

## Carta al Director

Martín Grados<sup>1</sup>  
Susana Fernández<sup>1</sup>  
Noelia Lara<sup>2</sup>  
Juan-Ignacio Alós<sup>1</sup>

# Utilidad de la resistencia a piperacilina/tazobactam como factor predictor de carbapenemasa OXA-48 en enterobacterias

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España.

<sup>2</sup>Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, España.

Sr. Editor: Las enterobacterias productoras de carbapenemasas están expandiéndose en diversas partes del mundo, y esto constituye una seria amenaza para la salud pública<sup>1</sup>. OXA-48 se describió por primera vez en España en el año 2009 y ha experimentado desde entonces una diseminación explosiva<sup>2</sup> hasta constituirse en la carbapenemasa de mayor prevalencia en España tal como lo demuestran distintos trabajos publicados<sup>2-4</sup>. La rápida detección de esta enzima es esencial para el control de su diseminación. Ésta se caracteriza porque hidroliza débilmente imipenem y meropenem, y por lo tanto puede pasar desapercibida en el antibiograma<sup>5</sup>. Los métodos fenotípicos basados en el uso de discos con antibióticos suplementados con inhibidores son muy útiles para diferenciar entre productores de carbapenemasa de clases A y B, pero fallan para identificar enterobacterias productoras de OXA-48 (carbapenemasa de clase D)<sup>6</sup>. La resistencia a piperacilina/tazobactam es poco frecuente en enterobacterias. Según un estudio reciente, la sensibilidad por difusión con discos en agar a piperacilina/tazobactam y a temocilina eran marcadores que excluían la presencia de OXA-48 en áreas con alta prevalencia de cepas productoras de esta enzima<sup>6</sup>, especialmente cuando se adopta un halo de inhibición restrictivo para piperacilina/tazobactam.

Nos propusimos valorar en nuestro medio, con baja prevalencia de OXA-48, la utilidad de la resistencia a piperacilina/tazobactam según los puntos de corte de EUCAST para ser utilizada como factor predictor de la presencia de OXA-48 en enterobacterias que de manera natural no expresan AmpC. Para ello se recolectaron consecutivamente un total de 45 cepas en el periodo comprendido entre noviembre 2014 – noviembre 2015: *Escherichia coli*: 26, *Klebsiella pneumoniae*: 16, *Klebsiella oxytoca*: 1, *Pantoea agglomerans*: 1 y *Proteus mirabilis*: 1. De acuer-

do a los criterios EUCAST, todas tenían resistencia (CMI >16/4 mg/L) (n = 41) o sensibilidad intermedia (CMI > 8/4 mg/L) (n = 4) a piperacilina/tazobactam, determinadas por microdilución utilizando el sistema WIDER. Las cepas procedieron de muestras clínicas diversas, tanto de pacientes ingresados como ambulatorios. A dichas cepas se les realizó un nuevo antibiograma (por difusión con discos en agar) con ertapenem, meropenem, imipenem. Además se utilizó la resistencia a temocilina como marcador adicional de la presencia de OXA-48. Se seleccionaron los aislados con sospecha, según EUCAST, de tener carbapenemasas (halos de ertapenem < 25 mm y/o meropenem < 22 mm y/o imipenem < 22 mm)<sup>7</sup>. Se consideró para cribado un halo de temocilina ≤ 11 mm<sup>7</sup>. Las cepas que cumplieron algún requisito de los señalados se enviaron al Centro Nacional de Microbiología para la confirmación o descarte de la presencia de OXA-48.

De las 45 cepas seleccionadas para el estudio, 7 (15,6%) presentaron algún resultado sospechoso de carbapenemasa (6 de *K. pneumoniae* con halos de ertapenem < 25 mm, una de ellas además con halo de imipenem < 22 mm; 1 de *E. coli* con halo de imipenem < 22 mm). Dos cepas de *K. pneumoniae* de las anteriores presentaron, también, halos de temocilina ≤ 11 mm. Analizadas por PCR las 7 cepas en el Centro Nacional de Microbiología, se descartó la presencia de OXA-48.

Concluimos que en nuestro medio, con baja prevalencia de enterobacterias productoras de OXA-48, y en las condiciones en que se realizó el trabajo (número limitado de cepas), la sensibilidad intermedia o la resistencia a piperacilina/tazobactam según los criterios de EUCAST no pueden ser utilizadas como factores predictores de la presencia de esta enzima. Es posible que el uso de otros criterios ayude a una mejor discriminación de la presencia de OXA-48.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

Correspondencia:  
Juan-Ignacio Alós  
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe. Carretera de Toledo Km. 12500,  
28905 Getafe, Madrid, España  
E-mail: nachoalós@telefonica.net

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:666-70.
2. Ortega A, Sáez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Lara N, Aracil B, et al. Carbapenemase-producing *Escherichia coli* is becoming more prevalent in Spain mainly because of the polyclonal dissemination of OXA-48. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:2131-8.
3. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández – Romero S, Hernández – Molina J, Pérez – Vásquez M; et al. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57:6344-7.
4. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández – Martínez M; et al. Prospective Multicenter Study of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* from 83 Hospitals in Spain Reveals High *in vitro* Susceptibility to Colistin and Meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3406-12.
5. Poirel L, Héritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase – Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:15-22
6. Huang T, Poirel L, Bogaerts P, Berhin C, Nordmann P, Glupczynski Y. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69:445-50.
7. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. (Consultado 20 junio 2016). Disponible en:  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_v1.0\\_20131211.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf)