



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i3.1996>

Ciencias de la salud
Artículo de revisión

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Antibiotic resistance in Gram negative rods: AmpC beta-lactamases

Resistência a antibióticos em bastonetes Gram negativos: betalactamases AmpC

Jhon Bryan Mina-Ortiz ^I

mina-ortiz-bryan@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3455-2503>

Jennifer Elena Quimis-Cañarte ^{II}

jennifer.quimis@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9659-7777>

Ronald André Vitonera-Rogel ^{IV}

andreerogel1997@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5272-5551>

Erika Samary Pinto-Nogales ^{III}

epinto095@puce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3591-7102>

William Antonio Lino-Villacreses ^V

william.lino@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-5613-9958>

Correspondencia: mina-ortiz-bryan@hotmail.com

***Recibido:** 28 de mayo del 2021 ***Aceptado:** 25 de junio del 2021 * **Publicado:** 02 de julio del 2021

- I. Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Licenciada en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.
- IV. Médico Veterinario Zootecnista, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- V. Magíster en Análisis Biológico y Diagnostico de Laboratorio, Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Resumen

Introducción: las betalactamasas son enzimas que se encuentran localizadas en el espacio periplásmico de la pared celular bacteriana. Existen varios tipos de estas enzimas, una de ellas son las betalactamasas tipo AmpC que se encuentran de manera natural en algunas bacterias mientras que en otras son codificadas por plásmidos.

Objetivo: realizar una revisión actualizada sobre el mecanismo de resistencia de betalactamasas tipo AmpC tanto a nivel nacional como internacional incluyendo temas como diagnóstico, tratamiento, prevención y otros temas enfocados a la resistencia a los antibióticos.

Métodos: se realizó una recopilación bibliográfica sobre el mecanismo de resistencia de betalactamasas tipo AmpC. Para esto se seleccionaron artículos originales y de revisión con un tiempo menor a 5 años referente al año actual disponibles en las diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO, Google Académico, Elsevier, Springer link y en los sitios web de la Organización Mundial de la salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Ministerio de Salud Pública (MSP).

Resultados: se analizó y argumentó la información seleccionada de los artículos sujetos a revisión, esto se llevó a cabo bajo un enfoque integrador desde las metodologías de detección fenotípicas actuales hasta las alternativas terapéuticas disponibles. Además, se expuso la posición de Ecuador y otros países del continente contra la lucha en la resistencia a los antimicrobianos.

Conclusión: el mecanismo de resistencia AmpC plasmídica está adquiriendo cada vez mayor importancia desde el punto clínico y epidemiológico, especialmente cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia, a razón de este problema las opciones terapéuticas disminuyen con el pasar de los años. Gracias a las investigaciones actuales se están desarrollando nuevos antibióticos con la finalidad de contrarrestar los mecanismos de resistencia emergentes, asegurando mayores alternativas terapéuticas para las futuras generaciones.

Palabras claves: Betalactamasas; betalactamasa AmpC y resistencia antimicrobiana.

Abstract

Introduction: beta-lactamases are enzymes that are located at the periplasmic space of the bacterial cell wall. There are several types of these enzymes, and one of those are AmpC-type beta-lactamases that can be found naturally in some bacteria while in others they are coded by plasmids.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Objective: to carry out an updated review on the resistance mechanism of AmpC-type beta-lactamases both nationally and internationally, including topics such as diagnosis, treatment, prevention and other topics focused on resistance to antibiotics.

Methods: a bibliographic recompilation was carried about the AmC-type beta-lactamases resistance mechanism. Original and review articles were selected from a time period of less than 5 years relative to the current year and available at different databases such as Pubmed, SciELO, Google Scholar, Elsevier, Springer link and in the websites of the World Health Organization (WHO), Pan American Health Organization (PAHO), Ministry of Public Health (MSP).

Results: the selected information from the articles was analyzed and discussed, this was carried out under an integrative approach from current phenotypic detection methodologies to available therapeutic alternatives. In addition, we presented the position of Ecuador and other countries of the continent against the fight on antimicrobial resistance.

Conclusion: the plasmid AmpC resistance mechanism is acquiring increasing importance from the clinical and epidemiological point of view, especially when it is associated with other resistance mechanisms. Due to this problem, the therapeutic options diminish over the years. Thanks to current research, new antibiotics are being developed in order to counteract emerging resistance mechanisms, ensuring greater therapeutic alternatives for future generations.

Keywords: Beta-lactamases; AmpC beta-lactamase and antimicrobial resistance.

Resumo

Introdução: as beta-lactamases são enzimas localizadas no espaço periplasmático da parede celular bacteriana. Existem vários tipos dessas enzimas, uma delas são as beta-lactamases do tipo AmpC, que são encontradas naturalmente em algumas bactérias, enquanto em outras são codificadas por plasmídeos.

Objetivo: realizar uma revisão atualizada sobre o mecanismo de resistência das beta-lactamases do tipo AmpC em âmbito nacional e internacional, incluindo temas como diagnóstico, tratamento, prevenção e outros temas voltados à resistência a antibióticos.

Métodos: foi realizada uma compilação bibliográfica sobre o mecanismo de resistência das beta-lactamases do tipo AmpC. Para tanto, foram selecionados artigos originais e de revisão com tempo inferior a 5 anos referentes ao ano corrente, disponíveis nas diferentes bases de dados Pubmed, SciELO,

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Google Academic, Elsevier, Springer link e nos sites da Organização Mundial de a saúde (OMS), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Ministério da Saúde Pública (MSP).

Resultados: foram analisadas e discutidas as informações selecionadas dos artigos objeto de revisão, realizadas sob uma abordagem integrativa das atuais metodologias de detecção fenotípica às alternativas terapêuticas disponíveis. Além disso, foi apresentada a posição do Equador e de outros países do continente na luta contra a resistência antimicrobiana.

Conclusão: o mecanismo de resistência do plasmídeo AmpC vem adquirindo importância crescente do ponto de vista clínico e epidemiológico, principalmente quando associado a outros mecanismos de resistência, devido a esse problema as opções terapêuticas diminuem com o passar dos anos. Graças às pesquisas atuais, novos antibióticos estão sendo desenvolvidos a fim de neutralizar os mecanismos de resistência emergentes, garantindo maiores alternativas terapêuticas para as gerações futuras.

Palavras-chave: Betalactamasas; AmpC beta-lactamase e resistência antimicrobiana.

Introducción

Las betalactamasas son enzimas que se encuentran en el espacio periplásmico de la pared celular bacteriana. Tienen la capacidad de destruir el anillo betalactámico antes de que el antibiótico alcance su punto de unión con la proteína fijadora de penicilina (PBPs), impidiendo la acción del antibiótico. Dichas enzimas son utilizadas por diversas bacterias para competir con otros microorganismos. Además, pueden ser codificadas de manera cromosómica por algunas bacterias, a través de la transmisión horizontal del material genético (integrones) o insertados como transposones y plásmidos, siendo el último mayormente utilizado por su fácil diseminación (1,2,3).

La primera betalactamasa plasmídica indistinta de la enzima AmpC de *Escherichia coli* (*E. coli*) en una cepa de *Proteus mirabilis* fue Bobrowski y col. (4), durante el año 1976 los estudios moleculares no pudieron llevarse a cabo por la pérdida del plásmido original. Años más tarde Bauernfeind y col. (5), describieron una cepa con origen de Corea del Sur que poseía la capacidad de transferir resistencia a cefoxitina, cefotetán, penicilinas, oximinocefalosporinas y monobactams desde *Klebsiella pneumoniae* (*k. pneumoniae*) a *E. coli*. En base a las investigaciones anteriores pudo ser identificada la primera AmpC de localización plasmídica por Papanicolau y col. (6), donde denotaron la resistencia transmisible a α -metoxi y oximino- β -lactámicos mediada por la enzima blaMir-1, con

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

propiedades químicas propias de betalactamasas tipo 1 y con homología con el gen ampC de *Enterobacter cloacae*.

Las AmpC se encuentran frecuentemente codificadas a nivel cromosómico (gen ampC) en varios géneros bacterianos conocidos con el acrónimo de AMPCES (*Aeromonas* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*) también, es común encontrar este mecanismo de resistencia en bacterias no productoras de AmpC como *Salmonella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., y bacilos no fermentadores de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) cuya resistencia es codificada por plásmidos. La resistencia se basa en la capacidad hidrolítica de penicilinas, cefalosporinas de primera a tercera generación y aztreonam exceptuando las cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, además no son inhibidas por inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam) con la posible excepción de piperacilina-tazobactam (7, 8,9,10).

Los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactams e inhibidores de penicilinasas) constituyen el principal grupo de fármacos antibacterianos siendo frecuentemente utilizados en la práctica médica para el tratamiento de infecciones bacterianas. Se caracterizan por inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana provocando un efecto autolítico. Como consecuencia ocurre la destrucción de la pared celular bacteriana debido a la inhibición de la última etapa de síntesis del peptidoglucano. Sin embargo, la acción de los fármacos requiere que el microorganismo se encuentre en fase de multiplicación donde se sintetiza la pared celular, otra forma de acción es la activación de la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano (11,12). Las betalactamasas AmpC pueden codificar de manera intrínseca el cromosoma bacteriano de algunas especies de Enterobacterias bajo determinadas circunstancias con la capacidad de hiperproducirse e hiperexpresarse. Algunas cepas de *E. coli* o *Shigella* spp., son intrínsecamente constitutivas y se expresan en bajo nivel de manera continua. Pese a esto la localización de los genes no solo puede ser cromosómica (cAmpC) también pueden ser plasmídicas (pAmpC). Independientemente de lo anterior, las Enterobacterias pueden expresar ambos genes a razón de la presencia genes codificadores de betalactamasas en plásmidos conjugativos o movilizables (13, 14,15).

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el mecanismo de resistencia de betalactamasas tipo AmpC tanto a nivel nacional como internacional incluyendo temas como diagnóstico, tratamiento, prevención y otros temas enfocados a la resistencia a los antibióticos.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Métodos

La información se obtuvo a partir de diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO, Google Académico, Elsevier, Springer Link y en los sitios web de OMS, OPS, MSP. La búsqueda se basó en diferentes aspectos involucrados en los mecanismos de resistencia, especialmente bacterias productoras de betalactamasas tipo AmpC donde se realiza temas como diagnóstico, tratamiento y prevención.

Se investigaron artículos originales y de revisión publicados en un periodo menor a 5 años referente al año actual, exceptuando casos de información histórica con mayor tiempo de antigüedad, también se hizo uso de palabras claves relacionadas con la temática tanto español e inglés como: betalactamasas, betalactamasa AmpC y resistencia antimicrobiana. Una vez seleccionados los artículos se procedió con la lectura y análisis crítico de la información para luego continuar con la redacción y argumentación de los documentos.

Desarrollo

Clasificación

En 1980 Ambler clasificó a las betalactamasas según su estructura teniendo en cuenta la interacción enzima-sustrato y secuencias de aminoácidos, resultando 4 clases: A, B, C (AmpC) Y D. Las clases A, C, y D constituyen a las serin-enzimas caracterizadas por la presencia obligada de una serina en el sitio activo mediada por la hidrólisis, las de clase B tienen una o dos moléculas de zinc asociadas al sitio activo llamadas metalobetalactamasas. Estas enzimas tienen acción directamente en los grupos carbonilo y amida de la mayoría de betalactámicos exceptuando los monobactámicos a través de las moléculas de zinc (16,17).

En el año 1989 Karen Bush estableció una clasificación funcional de las betalactamasas, posteriormente en el 1995 surgió otra clasificación por Bush-Jacoby-Mideros. Finalmente, fue actualizada en el 2010 donde consideraron aspectos como pesos moleculares, puntos isoeléctricos, perfiles de sustratos y capacidad de ser inhibidas por inhibidores de ácido clavulánico, tazobactam y EDTA (18,19).

