

# Aspectos generales sobre la resistencia bacteriana de gérmenes productores de $\beta$ -lactamasas tipo AMPC: una revisión narrativa

## General aspects on the bacterial resistance of germs producing $\beta$ -lactamases type AMPC: a narrative review

Cristhian Camilo Rivera-Caldon<sup>1</sup>, Richard Imbachi-Imbachi<sup>2</sup>, Juan Camilo Tobar-Solarte<sup>3</sup>, Rosa Amalia Dueñas-Cuellar<sup>1</sup>

### Resumen

*El uso indiscriminado de antibióticos ha generado un grave problema en la salud pública debido al aumento en la resistencia bacteriana. La producción por algunos gérmenes de betalactamasas tipo AmpC forma parte de los mecanismos de resistencia bacteriana; estas enzimas se caracterizan por ser activas frente a penicilinas, cefalosporinas y algunas combinaciones de antibióticos B-lactámicos más inhibidores. La primera línea de tratamiento de estos microorganismos han sido los carbapenémicos y en la actualidad se estudia la utilización de agentes alternativos como cefepime, piperacilina-tazobactam, entre otros.*

### Abstract

*The indiscriminate use of antibiotics has generated a serious public health problem due to the increase in bacterial resistance. The production of AmpC-type beta-lactamases by some bacteria forms part of the mechanisms of bacterial resistance; These enzymes are characterized by being active against penicillins, cephalosporins and some combinations of B-lactam antibiotics plus inhibitors. The first line of treatment for these microorganisms has been carbapenems and the use of alternative agents such as cefepime, piperacillin-tazobactam, among others, is currently being studied.*

### Historial del artículo:

Fecha de recepción: 26/01/2022

Fecha de aprobación: 16/10/2022

- 1 Universidad del Cauca. Grupo de Investigación en Inmunología y Enfermedades Infecciosas, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Cauca, Colombia.
- 2 Hospital Universitario San José. Departamento de Medicina Interna, Popayán, Cauca, Colombia.
- 3 Hospital Susana López de Valencia, Popayán, Cauca, Colombia

**Correspondencia:** Rosa Amalia Dueñas Cuellar. Facultad de ciencias de la Salud, Departamento de Patología, Universidad del Cauca. Carrera 6 No. 14N-02 Popayán, Colombia. Correo electrónico: raduenasc@unicauca.edu.co Teléfono (+57) 2 8209900 Ext. 2720.

**Como citar este artículo:** Rivera-Caldon CC, Imbachi-Imbachi R, Tobar-Solarte JC, Dueñas-Cuellar RA. Aspectos generales sobre la resistencia bacteriana de gérmenes productores de  $\beta$ -lactamasas tipo AMPC: una revisión narrativa. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2022; 24(2): 15-23. <https://doi.org/10.47373/rfcs.2022.v24.2144>

*El objetivo de esta revisión narrativa es comentar los aspectos básicos relacionados a los gérmenes productores de betalactamasas tipo AmpC. Mediante una búsqueda bibliográfica amplia utilizando palabras claves, se realizó una descripción narrativa de los principales hallazgos. Este problema de salud continua en expansión y se constituye en una amenaza continua a la salud pública mundial.*

**Palabras clave:** *β-lactamasas, AmpC, Resistencia antimicrobiana, Tratamiento.*

*The objective of this narrative review is to comment on the basic aspects related to AmpC-type beta-lactamase-producing bacteria. Through a broad bibliographic search using keywords, a narrative description of the main results was made. This health problem continues to expand and constitutes a continuous threat to global public health.*

**Keywords:** *β-lactamases, AmpC, Antimicrobial resistance, Treatment.*

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno mundial que ha alcanzado niveles alarmantes. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, pocos países cuentan con planes integrales para prevenir y luchar contra este flagelo. El consumo de antibióticos sin ninguna indicación médica, uno de sus principales determinantes, sigue siendo una práctica habitual en muchos países, incluso durante la pandemia por SARS-COV-2 (1).

La producción de beta lactamasas tipo AmpC por algunos gérmenes forma parte de los mecanismos de resistencia bacteriana. Se caracterizan por ser activas frente a penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y algunas combinaciones de antibióticos B-lactámicos más inhibidores (2). Algunas de las cepas bacterianas capaces de expresar este tipo de enzimas se han descrito en enterobacterias agrupadas con el acrónimo **HAMPCEs** que incluyen: *Hafnia alvei*, *Acinetobacter baumannii*/*Aeromonas*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* También se presentan en *E. coli*, *Shigella spp.*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella spp.* (3).

Para abordar este problema de forma amplia, se planificó realizar una revisión narrativa intentando incluir reciente y amplia información. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Scholar, estableciendo un límite de tiempo de 12 años, sin restricción idiomática (desde 01-01-2010 hasta 31-08-2022). Las palabras claves empleadas fueron: β-lactamasas, AmpC, antimicrobial resistance, treatment, las cuales fueron combinadas con el término booleanos. La búsqueda arrojó un total de 77 artículos de los cuales se excluyeron artículos que no tuvieran disponible el texto completo o no tuvieran relación con el objetivo de esta revisión y se tomaron en cuenta los de mayor relevancia de acuerdo con el concepto

de los autores. Finalmente se evaluaron 38 artículos de los cuales presentamos una síntesis narrativa.

## ASPECTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN DE LAS β-LACTAMASAS

Las β-lactamasas (BL) son enzimas producidas principalmente por bacterias gram negativas, capaces de inactivar mediante hidrólisis los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos), desactivando sus propiedades antibacterianas (4).

Su producción puede ser inducible (la enzima solo se sintetiza en presencia de un sustrato) o no inducible o constitutiva (caso en el cual la enzima se sintetiza continuamente) (2). Se clasifican de acuerdo a dos métodos: la clasificación de Ambler que divide las BL en 4 clases de acuerdo a sus secuencias de aminoácidos: las clases A, C y D son serina-β-lactamasas y la clase B son metalo-β-lactamasas dependientes de zinc (4). Por otro lado, la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros separa las BL en grupos del 1-4 teniendo en cuenta su perfil hidrolítico (penicilina, cefalosporina, cefalosporina de espectro extendido, carbapenémico) y sus inhibidores (inhibidores de β-lactamasas, clavulanato, tazobactam) (5).

Las BL tipo AmpC pertenecen al grupo 1 de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros y a la clase C de la clasificación de Ambler. Los genes que codifican este tipo de BL se pueden localizar en los cromosomas o en los plásmidos bacterianos (5). A nivel cromosómico, la expresión de estos genes se puede encontrar sobre expresado por diferentes tipos de mutaciones que pueden ser o no inducidas en respuesta a la exposición a antibióticos betalactámicos. Por otro lado, los genes ubicados en los plásmidos bacterianos derivan a su vez de genes cromosómicos inducibles que se han transferido entre diversos microorganismos (6).

Además de estas 2 clasificaciones mencionadas, las AmpC mediadas por plásmidos han sido nombradas de acuerdo a la resistencia producida a cefamicinas (CMY), cefoxitina (FOX) y moxalactam o latamoxef (MOX, LAT), ya retirados del mercado; de acuerdo al lugar de descubrimiento, como el Hospital Miriam en la isla Rhode en Estado Unidos (MIR-1) o el Hospital Dhahran en Arabia Saudí (DHA); según el tipo de  $\beta$ -lactamasa, como tipo AmpC (ACT) o clase C de Ambler (ACC) y en algunas ocasiones de acuerdo al nombre del paciente en quien se aisló como Bilal (BIL-1) (5). Se han reportado al menos 72 variantes de CMY, de las cuales CMY-2 es la más común y CMY-10 aunque es muy rara, tiene bastante importancia clínica porque es capaz de hidrolizar carbapenémicos (2).

## EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN

No se dispone de datos exactos de prevalencia. Esta prevalencia responde principalmente a la falta de un método estandarizado para su detección fenotípica, existiendo diferentes rangos de prevalencia según el tipo de enzima y localización geográfica (2). Algunos reportes epidemiológicos sobre prevalencia de bacterias productoras de AmpC provienen de regiones de África, Asia, Europa, Medio Oriente, Norte América, América Central y América del Sur (7). En población pediátrica los datos son aún más limitados. Fakioglu y colaboradores, reportaron un caso de meningitis neonatal causada por *E.coli* productora de AmpC (8).

En Colombia, fue a partir del año 2001 que comenzó a reportarse de forma sistemática este tipo de resistencia bacteriana gracias a la adaptación de sistemas de vigilancia implementados por diversos grupos de investigación (9). La mayoría de los casos reportados corresponden a bacilos gram negativos aislados de urocultivos que expresan  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), siendo muy pocos los que reportan AmpC (10). Sin embargo, existen regiones del mundo, donde no se han reportado estudios epidemiológicos al respecto, lo que ha limitado aún más el conocimiento de su prevalencia.

## FACTORES DE RIESGO PARA LA OCURRENCIA DE CEPAS PRODUCTORAS DE AMPC

Los principales factores de riesgo encontrados en algunos estudios incluyen hospitalizaciones prolongadas (especialmente en unidades de cuidados intensivos), uso previo de antibióticos o terapias empíricas

inapropiadas (especialmente cefalosporinas de amplio espectro o betalactámicos más inhibidores), trasplante renal, presencia de catéteres urinarios permanentes, dispositivos de acceso vascular, inmunosupresión, cirugías intrahospitalarias o comorbilidades como leucemia, cáncer, diabetes (11). En un estudio que incluyó 140 pacientes con cepas productoras de AmpC, el 90% de ellos tenían una enfermedad crónica subyacente y la adquisición de la infección bacteriana fue intrahospitalaria (43%), asociada a los cuidados médicos (hogares geriátricos)(41%) y en la comunidad (16%) (12). Sin embargo, algunos estudios han reportado altas tasas de aislamientos de estas enzimas en la comunidad, probablemente como resultado del uso indiscriminado de antibióticos y el transporte fecal entre las personas de comunidades con recursos limitados (13).

## MECANISMOS DE EXPRESIÓN Y REGULACIÓN DE AMPC

Lo que determina el grado de resistencia a los betalactámicos es el nivel de expresión del gen AmpC (6). En la mayoría de enterobacterias que lo poseen, este gen se encuentra en los cromosomas y su expresión es baja e inducible (5). Se ha descrito que las cepas bacterianas que expresan el gen AmpC cromosómico inducible son: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*. De este grupo anterior, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii* exhiben un riesgo alto/moderado de inducción de AmpC (14). Por otro lado, las cepas bacterianas que expresan el gen AmpC cromosómico pero NO inducible (constitutivo) incluyen *E. coli*, *Shigella spp*, *Acinetobacter baumannii*, y *Klebsiella pneumoniae* (15).

De igual manera, las AmpC de codificación plasmídica pueden ser inducibles o no. La evidencia reciente sugiere que los genes que codifican estas enzimas derivan de los genes *ampC* cromosómicos, que se encuentran de forma natural en las enterobacterias anteriormente mencionadas y se han integrado a los plásmidos, facilitando la diseminación a diferentes microorganismos (2). Las AmpC plasmídicas, se encuentran en bacterias como *Salmonella spp*, *K. pneumoniae*, *E.coli* y *Proteus mirabilis* que no poseen genes de *ampC* de forma natural (2). El mecanismo de expresión de *ampC* como un gen cromosómico se ha descrito en gran medida en cepas de Enterobacter, pero se cree que es similar en otros organismos (16).

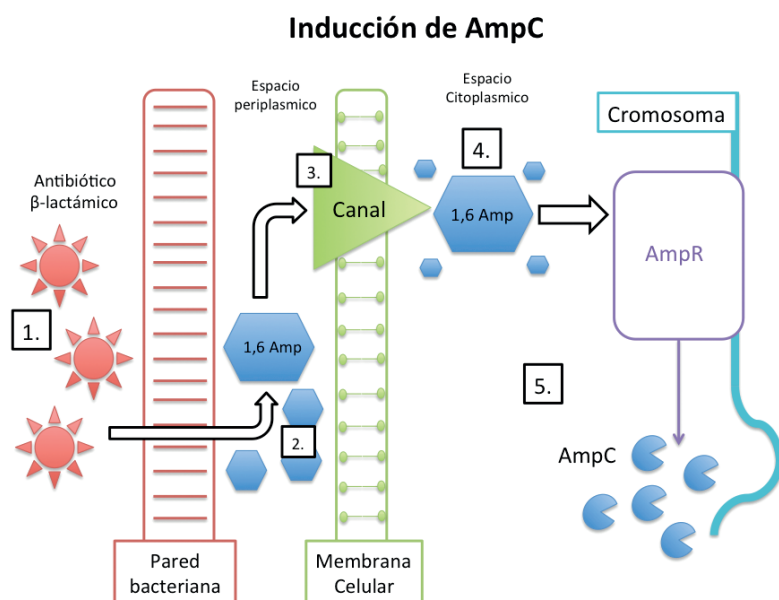
El fenómeno de inducción está regulado por un operón *amp* que requiere la presencia del  $\beta$ -lactámico y al menos cinco genes (*ampC*, *ampR*, *ampD*, *ampG*, *ampE*) (15). Este proceso inicia cuando los antibióticos betalactámicos actúan sobre la pared bacteriana de peptidoglicano, generando productos de degradación de pared llamados 1,6 anhidromuropéptidos (1,6 amp) (17). Estos ingresan al citoplasma bacteriano a través de una permeasa

