 % de las cepas de *E. coli* de todo el mundo y en 20-50 % de los aislamientos de otras enterobacterias. Estos siguen siendo raros en *P. aeruginosa*.

TEM-1, TEM-2 y SHV-1 atacan a los mismos beta-lactámicos. Tienen una alta afinidad por ampicilina y amoxicilina y las modifica rapidamente (V_{max} elevada); la tasa de V_{max} para las carboxipenicilinas (cabernicilina, ticarcilina) son 10 veces más bajas que para ampicilina (la alteración del antibiótico es menos eficaz), pero la afinidad permanece alta y los componentes carboxilo son poco permeables por lo que confieren una resistencia considerable a las carboxipenicilinas. Las ureidopenicilinas parecen ser tan buen sustrato como la ampicilina in vitro pero el nivel de resistencia conferido es más bajo, probablemente a causa de que la alta afinidad de estos agentes para la PBP-3 motiva unas concentraciones de antibiótico en el espacio periplásmico muy baja. Cefamicinas (cefotixin, cefmetazol, cefotetan), cefalosporinas aminotiazólicas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) , monobactam (Aztreonam) y carbapenem (Imipenem) son más estables frente a estas enzimas

β-lactamasas de amplio espectro (Extended-Spectrum Beta-Lactamases; ESBLs

Estas β -lactamasas son enzimas que se han originado desde las enzimas TEM-1, TEM-2 o SHV-1 tras sufrir diversas mutaciones. Estas mutaciones les confiere al germen que produce estas enzimas cierta resistencia a cefotaxime, ceftazidime y otras cefalosporinas de amplio espectro y a aztreonam pero no aportan resistencia a la acción de las cefamicinas o imipenem. Las enzimas se encuentran codificadas en plámidos lo que les otorga una capacidad de disseminación en distintas cepas que ha hecho que se hayan difundido en pocos años.

Estos mutantes, que son agrupados en el subgrupo 2be de la clasificación de Bush., tienen de uno a 4 sustituciones de aminoácidos comparado con las enzimas originales. Estas sustituciones remodela el lugar activo de la enzima aumentando el espectro de su actividad hidrolítica. Carbapenem, cefamicinas y temocilina permanecen estable. Estas β-lactamasas aparecen de manera predominantes en *Klebsiella* pero se está extendiendo a otras bacterias. Estas enzimas aparecían en 1994 en 20-25 % de los aislamientos de *Klebsiella* de algunas UCI del Sur y Oeste de Europa y posiblemente alcancen una amplia distribución como las enzimas TEM-1. En 1997 se presentaba con estas enzimas la misma proporción de *Klebsiella* , no observandose aumento de la frecuencia en este periodo. Desde 1994 a 1997 si se observó aumento de la proporción de productora de ESBLs resistente a piperacilina/tazobactan (desde 31 al 63 %; la mayoría con CMI = $128 \pm 4 \mu\text{g/ml}$). También ha aumentado la proporción de aislamientos de *K. oxytoca* hiperproductora de β-lactamasas desde el 8 a 21 % (G. S. Bagini. J Antimicrob Chemother 2000 Feb;45(2):183-189).

Recientemente se han descrito nuevas ESBLs, también en plasmidos, que no se han originado en TEM o SHV pero que se relacionan con las cefalosporinasas de las enterobacterias

(enzimas de clase C; clasificación de Ambler) (D. M Livermore. Clin Microbiol Rev. 1995;8:557-584). Sin embargo hasta hoy no se ha descrito ningún brote debido a cepas productoras de estas enzimas.

La mayoría de los aislamientos clínicos que producen ESBLs emparentadas con TEM o SHV son de pacientes hospitalizados y causan con cierta frecuencia brotes nosocomiales.