Las AmpC son serin-betalactamasas pertenecientes al grupo 1 de acuerdo a la categorización de Bush-Jacoby-Mideros. También son conocidas como cefalosporinasas, pese a que su espectro de acción

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

hidrolítica no incluye únicamente cefalosporinas. Existen ciertas Enterobacterias que poseen el gen de forma natural (descritas anteriormente) por naturaleza cromosómica inducible. Por consiguiente, existen AmpC de codificación plasmídica que pueden ser inducibles o no (20,18).

La clasificación según la localización y expresión del gen ampC cromosómico inducible se produce en bajos niveles de forma natural aumentando la síntesis en presencia de inductores y AmpC cromosómicas no inducibles (constitutivas) con expresión a niveles muy bajos sin mostrar resistencia. Existen ocasiones de hiperproducción con resistencia a todos los betalactámicos a excepción de cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos; un ejemplo representativo de este mecanismo es la E. coli (21, 22,23).

Los genes que codificadores de betalactamasas AmpC adquiridas o plasmídicas confieren el mismo patrón de resistencia que el de la hiperproducción de AmpC cromosómicas, entre las cuales se han descrito CMY, ACT, FOX, MOX, DHA, MIR, ACC, CFE y LAT, por otra parte, investigaciones han podido describir AmpC de espectro extendido por su ampliación de hidrólisis a cefalosporinas de cuarta generación como resultado de sustituciones, inserciones o deleciones aminoacídicas en seis regiones de la enzima (24,25).

Mecanismo de resistencia

Los genes codificados cromosómicamente pueden inducirse dentro del entorno apropiado. Por lo general la proteína reguladora ampR reduce la expresión de betalactamasas AmpC a muy bajos niveles, ciertos betalactámicos tienen la propiedad de inducir la degradación de productos de la pared celular (N-acetilglucosamina-1,6-anhidro-Oligopéptidos del ácido N-acetilmurámico). Los péptidos suelen acumularse y compiten de manera simultánea con los difosfatos de uridina (UDP)-Nacetilmurámico ácidos péptidos para luego unirse a ampR el cual es el regulador negativo de ampC (26,27).

Con la reducción del UDP-N-acetilmurámico el ácido péptido se une al ampR para la posterior conformación de cambios que inhabilita su función, aumentando la producción de enzimas AmpC. Una segunda proteína de reciclaje ampD es responsable de la escisión de residuos de la degradación de productos provenientes de la pared celular, reduciendo la habilidad de enlazamiento de ampR con moderada disponibilidad de reciclaje en las vías de síntesis de pared celular (28).

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Los transportadores de oligopéptidos de ampG involucrados en el reciclaje de peptidoglucano y regulación de AmpC dentro del citosol aumentan las concentraciones de degradación de productos, donde ampD no puede soportar todos los péptidos. Esto da origen a la unión de estos productos a ampR, como consecuencia disminuye la represión de ampR con posterior aumento de la transcripción de genes ampC (29).

Después de la exposición betalactámicos cesan los niveles de producción AmpC que generalmente se encuentran en línea de base. Sin embargo, si llegan a ocurrir mutaciones en los genes reguladores (ampD, ampR, ampG) surge una desrepresión que puede resultar en una transcripción excesiva de genes ampC incluso en ausencia de betalactámicos. La expresión de AmpC de alto nivel (hiperexpresión) parece conferir al microorganismo la capacidad de proteínas de degradación, a pesar de esto, ante un estímulo persistente (exposición a betalactámicos) este fenotipo puede mantenerse estable (30,31).

Sistema de represión y expresión

Las bacterias que poseen el gen ampC contienen un complejo sistema molecular regulador de la expresión. Este se encuentra relacionado íntimamente con el reciclaje del peptidoglucano, cuyo proceso comienza cuando los productos de degradación de la pared anhidromuropéptidos (1, 6 amp) logran ingresar al citoplasma bacteriano a través de una permeasa transmembrana denominada ampG (32).

Estos productos de degradación actúan como moléculas señal del activador transcripcional ampR, el cual tiene la capacidad de unirse al 1, 6 amp con la finalidad de inducir la expresión del gen ampC, dando origen a la enzima AmpC que aplicará su acción hidrolítica sobre los betalactámicos (33).

El sistema de represión se especializa en la división de los 1, 6 amp por la enzima ampD, amidasa citoplasmática codificada por el gen ampD, hasta ácido 1, 6 anhidromurámico y péptidos. Los péptidos son procesados hasta tripéptidos que son reusados en la formación del precursor de la pared celular UDP-N-acetilmuramilpentapéptido. En la etapa de unión con el activador transcripcional ampR bloquea la acción de represión de la transcripción del gen ampC, otro gen involucrado es el ampE, el cual funciona en forma conjunta con ampD formando el operón ampDE que codifica una proteína de la membrana requerida para la inducción (34,30).

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Activadores de la hiperexpresión AmpC

Los antibióticos conocidos como potentes inductores de las vías de producción AmpC incluyen a las aminopenicilinas, amoxicilina-clavulánico y cefamicinas. Gracias a los productores comunes de AmpC como *E. cloacae*, *C. freudii* y *S. marcescens* pueden hidrolizar fácilmente, incluso a niveles basales de expresión AmpC por ser intrínsecamente resistente a los inductores antes mencionados (10).

Piperacilina-tazobactam (TZP), aztreonam y espectro extendido (cefalosporinas de tercera generación), estas últimas tienen capacidad inductora débil de hiperproducción AmpC, pero puede hidrolizar si se produce suficientes betalactamasas que se traduce como un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas específicas del fármaco (35).