transmembrana denominada AmpG (codificada por el gen *ampG*), actuando como molécula señal (promotora o inductora) del activador transcripcional AmpR (codificado por el gen *ampR*) (17).

Cuando el AmpR se une a 1,6 amp, se induce la expresión del gen *ampC* y de esta manera, se produce la enzima AmpC, la cual ejercerá su efecto hidrolítico sobre los betalactámicos para los cuales tiene acción (17) (**Figura 1**).

Se ha establecido el perfil de inducción de algunos betalactámicos. La ampicilina, cefalosporinas de primera generación, cefoxitina y cefotetan, son consideradas como inductores fuertes y como buenos sustratos de AmpC, por tanto, las cepas expuestas tendrían un perfil resistente a esos antibióticos (15). Imipenem se considera una excepción, debido a que es un inductor fuerte pero pobre sustrato de AmpC. Así, las cepas expuestas tendrían un perfil sensible a este antibiótico (15). De manera similar, cefepime y meropenem, se consideran inductores débiles, pobres sustratos de AmpC y también presentan un perfil sensible (15).

**Figura 1.** Mecanismo de expresión y regulación de AmpC\*.



\*Mecanismo de expresión y regulación de AmpC. 1) Antibiótico actúa sobre pared bacteriana. 2) Productos de degradación de peptidoglicanos (1,6 amp). 3) Permeasa transmembrana AmpG. 4) 1,6 amp ingresa a citoplasma y se une a AmpR, para inducir producción de AmpC. 5) Enzima AmpC. Fuente: Autores.

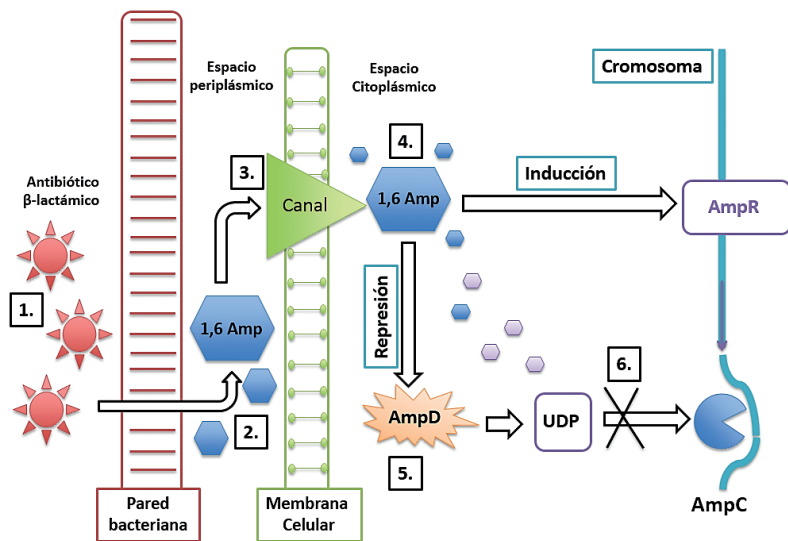
Por otro lado, existe un mecanismo que reprime (no se expresa) la transcripción del gen *ampC* y por ende la producción de la enzima. Este sistema represor se basa en la acción de la enzima AmpD, ubicada en el citoplasma, la cual realiza el clivaje de los 1,6 amp hasta transformarlos en ácido 1,6 anhidromurámico y péptidos. Los péptidos son

procesados hasta tripéptidos, que son empleados para la formación del precursor de la pared celular UDP-*N*-acetilmuramilpentapéptido (UDP-Nampp). Este último, se une con el activador transcripcional AmpR y lo bloquea, reprimiendo así la transcripción del gen *ampC* (18) (**Figura 2**).