La epidemiología de aquellas cepas que producen β -lactamasas de amplio espectro no difiere de la del resto de las enterobacterias. El principal reservorio es el tracto digestivo y las manos la ruta de transmisión. La infección se desarrolla en el 50 % de los pacientes colonizados, siendo la mitad infección del tracto urinario. Los factores de riesgo para la colonización o infección son la duración del tiempo de exposición a una cepa epidémica y la frecuencia del contacto con personal sanitario. (J.C. Lucet. Pathol Biol (Paris) 1998 Apr;46(4):235-43)

En nuestro país parece que estas enzimas contribuyen poco a la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y solo 0,06 % de los *E. coli* aislados entre 1994 and 1996 presentaban esta enzima (M. Sabate. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999 Oct;17(8):401-4). Sin embargo el método de selección de cepas en esta publicación es el antibiograma, con la posibilidad de no detectar gran parte de los aislamientos (K. Bush Eur.J.Clin. Microbiol.Inf.Dis. 1996,Vol. 15, No. 5, 361- 364. [Texto completo](#)) Este valor por lo tanto infravalora la existencia real de estas cepas. La NCCLS redujo el valor umbral de la CMI de las cefalosporinas de tercera generación frente a *Escherichia coli* y *Klebsiella* para considerarlos sensible o resistente para detectar la producción de ESBLs ([NCCLS approved standard M100-S9](#), 1999)

Estas enzimas son más comunes en *Klebsiella* y *Escherichia coli* pero están también presentes en una gran variedad de enterobacterias. La resistencia mediada por estas enzimas puede ser difícil de detectar para algunos antibióticos. En plásmidos también puede aparecer enzimas AmpC, β -lactamasas que están relacionadas a las enzimas cromosómicas de *Enterobacter* y *Citrobacter* y también median la resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam además de a las cefamicinas como cefoxitin. Al contrario de las ESBLs las β -lactamasas AmpC no se inhiben por ácido clavulánico.

La predilección de estas enzimas por *Klebsiella* refleja parcialmente el que estas bacterias sobreviven más que otras enterobacterias sobre la piel y otras superficies facilitándose la infección-cruzada. La transferencia paciente a paciente de una cepa productora de la β -lactamasa no explica totalmente la epidemiología de ESBLs, y hay muchos casos donde la transferencia de el plásmido codificante ha sido crítica para la diseminación de la resistencia.

Las diferentes ESBLs varían en la eficiencia cinética y en el grado de la resistencia que causan. Algunas tienen una actividad muy amplia con actividad similar frente a cefotaxima y ceftazidima y dan lugar a resistencia para todas las cefalosporinas de amplio espectro. Otras tienen un fenotipo de ceftazidimasa, con mayor actividad frente a ceftazidima que frente a otras cefalosporinas. Las ceftazidimasas dan una resistencia a ceftazidima pero causan solo una pequeña reducción en la sensibilidad a cefotaxima, ceftriaxona y ceftizoxime.>

Hasta el año pasado cuando la CMI de las cefalosporinas aminotiazolicas caía a valores de 8 o 16 $\mu\text{g/ml}$, los productores de ESBL eran identificados como sensible, según las normas de la NCCLS, sin embargo cepas productoras de ESBLs que dan este nivel tan bajo de resistencia se asociaban con fallo terapéutico en animales y pacientes.

Detección de β -lactamasas de amplio espectro

- Vitek ESBL detection test: se estudia la sensibilidad de la bacteria frente a cefotaxima y ceftazidima en solitario (a 0,5 µg/ml) y en combinación con ácido clavulánico (4µg/ml).

- Vitek ESBL es incapaz de detectar la beta-lactamasa SHV-5 de *K. pneumoniae* radicada en un plásmido. Esta ESBL puede detectarse por el método de difusión de doble disco que combine amoci/clav con cefepime. Esta ventaja de cefepime y ceftazidima en el método de doble disco sobre las cefalosporinas se debe a que retiene actividad contra variantes desreprimidas de enterobacter.

- Igualmente en el género *Enterobacter* puede ser muy difícil identificar ESBL por este método, siendo positivo en el 6.5% de las cepas (E. Tzelepi. J Clin Microbiol 2000 Feb;38(2):542-6)

- E-test (M.G. Cormican. J. Clin Microbiol. 1996;34:1880-1884). Aún no se ha publicado comparativa de la sensibilidad de E-test con la nuevas normas de CMI de la NCCLS.