Cefepima tiene la ventaja de ser un inductor débil mientras resiste la hidrólisis por betalactamasas AmpC debido a la formación de un complejo estable de acilo enzima. En cambio, imipenem es un potente inductor de la producción AmpC permaneciendo estable frente a la hidrólisis a través de la formación de un complejo enzimático de acilo respectivamente (36).

La actividad de cefepima y carbapenémicos se aproxima al 100 % frente a los aislamientos de microorganismos productores de AmpC en ausencia de otras enzimas relevantes de betalactamasas como la coproducción de BLEE, carbapenemasas, entre otros (10).

Epidemiología

Las infecciones por este tipo de betalactamasas se encuentran diseminadas por todo el mundo causando infecciones principalmente en vías urinarias. A continuación, se denotarán algunos casos ocurridos alrededor del planeta.

En el continente americano es común identificar dicha enzima tanto en humanos como animales de granja. En estudios realizados en Ecuador se lograron aislar cepas de *E. coli* de pollos broiler donde identificaron niveles altos de resistencia (>70 %) evidenciándose principalmente resistencia a betalactámicos entre las otras familias de antibióticos (37).

Por otro lado, en otro estudio en Ecuador identificó 40 cepas de *E. coli* provenientes de muestras de orina donde el 15 % correspondía a cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y 5 % a cepas de betalactamasas tipo AmpC, con mayor prevalencia en mujeres de 51 a 60 años de edad (38).

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Adicionalmente, en una investigación sobre el análisis de expresión en *P. aeruginosa* resistente a los betalactámicos en un hospital de tercer nivel en Ecuador, se identificó expresión cromosomal de betalactamasas tipo AmpC que otorga la capacidad de resistencia a cefalosporinas con ceftazidima (36.6 %) y tazobactam (48.7 %) con mecanismo de sobreexpresión AmpC. Sin embargo, la resistencia a aztreonam fue (53.7 %) que podría indicar una hiperproducción AmpC (39).

En Colombia también se ha logrado asilar microorganismos con resistencia a los betalactámicos con rangos moderados del 40 % de detección para betalactamasas tipo AmpC en granjas de cerdos. Siendo *E. coli* el de mayor prevalencia entre los demás microorganismos aislados, no evidenciándose gérmenes con capacidad de resistencia a los carbapenémicos (40).

Un estudio realizado en Perú se enfocó en la búsqueda de detección fenotípica de resistencia ACCSuT, BLEE y AmpC en cepas de *Salmonella* entérica aisladas de infecciones en animales. Se logró identificar que el 80 % presentó multidrogoresistencia a tres o más familias de antibióticos con 2 % para ACCSuT, 2 % BLEE y 2 % para betalactamasas tipo AmpC (41).

Otro estudio realizado en el Hospital Universitario de Piura, Perú identificaron un 2.16 % de frecuencia de infección por Enterobacterias productoras de betalactamasas tipo AmpC y 14.39 % para betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) con mayor prevalencia de *K. pneumoniae* seguido de *E. coli* (42).

Una investigación llevada a cabo en un Hospital de Ayacucho, Perú determinaron la prevalencia de bacterias BLEE y AmpC en los pacientes hospitalizados, donde se procesaron 2728 muestras de las cuales 474 fueron positivas, con mayor frecuencia en *K. pneumoniae* (87 %) y *E. coli* (75 %) con respecto a otras bacterias uropatógenas. Es importante mencionar que la mayor parte de los pacientes utilizaban sondas urinarias con varios días de hospitalización, dando como resultado mayor prevalencia en *E. coli* productora de betalactamasas tipo AmpC (43).

Una investigación realizada en Estados Unidos recalca la importancia de la toma de decisiones durante infecciones de microorganismos productores de AmpC, especialmente de patógenos problemáticos como *Enterobacter* spp. Por esta razón recomiendan óptimas estrategias de administración de fármacos, medidas de control y monitoreo constante de la evolución clínica del paciente (44).

La mayor parte de las investigaciones sobre esta temática esta focalizadas en el continente europeo, como ejemplo esta una investigación realizada en Países Bajos donde expresan preocupación por *E.*

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

coli productora de BLEE/pAmpC en corrales de caballos y de aves, debido a la alta transmisión dentro del rebaño, por ello fue necesario intervenir con medidas de higiene en el área de empollamiento y en los vehículos transportadores (45).

Otros investigadores en Alemania indagaron la calidad de mutación específica en especies que poseen el gen ampC dentro de la familia de las Enterobacterias con AmpC inducible, donde manifiestan que piperacilina/tazobactam podría ser una gran alternativa terapéutica contra *Serratia* spp., *Providencia* spp., y *M. morganii*, en conjunto con el control riguroso del paciente (46).

Otro estudio realizado en los Hospitales de Estonia, Lituania, Letonia y Noruega se enfocaron en la epidemiología fenotípica y molecular de *E. coli* productora de BLEE, AmpC y Carbapenemasas. La prevalencia de cepas *E. Coli* productora de BLEE fue 85 % constituidos por los siguientes genes (*blaCTX-M*, *blaTEM-29*, *blaTEM-71*), AmpC (*blaCMY-59*, *blaACT-12/-15/-20*, *blaESC-6*, *blaFEC-1*, *blaDHA-1*) y Carbapenemasas (*blaNDM-1*) (47).

En el continente asiático, específicamente en China, compararon la efectividad de la tetraciclina contra los genes de resistencia de betalactamasas AmpC procedentes de aguas residuales. La cantidad entre los genes de bombas eflujo y AmpC mostraron correlación significativa ($r^2 = 0.717$, $p < 0.01$), por ende, el tratamiento de desinfección de tanques se constituye por varias fases de esterilización contra la eliminación de genes de resistencia, estos procesos se complementan con la desinfección ultravioleta en vez del tratamiento con cloro (48).