Por otro lado, el principal mecanismo que brinda la capacidad de resistencia a betalactámicos en las cepas productoras de AmpC, se conoce como derrepresión (18). Este mecanismo consiste en mutaciones que afectan la función de la enzima AmpD, llevando a un exceso de productos de degradación (1,6 amp), que activa a AmpR y por ende, la transcripción de AmpC generando resistencia, con la excepción de carbapenémicos (y en algunos organismos, cefepime) (18).

La derrepresión puede ser parcial o total. Los genes con mutaciones parcialmente derreprimidos expresan un incremento moderado de los niveles de AmpC, mientras que las mutaciones totalmente derreprimidas, expresan altos niveles. Se considera que el riesgo de desarrollar el mecanismo de derrepresión es mayor en *Enterobacter* y *Pseudomonas*, aunque también se ha descrito en *E.coli* y *Shigella* (18). Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser más virulentas que las de *Enterobacter*, debido a que múltiples genes *ampD* controlan la expresión de AmpC y a que pueden presentar otros mecanismos de resistencia (bombas de eflujo y canales de porina) (15).

**Figura 2.** Mecanismo represión de AmpC\*.



\*1) El antibiótico actúa sobre pared bacteriana. 2) Formación de productos de degradación de peptidoglicanos (1,6 amp). 3) Ingreso mediante la permeasa transmembrana AmpG. 4) Se puede inducir la producción de AmpC mediante su unión a AmpR. 5) Se puede inducir represión por la enzima AmpD. 6) Esta degrada los 1,6 amp y forma UDP que inactivan la síntesis de AmpC. El fenómeno de resistencia ocurre por el desarrollo de mutaciones en AmpD, que evitan la represión y estimulan la inducción de AmpC. Fuente: Autores

## MÉTODOS DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

A diferencia de las BLEE, las AmpC no poseen un método no molecular estandarizado según las guías actuales de CLSI (del inglés *Clinical Laboratory Standard Institute*), que permita dilucidar fenotípicamente si se está en presencia de una AmpC cromosómica o plasmídica (19). Este hecho, sumado a la carencia de inhibidores de AmpC para uso *in vivo*, además que puede confundirse con las presentaciones de las BLEE, transforman a estas enzimas en un emergente problema terapéutico (20).

Hasta el momento, se han descrito al menos 5 métodos no moleculares para la detección de AmpC; Estos métodos son: 1. Método de aproximación de discos sin EDTA (Sanders y Sanders), 2. Detección de AmpC con inhibidores específicos, 3. Técnica con AFB en caso coexistencia

BLEE-AmpC, 4. Técnica de detección de discos con EDTA (Black y col), 5. Prueba tridimensional modificada (M3DT). Desafortunadamente, ninguno de estos métodos se considera el método de elección.

Algunos autores consideran que el método con discos es una forma rápida y confiable en la detección de AmpC, en comparación con otros métodos descritos (21); no obstante, un estudio reciente encontró que la detección de AmpC con inhibidores, específicamente con ácido borónico, era el método más sensible (53,02%), en comparación con la técnica de detección de discos con EDTA (41,6%), técnica de detección de discos sin EDTA (48,3%) y la prueba M3DT (51%) (22).

Los métodos moleculares como el isoelectroenfoco y la caracterización genotípica con la técnica de

reacción de cadena polimerasa (PCR) multiplex, se consideran los estándares de oro para la detección, dado que permiten identificar con mayor poder discriminatorio, entre la presencia de genes ampC transferibles conocidos y aquellos aislados de cepas sospechosas de hiperproducción. Además, la PCR multiplex de ampC también permite discriminar entre genes transferibles de ampC que codifican para β-lactamasas AmpC inducibles, lo que puede contribuir en la vigilancia de cepas clínicas que aumenten el riesgo de infección, así como identificar sus mecanismos de resistencia, lo que puede contribuir a un tratamiento más adecuado del paciente; sin embargo, son pruebas costosas y no disponibles para muchos laboratorios (23).