- Estudio de sinergia de doble disco (Double-disk synergy test; DDSTs): Con discos de cefotaxima , ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam, cefepime o ceftazidima (30 µg β-lactámico en el disco) a la distancia de 20 mm de un disco de amoxicilina (20 µg)/ácido clavulánico (10 µg).

- Nuevos puntos de cortes en los estudios de microdilución en caldo y difusión en agar y confirmación por el estudio del comportamiento del β-lactámico en presencia de ácido clavulánico (NCCLS approved standard M100-S9, 1999,

Sin embargo estas β-lactamasa de amplio espectro pueden no detectarse si el inóculo es muy elevado y/o si la producción de betalactamasa se asocia con otro mecanismo de resistencia, como hiperproducción de cefalosporinasa de Bush tipo 1 (no se produce inhibición por ac. clavulánico) o una disminución de la permeabilidad de la membrana al paso del antibiótico. En este último caso el estudio debe realizarse de nuevo situándose los discos a 10 mm. También puede deberse a la presencia de una betalactamasa de amplio espectro resistente a inhibidores, como algunas cefamicinasas (p. ej. MIR-1) (E. Smith Moland. J Clin Microbiol. 1998;36:2575-2579). Estos organismos que codifican a muchos genes de resistencias, ahora no muy frecuentes, están sin embargo, debido a la presión antibiótica, aumentado en el computo total de aislamientos. (N.D. Hanson. J Antimicrob Chemother 1999 Sep;44(3):377-80)

Interpretación del antibiograma

Desde el punto de vista práctico es importante deducir desde el antibiograma el perfil de β - lactamasas que produce un aislamiento.

- Así una *Klebsiella* que sea resistente a penicilina, cefalosporina de 1ª generación, ceftazidima y aztreonam pero sensible a cefotaxima y ceftazidima se debe considerar que produce una ESBL que actúa sobre ceftazidima de manera preferente. Se debe de considerar a esta bacteria capaz de resistir a la cefotaxima in vivo y se debe de informar como resistente a cefotaxima. Puede ser interesante estudiar en este caso como actúa frente a la administración de un inhibidor de la β-lactamasa

- Si esta misma *Klebsiella* es también resistente a ceftazidima y cefotaxima posiblemente tiene un enzima AmpC mediada por plasmido que no se afecta por un inhibidor de la β-lactamasa.

- El screening para *Klebsiella oxytoca* debe diferenciarse del de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Ceftazidima es el mejor indicador de ESBLs y puede ayudar a

distinguir a cepas productoras de estas enzimas de cepas de *Klebsiella oxytoca* hiperproductoras de β -lactamasa K1. (*Klebsiella oxytoca* puede presentar hiperproducción mediante mutación de la enzima cromosómica K1. Estas cepas tienen un antibiograma que la diferencia de otros aislamientos de *K. oxytoca*. Son cepas resistentes a cefotaxima y ceftriaxona pero sensibles a ceftazidima. Esto lo distingue de las enterobacterias con enzimas TEM o SHV de amplio espectro que son usualmente resistentes a la ceftazidima.)

Fundamental desde este punto de vista es realizar la identificación de la especie aislada así como estudiar una serie de β -lactámicos que aunque pueden no ser una opción terapéutica nos informan del perfil de β -lactamasa producida por una cepa.

Opción terapéutica

Imipenem permanece activo in vivo e in vitro frente a cepas que producen ESBLs y son una opción terapéutica. Otras opciones incluyen combinaciones de inhibidor de la beta-lactamasa como piperacilina/tazobactam y cefoperazona/sulbactam. Estas combinaciones no son sin embargo universalmente activas; algunos productores de ESBLs son resistentes a causa de que tienen grandes cantidades de enzimas, múltiples enzimas, o baja expresión de porinas.