En Arabia Saudita caracterizaron los patrones de resistencia de manera fenotípica en bacterias Gram negativas productoras de BLEE y AmpC procedentes de muestras hospitalarias. Los hallazgos mostraron alta prevalencia de patrones de resistencia en ambos casos, la tasa de resistencia de bacterias productoras BLEE de las no BLEE fue cefalosporinas ($p < 0.001$), ciprofloxacino ($p = 0.002$) y trimetoprima/sulfametoxazol ($p < 0.001$), seguidamente la correlación fue significativa ($p < 0.05$) en productores de betalactamasas AmpC de los no productores para todos los antibióticos (49).

Un estudio realizado en Corea del Sur caracterizó de manera molecular cepas de *E. coli* productoras de BLEE y AmpC procedentes de muestras fecales de animales saludables que convivían con humanos, notablemente la cepa de *E. coli* ST405 aislada a través de PCR multiplex prevaleció el gen *blaCMY-2* entre los animales de compañías y humanos, indicando colonización compartida de producción de BLEE/AmpC (50).

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Varios países del continente africano han realizado investigaciones sobre este tipo de betalactamasas, un estudio de Sudáfrica caracterizó de forma molecular y fenotípica las Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC procedentes de espinacas. Las bacterias con mayor prevalencia fueron *Serratia fonticola* (45.86 %), *E. coli* (20.83 %) y *K. pneumoniae* (18.75 %), alrededor del 81.36 % de microorganismos aislados fueron confirmados fenotípicamente como productores de BLEE/AmpC. En la identificación genotípica fueron prevalentes los genes CTX-M, TEM y SHV para BLEE, mientras para AmpC fue el tipo CIT mediado únicamente por plásmidos (51).

En Etiopía analizaron la producción de BLEE y AmpC de bacilos Gram negativos aislados de muestras clínicas hospitalarias, los resultados mostraron que *E. coli* (66.0 %) fue el germen mayor aislado seguido de *K. pneumoniae* (12.1 %), en general la producción de BLEE fue de (38.8 %) y AmpC (2.4 %). Los antibióticos con mayor resistencia fueron ampicilina (75.4 %), amoxicilina/ácido clavulánico (64.0 %) y trimetoprima/sulfametoxazol (55.6 %) (52).

Una investigación en Egipto estudió la prevalencia y características moleculares de BLEE y AmpC en cepas de Enterobacterias aisladas de infecciones del tracto urinario, el tipo de betalactamasas más frecuente fue BLEE, por otra parte la mayor cantidad de detección fue blaCTX-M (blaCTX-M-15, blaCTX-M-1, blaCTX-M-8 y blaCTX-M-2), blaTEM, también fueron detectados microorganismos que albergaban genes blaCTX-M en combinación de blaTEM o blaSHV. Mientras para AmpC fue más prevalente el gen DHA, seguido de CIT y MOX respectivamente (53).

En el continente oceánico, principalmente en Australia fueron investigados los factores de riesgos para la producción de AmpC en cepas de *E. coli* causantes de bacteriemia, la investigación fue realizada en un periodo de 3 años en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos con reciente uso de antibióticos menor a tres meses y presencia de comorbilidades (diabetes tipo 2 e insuficiencia renal). La prevalencia de producción AmpC fue relativamente baja, mientras que el mayor factor de riesgo fue el uso de antibióticos previo a procedimientos quirúrgicos y largas estancias hospitalarias (54).

En Nueva Zelanda fue estudiado el transporte de BLEE y AmpC en cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas en humanos y mascotas de compañía, los resultados mostraron que *E. coli* es el mayor responsable de multidrogorresistencia (MDR) en ciudadanos neozelandeses principalmente causando infecciones en el tracto urinario. Dentro de la secuencia genómica de cepas de *E. coli* analizadas (125), del total de 11 hogares estudiados, 7 de ellos resultaron tener la misma cepa productora de

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

BLEE/AmpC indicando que la transmisión dentro del hogar puede contribuir a la diseminación comunitaria de mecanismos de resistencia (55).

Diagnóstico

Los métodos de laboratorio para confirmar la existencia de una AmpC plasmídica pueden ser fenotípicos o genotípicos en este artículo se darán a conocer los más utilizados.

Métodos fenotípicos

Detección de la actividad AmpC sobre extractos enzimáticos

Test AmpC: consiste en el uso de Tris-EDTA como permeabilizador de la pared celular bacteriana con la finalidad de liberar la betalactamasa al medio externo, los discos con preparados en el laboratorio con 20 μ l de una mezcla 1:1 de Tris-EDTA 100x y solución salina fisiológica estéril (SSFE) sobre discos de papel filtro esterilizados. Una vez culminado el tiempo de preparación se dejan secar para luego guardarlos en refrigeración, posteriormente se inocula una placa con agar Mueller-Hinton con la cepa ATCC 25922 de E. coli, los discos preparados anteriormente se rehidratan con 20 μ l de SSFE y se le aplican colonias de la cepa en estudio (56).

Seguidamente se agrega un disco de cefoxitina (30 μ g) de forma adyacente a los discos AmpC sin tocar el borde del mismo, después de la incubación a 35 °C aparecerá una zona de distorsión correspondiente al halo de inhibición de cefoxitina como indicativo de inactivación enzimática de la cefoxitina, en otras palabras, presencia de la enzima AmpC, de no existir dicho fenómeno significará ausencia de la enzima AmpC (56).

Test tridimensional: es una adaptación del test modificado de Hodge, su procedimiento consiste en inocular una cepa ATCC 25922 de E. coli sobre una placa de agar Muller-Hinton donde se agregará un disco de cefoxitina (30 μ g), luego se realizará un corte mediante el uso de un bisturí sobre el agar de manera que se origine una ranura de 5 mm desde el borde del antibiótico hacia el exterior en dirección radial. Posteriormente se añadirá 30 μ l de suspensión bacteriana en la ranura para luego ser incubado por 24 horas a 35 °C, es importante señalar con la utilización de este método puede limitarse la detección de algunas enzimas tipo CMY-2 y DHA-1 (57).