## TRATAMIENTO

Debido a la dificultad para la identificación fenotípica de AmpC, son escasos los estudios que evalúan el éxito o fracaso clínico del tratamiento de infecciones producidas por cepas productoras de estas enzimas (2). Las AmpC tienen actividad de resistencia frente a penicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación (24). Este último espectro de resistencia es problemático en los organismos AmpC cromosómicos inducibles, ya que los aislamientos pueden parecer inicialmente susceptibles a estos agentes, pero pueden volverse resistentes durante la terapia debido al fenómeno de derrepresión (25). Es por esto, que algunos autores no recomiendan cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o ceftazidima), para el manejo de este tipo de infecciones (26).

Los antibióticos carbapenémicos se consideran la terapia de primera línea especialmente imipenem y meropenem; ertapenem ha demostrado



su efectividad, pero hay que tener en cuenta que no tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* (27).

A pesar de esto, en los últimos años ha habido un aumento en la resistencia a los carbapenémicos a nivel mundial, generando la necesidad de reevaluar el uso actual de antibióticos, además de explorar opciones alternativas de ahorro de carbapenémicos para este tipo de infecciones (2). Una de las opciones que más ha llamado la atención es el uso de cefepime, debido a que es un inductor débil capaz de atravesar rápidamente las membranas celulares bacterianas, convirtiéndolo en una de las estrategias terapéuticas más evaluada en la actualidad, aunque el perfil de sensibilidad y resistencia puede variar (28). Hasta el momento no se han reportado ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el manejo con cefepime comparado con carbapenémicos en infecciones causadas por AmpC. La evidencia a favor del uso de cefepime se basa en estudios observacionales que han demostrado resultados clínicos similares a la terapia con carbapenémicos.

En el estudio retrospectivo de Tamma *et al*, se incluyó una cohorte de 64 pacientes adultos hospitalizados en cuidados intensivos con aislamientos de cepas de enterobacterias productoras de AmpC en muestras de sangre, lavado bronco alveolar y fluidos intraabdominales. Se comparó la mortalidad a los 30 días y el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes manejados con cefepime vs meropenem. Los resultados mostraron un total de 10 muertes (31.2%) en el grupo de cefepime y 11 muertes (34.3%) en el grupo de meropenem (26). Por otra parte, Scok Hoon Tan *et al*, mediante el estudio de una cohorte de 241 pacientes adultos con bacteremia por gérmenes productores de AmpC y en la que se comparó la monoterapia con carbapenémicos frente al manejo con cefepime, mostraron que el uso de cefepime no se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días en comparación con la terapia con carbapenémicos (29). Algunos expertos recomiendan el uso de cefepime en casos de infecciones con inóculo bajo (por ejemplo: Infecciones de piel / tejidos blandos, IVU) o en algunos casos de infecciones intraabdominales (24). Por el contrario, en pacientes con bacteremia, neumonía grave, neumonía asociada a ventilación mecánica o aquellos pacientes que no pueden someterse al control de la fuente de infección, se recomienda el uso de carbapenémicos con el fin de generar mayor probabilidad de resultado favorable (24).

La guía IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) en su último informe, recomiendan emplear cefepime para el manejo

de infecciones causadas por organismos con alto/moderado riesgo de inducción de AmpC (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii*), siempre y cuando la Concentración inhibitoria mínima (CIM) para cefepime sea  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . En casos donde el CIM para cefepime sea  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ , recomiendan emplear carbapenémicos debido a que puede existir co-producción de BLEE (14). Para el caso de cepas que no tienen riesgo alto/moderado de inducción de AmpC la elección de la terapia antimicrobiana se basa en los resultados del antibiograma (14).

Por otro lado, el papel de piperacilina/tazobactam permanece incierto debido a la variabilidad en los resultados de algunos estudios (30). Por el momento no se recomienda su uso en el manejo de infecciones causadas por organismos con alto/moderado riesgo de inducción de AmpC (14). De igual manera, los nuevos betalactámicos como el cefiderocol y las nuevas combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como ceftazidima/avibactam o meropenem/vaborbactam se reservan para infecciones resistentes a carbapenémicos (14,31).