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Evaluación de efectos producidos por inhibidores AmpC

Inhibición mediada por cloxacilina: consiste en inocular la cepa en estudio sobre una placa de agar Mueller-Hinton para luego agregar discos de ceftazidima (30 µg) y cefotaxima (30 µg) a lado del disco de cloxacilina (500 µg) con una distancia de 25 mm centro-centro. El resultado se interpretará como positiva para la producción de enzima AmpC si existe aumento del halo de inhibición de las cefalosporinas adyacentes a la cloxacilina. Otra manera de utilizar la cloxacilina es con el método de E-test mediante una tira que contiene cefotetán/cefotetán más cloxacilina, considerándose positivo con la reducción de al menos 3 diluciones de la concentración mínima inhibitoria (CIM) en presencia de cloxacilina (58,59).

Inhibición mediada por ácido fenil borónico (AFB): consiste en utilizar discos de cefotetán (30µg) solos y suplementados con 20µl de una solución de AFB (400µg), luego se inocula la cepa en estudio sobre una placa de agar Mueller-Hinton para luego agregar los discos de cefotetán. El resultado será positivo si el halo de inhibición del disco con presencia de AFB es mayor o igual a 5 mm en comparación con el disco que no contenga este inhibidor. Otra forma de utilizar este inhibidor es con la técnica de sinergia de doble disco, se basa en la inoculación de la cepa problema, luego se colocará un disco de AFB (300µg), seguidamente de manera adyacente los discos de cefotaxima (30µg) y ceftazidima (30µg) con una distancia de 18 mm. Posterior a la incubación se observará resultado positivo debido a la distorsión del halo de inhibición de una o ambas cefalosporinas en las proximidades del disco de AFB (60,61).

Otros métodos

Aproximación de disco: consiste en realizar un antibiograma convencional (manual) para luego añadir un antimicrobiano inductor (cefotaxima, imipenem, entre otros) a una distancia de 27 mm centro-centro de discos de cefamandol, ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima (antimicrobiano testigo o sustrato). El resultado será positivo para una betalactamasa inducible si se logra observar un halo de inhibición truncado del antimicrobiano revelador (62).

Varios investigadores han llevado a cabo este método con el uso de combinaciones inductor-sustrato como: cefotaxima-piperacilina, imipenem-ceftazidima, imipenem-piperacilina/tazobactam e imipenem-cefotaxima, siendo de mayor sensibilidad y especificidad la combinación de imipenem-piperacilina/tazobactam (62).

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

Métodos moleculares

Los métodos fenotípicos descritos anteriormente poseen limitaciones al no permitir distinguir entre las familias AmpC, es por este motivo que el método Gold Standard para la detección de AmpC plasmídicas es la PCR multiplex que posee la capacidad de identificar todas las familias de genes ampC y microorganismos AmpC plasmídicas con AmpC cromosómicas expresado a bajo nivel (63,64).

Tratamiento

En la actualidad la presencia de bacterias con producción de AmpC plasmídicas es cada vez común por lo que la elección terapéutica se encuentra limitada para un tratamiento oportuno. Además, los genes encargados de la codificación de estas enzimas se encuentran localizados en plásmidos por lo que no es de admirarse que emerjan genes de resistencias en las diferentes familias de antibióticos a continuación, se enlistarán las alternativas terapéuticas disponibles:

Cefepima: es una cefalosporina de cuarta generación con capacidad inductora de las betalactamasas AmpC, elevada afinidad por los PBPs y rápida penetración de la membrana externa en las bacterias Gram negativas. La existencia de variantes de pAmpC de espectro extendido, ESAC y el espectro común de las enzimas AmpC pueden hidrolizar en algunas ocasiones este antibiótico. Estudios han señalado que el efecto del inóculo reduce considerablemente la actividad farmacológica en cepas de *K. pneumoniae* productoras de pAmpC limitando su acción en infecciones graves (osteomielitis y neumonía) (65,66).

Carbapenémicos: son antimicrobianos con abundante actividad intrínseca y mayor estabilidad contra betalactamasas en especial con microorganismo productores de pAmpC a excepción de cepas portadoras de la variante blaCMY-10, caracterizada por hidrolizar carbapenémicos, sin embargo, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana pueden modificar considerablemente el perfil común de sensibilidad conferido por genes de ampC plasmídicas. Pese a esto varios estudios han demostrado la resistencia a esta familia debido a la modificación de la permeabilidad de proteínas de membrana en bacterias aisladas productoras de blaACT-1, CMY-4, CMY-2, DHA-1 (67).

Tigeciclina: es un antibiótico de amplio espectro bacteriostático introducido en la familia de las gliciliclinas, su estructura es similar a las tetraciclinas con capacidad de inhibir la síntesis proteica

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

por unión a la subunidad del ribosoma bacteriano 30s. La actividad farmacológica incluye a Enterobacterias productoras de betalactamasas como BLEE, AmpC y carbapenemasas. Un estudio demostró la eficacia de la tigeciclina de 99% frente a una cepa de E. coli hiperproductora de AmpC por lo que podría considerarse como alternativa clave terapéutica para este tipo de betalactamasas (68).

Aminoglucósidos: son un grupo de antibióticos bactericidas con capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano debido a la acción directa sobre el ribosoma e infiltración de la membrana externa de la pared celular bacteriana. El uso como monoterapia no es recomendado para estos casos por lo que su asociación con betalactámicos u otras familias han demostrado ser eficaces in vitro. Algunas bacterias productoras de betalactamasas resultaron ser sensibles a la gentamicina en combinación con tigeciclina, especialmente aquellas productoras de KPC (69).

Fosfomicina: es un antibiótico de amplio espectro con acción sobre la síntesis de la pared celular bacteriana usado comúnmente en infecciones urinarias no complicadas en casos de resistencia bacteriana de tipo BLEE y AmpC, demostrando altos niveles de evolución terapéutica a través de la terapia combinada hacia Enterobacterias multirresistentes (70).

Colistina: Es un antibiótico polimixina con alta efectividad bactericida contra bacilos Gram negativos multirresistentes, su capacidad se basa en la penetración de la membrana plasmática y cambio de permeabilidad. Es una opción recomendable para bacterias productoras de KPC, sin embargo, su uso es limitado y específico por los altos niveles de nefrotoxicidad (71).

Nuevos antibióticos

Ceftazidima/avibactam: es una combinación de una cefalosporina de tercera generación y un inhibidor de betalactamasas para ampliar el espectro y actividad antibacteriana. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de peptidoglicano de la pared celular mediante la unión de PBPs lo cual conlleva a la muerte y lisis bacteriana, es recomendable contra bacterias productoras de AmpC, KPC y OXA-48 de manera parcial pero no para metalobetalactamasas (72).

Vaborbatam/meropenem: Es el primer inhibidor de carbapenem/betalactamasas aprobado en Estados Unidos para pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, vaborbactam es un inhibidor potente de carbapenemasas serina clase A, en combinación con el efecto antibacteriano de

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

meropenem logran inhibir la producción de betalactamasas producidas por Enterobacterias, particularmente *K. pneumoniae* productora de KPC (73).

Imipenem/cilastatin/relebactam: es una combinación antibiótica que se encuentra en fases clínicas, está destinado para tratar infecciones complicadas de vías urinarias e intrabdominales. Relebactam es básicamente similar a avibactam con la excepción de un anillo de piperidina al grupo carbonilo del segundo carbono, posee la capacidad de inhibir betalactamasas y bloquear la habilidad bacteriana de romper antibióticos betalactámicos (74).

Prevención

Las medidas terapéuticas para el control de transmisión contra los microorganismos productores de betalactamasas AmpC se basa en la correcta medicación de pacientes con cuadros graves de infecciones tanto a nivel del sistema urinario como del respiratorio y lesiones intrabdominales. Además, es factible que la población sea educada por las autoridades pertinentes limitando el acceso de antibióticos de consumo público especialmente los fármacos pertenecientes a la familias de las cefalosporinas (75).

La prescripción médica en caso específicos reduciría en gran medida las fallas terapéuticas durante la evolución clínica del paciente, por ello es necesario administrar los antimicrobianos siempre y cuando se conozca el perfil de sensibilidad de los microorganismos patógenos.

Los laboratorios clínicos deben establecer protocolos estrictos desde el momento que se recolectan las muestras hasta que se emiten los resultados. Sumado a lo anterior, los encargados del área microbiológica deberán reportar los antibióticos de primera elección en caso de ser un microorganismo con moderada sensibilidad. Por el contrario, los antibióticos alternativos deberán ser reportados cuando exista mecanismo de marcada resistencia desde el menos tóxico al mayor de acuerdo al sitio de infección.

La disminución de transmisión mediante los genes de resistencia difiere directamente en la interrupción de la cadena de diseminación bacteriana que ocurre a través de los alimentos, agua, animales y personas que viajan frecuentemente, además del mejoramiento de la sanidad de las comunidades y hospitales (76).

La OMS en la actualidad prioriza incrementar los esfuerzos de control para intensificar e implementar protocolos de detección oportuna de mecanismos emergentes de resistencia, así como intensificar

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

medidas de prevención y control de infecciones. Debido que la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una amenaza para la salud y el desarrollo mundial, a raíz de esta problemática ha sido enlistada como la décima amenaza para la salud pública donde está involucrada la economía de los países por prolongadas estancias hospitalarias y la necesidad de adquisición de medicamentos caros (77).

El MSP Ecuatoriano con el apoyo OPS/OMS, FAO, IICA, presentó un Plan Nacional para la Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana 2019-2023, donde se destaca a la RAM como un problema nacional de Salud Pública por ser una amenaza global que requiere acciones de tipo multisectoriales con mayor énfasis en el ámbito agropecuario especialmente en la producción agrícola y pecuaria (78).

El Plan Nacional descrito anteriormente fue elaborado por diversas instituciones del país donde se destaca al MSP, Ministerio de Agricultura y Ganadería y el Instituto Nacional en Salud Pública. El objetivo general propuesto es reducir el riesgo de emergencia y propagación de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana, animal, vegetal y medioambiental en el Ecuador (79).

El problema es tan grande que varios países sudamericanos han iniciado planes para contrarrestar la RAM. Tal es el caso de Argentina, donde se resaltan sus principales objetivos y líneas estratégicas para controlar la RAM, entre las más destacadas están retrasar o impedir la emergencia y diseminación de bacterias resistentes mediante la regulación y fiscalización de la venta de antimicrobianos en conjunto con la promoción del uso responsable, prevención y control de infecciones hospitalarias y establecimientos agropecuarios entre otros (80).

Lo mismo sucede en los países centroamericanos, un ejemplo claro es Cuba que tiene un Sistema Nacional de Salud, en el cual integran instituciones conocidas como el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) como centro nacional para la prevención y control de las enfermedades infecciosas del país. Entre sus funciones están dirigir y coordinar la vigilancia de la RAM a través de una red nacional integrada por 16 laboratorios distribuidos estratégicamente con la finalidad de detectar patógenos infecciosos emergentes tanto a nivel local como regional (81).

Conclusión

En la actualidad la presencia de pAmpC está adquiriendo cada vez más relevancia desde el punto de vista clínico y epidemiológico, especialmente cuando está asociado con otros mecanismos de

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

resistencia. Las opciones terapéuticas poco a poco van limitándose debido a la aparición de nuevos mecanismos de resistencia como consecuencia los microorganismos alteraran otros sitios de acción antibiótica aumentando el margen de acción hidrolítica contra diversos antibióticos opcionales como las cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos.

La falta de detección de este tipo de betalactamasas en los laboratorios clínicos de Ecuador surge por escasas de conocimiento del analista clínico, por ello es necesario aplicar métodos fenotípicos descritos en este artículo en conjunto con la correcta lectura del antibiograma, con el objetivo de reducir en gran medida las fallas terapéuticas en los hospitales. Principalmente si estamos frente a una bacteria que contiene nuevos mecanismos de resistencia del que se desconoce su perfil de sensibilidad.