Otras opciones terapéuticas han sido evaluadas. Los aminoglucósidos como amikacina generalmente brindan una mejor cobertura contra cepas productoras de BLEE y AmpC (32). Para el caso específico de cistitis aguda no complicada por AmpC, se puede emplear nitrofurantoina, trimetropim sulfametoxazol o una dosis única endovenosa de amikacina (33,34).

La tigeciclina es una gliciliclina que no se ve afectada por las BLEE, AmpC o carbapenemasas (30). En un estudio reportado por Hope *et al*, la tigeciclina fue activa frente al 99% de las cepas de *E. coli* productoras de AmpC (35). A su vez, la temociclina, derivado de la ticarciclina, ha demostrado ser activo contra enterobacterias productoras de BLEE y AmpC. Desafortunadamente está disponible para uso intravenoso en muy pocos países (como Reino Unido y Bélgica), además hay muy poca experiencia publicada con respecto a su uso contra estos patógenos (36).

Finalmente, la fosfomicina es un antibiótico antiguo con actividad contra la mayoría de las cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y otras enterobacterias, productoras de BLEE y AmpC (2). Se ha empleado como dosis única en casos de cistitis aguda en especial en pacientes con factores de riesgo para gérmenes resistentes; sin embargo, uno de los principales problemas ha sido la aparición de resistencia durante la terapia, que parece ser menos frecuente en *E. coli* que en otras bacterias (37). En el momento se están llevando a cabo estudios que lo comparan con otros antibióticos (38).

## CONCLUSIONES

La producción de beta lactamasas tipo AmpC forma parte de los mecanismos de resistencia bacteriana que han aumentado de manera progresiva a nivel mundial en los últimos años; desafortunadamente, en Colombia este fenómeno no ha sido bien documentado ni estudiado. Los carbapenémicos son el tipo de antibióticos que se han empleado tradicionalmente para tratar este tipo de gérmenes, lo que ha llevado a la necesidad de buscar estrategias alternativas con el fin de preservar su actividad antibiótica. En esta era de creciente resistencia a los antibióticos, es necesario aumentar el conocimiento y comprensión acerca de los tipos y mecanismos que llevan a este fenómeno.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

- Diseño del trabajo o en la revisión crítica de su contenido intelectual: CCR, RAD, RI.
- Aprobación de la versión final de este artículo: CCR, RAD, RI.
- Responder por todos los aspectos del artículo de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo están adecuadamente investigadas y resueltas: CCR, RAD, RI.

## FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES

La publicación de este artículo no cuenta con fuentes de financiación.

Los autores declaran no tener conflictos de interés ni financiamiento.

## REFERENCIAS

1. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA*. 2016; 316(11): 1193-1204. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764>
2. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de  $\beta$ -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2012; 25(2), 89-99.
3. Simon J. Howard, Sarah Hopwood, Sally C. Davies. Antimicrobial Resistance: A Global Challenge. *Sci Transl Med*. 2014; 6(236). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009315>
4. Bonomo RA.  $\beta$ -Lactamases: A focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(1):1-16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025239>
5. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(3): 969-76. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
6. Conen A, Frei R, Adler H, Dangel M, Fux CA, Widmer AF. Microbiological screening is necessary to distinguish carriers of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae because of clinical similarity. *PLoS One*. 2015; 10(3): 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120688>
7. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. *Clinical microbiology reviews*. 2020; 33(2): e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
8. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect*. 2016; 72: S41-S49. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.021>
9. López-Velandia DP, Torres-Caycedo MI, Prada-Quiroga CF. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. *Univ. Salud*. 2016; 18(1).
10. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013; 31(5): 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.007>
11. Chavada R, Tong D, Maley M. In-Hospital Surgery as a Risk Factor for Onset of AmpC-Producing Escherichia coli Blood Stream Infections. *Diseases*. 2018; 6(3): 71. <https://doi.org/10.3390/diseases6030071>
12. Rodríguez-Baño J, Miró E, Villar M, Coelho A, Gozalo M, Borrell N, et al. Colonisation and infection due to Enterobacteriaceae producing plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases. *J Infect*. 2012; 64(2): 176-83. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.016>
13. Akinniyia AP, Oluwaseuna E, Motayo B AA. Emerging Multidrug Resistant Ampc Beta-Lactamase and Carbapenamase Enteric Isolates in Abeokuta, Nigeria. *Nat Sci*. 2012; 10(7): 70-4.
14. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America

- Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(12):2089-2114. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1013>
15. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*. 2019; 47(3): 363-75. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01291-9>
  16. Macdougall C. Beyond Susceptible and Resistant, Part I: Treatment of Infections Due to Gram-Negative Organisms With Inducible  $\beta$ -Lactamases. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011; 16(1): 23-30
  17. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ. A Primer on AmpC  $\beta$ -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(8): 1446-55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz173>
  18. Dangelo RG, Johnson JK, Bork JT, Heil EL. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(7): 953-67. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1154538>
  19. Rao MJ, Harle S PM. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases and amp-c beta-lactamases in clinical isolates of gram-negative bacilli at a tertiary care hospital. *J Evol Med Dent Sci*. 2018;7(39):5072.
  20. Garcia Castellanos T, Castillo Marshal A, Salazar Rodriguez D. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. *Rev Cuba Salud Publica*. 2014; 40(1): 129-35.
  21. Chaudhary U, Agarwal S RK. Identification of extended spectrum beta lactamases, AmpC and carbapenemase production among isolates of *Escherichia coli* in North Indian tertiary care centre. *Avicenna J Med*. 2018; 8(2): 46-50. [https://doi.org/10.4103/ajm.AJM\\_156\\_17](https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_156_17)
  22. Madhavan Anitha AA. Comparison of phenotypic methods for ampc detection in gram negative isolates from a tertiary health care hospital. *Int J Sci Res*. 2018; 7(1): 36-8.
  23. Kao CC, Liu MF, Lin CF, Huang YC, Liu PY, Chang CW, et al. Antimicrobial Susceptibility and Multiplex PCR Screening of AmpC Genes From Isolates of *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010; 43(3): 180-7. [https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60029-1](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60029-1)
  24. Angelo RGD, Johnson JK, Bork JT, Heil EL, Angelo RGD, Johnson JK, et al. Treatment options for extended-spectrum beta- lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(7): 953-67. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1154538>
  25. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramirez CR, De La Cadena E, et al. Strategies for implementation and reporting of current CLSI breakpoints and phenotypic confirmatory tests for ESBLs and carbapenemases in gram-negative bacilli in Colombian clinical laboratories. *Infectio*. 2013; 17(2): 80-9
  26. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, et al. The use of cefepime for treating AmpC  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(6): 781-8. <https://doi.org/10.1093/cid/cit395>
  27. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima AL GE. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems. A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.08.018>
  28. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, Cosgrove SE CK. The use of cefepime for treating AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(6): 781-8. <https://doi.org/10.1093/cid/cit395>
  29. Tan SH, Ng TM, Chew KL, Yong J, Wu JE, Yap MY, Heng ST, Ng WHW, Wan S, Cheok SJH, Tambyah PA LD. Outcomes of treating AmpC-producing Enterobacterales bacteraemia with carbapenems vs. non-carbapenems. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(2)(2): 105860. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.105860>
  30. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2): 1-42. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>
  31. Wu JY, Srinivas P PJ. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(1): 17-40. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6>
  32. Jean SS, Coombs G, Ling T, Balaji V, Rodrigues C, Mikamo H KM, Rajasekaram DG, Mendoza M, Tan TY, Kiratisin P, Ni Y, Weinman B X, Y HP. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010–2013. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47: 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.008>
  33. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-day Nitrofurantoin vs single-dose fosfomicin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018; 319(17): 1781-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3627>



34. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(1): 1-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.02165-18>
35. Hope R, Warner M, Potz NA, Fagan EJ, James D LD. Activity of tigecycline against ESBL-producing and AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae from south-east England. *Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 1312-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl414>
36. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R TB, Brudney D, Ladenheim D, Ghazy A, Khan I, Virgincar N, Iyer SC, SV de VS. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2628-2631. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr317>
37. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XY FM. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 255-268. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr466>
38. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, Das A S, D, Eckburg PB E-GE. Intravenous Fosfomicin (ZTI-01) for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP): Results from a Multi-center, Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study in Hospitalized Adults (ZEUS). *Open Forum Infect Dis.* 2017;1(S528). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1375>