La problemática de RAM en el país atemoriza constantemente a las instituciones responsables de la salud pública, por este motivo es importante la ejecución del plan de manera contundente desde las entidades grandes a las pequeñas. Por otra parte, la principal finalidad es garantizar que las futuras generaciones puedan utilizar los antibióticos actuales por la poca disponibilidad que tienen los países tercermundistas en la adquisición de nuevos fármacos.

Por último, algo alarmante que se destaca es la disminución progresiva de antimicrobianos para tratar infecciones. Por esta razón es, de vital importancia intentar eliminar el problema de raíz con la finalidad de reducir el porcentaje de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, principalmente con nuevos antibióticos que posean menor capacidad de nefrotoxicidad.

Referencias

1. Tooke, Hinchliffe, Bragginton E, Colenso, Hirvonen, Takebayashi, et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019; 431(18): p. 3472-3500.
2. Salahuddin, Kumar, Khan. Structure, Function of Serine and Metallo- β -lactamases and their Inhibitors. *Curr Protein Pept Sci.* 2018; 19(2): p. 130-144.
3. Böhm M, Razavi, Flach C, Larsson. A Novel, Integron-Regulated, Class C β -Lactamase. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(3): p. 123.
4. Bobrowski M, Matthew, Barth, Datta , Grinter , Jacob , et al. Plasmid-determined beta-lactamase indistinguishable from the chromosomal beta-lactamase of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1976; 125(1): p. 149-157.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

5. Bauernfeind, Chong, Schweighart. Extended broad spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection*. 1989; 17(5): p. 316-321.
6. Papanicolaou, Medeiros, Jacoby. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(11): p. 2200-2209.
7. Cordeiro, Nabón, García Fulgueiras, Álvez, Sirok, Camou, et al. Analysis of plasmid-mediated quinolone and oxyimino-cephalosporin resistance mechanisms in Uruguayan *Salmonella enterica* isolates from 2011-2013. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016; 6: p. 165-171.
8. Meini, Tascini, Cei, Sozio, Rossolini G. AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*. 2019; 47(3): p. 363-375.
9. Mizrahi, Delerue, Morel, Le Monnier, Carbonnelle, Pilmis, et al. Infections caused by naturally AmpC-producing Enterobacteriaceae: Can we use third-generation cephalosporins? A narrative review. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(2): p. 105834.
10. Bush, Bradford. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(8): p. a025247.
11. Singh, Young, Silver. What is an "ideal" antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochem Pharmacol*. 2017; 133: p. 63-73.
12. Mohr K. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016; 398: p. 237-272.
13. Kohlmann, Bähr, Gatermann. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(6): p. 1530-1536.
14. Tekele, Teklu, Tullu, Birru, Legese. Extended-spectrum Beta-lactamase and AmpC beta-lactamases producing gram negative bacilli isolated from clinical specimens at International Clinical Laboratories, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2020; 15(11): p. e0241984.
15. Ibrahim, Abbas, Al-Shahrai, Elamin. Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Patterns of Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria in a Referral Hospital, Saudi Arabia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019; 2019: p. 6054694.
16. Khan, Maryam, Zarrilli. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol*. 2017; 17(1): p. 101.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

17. Ambler R. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980; 289(1036): p. 321-331.
18. Bush, Jacoby. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3): p. 969-976.
19. Bush, Jacoby G, Medeiros. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(6): p. 1211-1233.
20. Barbosa, Gregg, Woods. Variants in ampD and dacB lead to in vivo resistance evolution of *Pseudomonas aeruginosa* within the central nervous system. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(11): p. 3405-3408.
21. Rodríguez Villanueva RE. Fenotipos de resistencia en microorganismos aislados en coprocultivos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, enero-diciembre 2017. Tesis para obtener el Título de Licenciado en Tecnología Médica y Anatomía Patológica. Cajamarca: Universidad de San Pedro, Facultad Ciencias de la Salud; 2017. Report No.: http://repositorio.usanpedro.pe/bitstream/handle/USANPEDRO/13135/Tesis_62337.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
22. Chalhoub, Sáenz, Nichols, Tulkens, Van Bambeke. Loss of activity of ceftazidime-avibactam due to MexAB-OprM efflux and overproduction of AmpC cephalosporinase in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients suffering from cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52(5): p. 697-701.
23. Santiago, Coelho I, Bronzato G, Moreira, Gonçalves , Alencar , et al. Short communication: Extended-spectrum AmpC-producing *Escherichia coli* from milk and feces in dairy farms in Brazil. *J Dairy Sci.* 2018; 101(9): p. 7808-7811.
24. Astocondor Salazar L. Betalactamasas: la evolución del problema. *Revista Peruana de Investigación en Salud.* 2018; 2(2): p. 42-49.
25. Álvarez Medina DA. Determinación de betalactamasas de espectro extendido tipo AmpC en cepas de *Escherichia coli* y su relación con la resistencia antimicrobiana. Título de Licenciado en Laboratorio Clínico. Ambato: Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud; 2017. Report No.: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/26482>.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

26. Bennett P, Chopra I. Molecular basis of beta-lactamase induction in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(2): p. 153-158.
27. Jacobs C, Frère, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible beta-lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell.* 1997; 88(6): p. 823-832.
28. Vadlamani, Thomas, Patel, Donald, Reeve , Stetefeld , et al. The β -lactamase gene regulator AmpR is a tetramer that recognizes and binds the D-Ala-D-Ala motif of its repressor UDP-N-acetylmuramic acid (MurNAc)-pentapeptide. *J Biol Chem.* 2015; 290(5): p. 2630-2643.
29. Nakano, Nakano, Yano, Okamoto. Role of AmpR in the High Expression of the Plasmid-Encoded AmpC β -Lactamase CFE-1. *mSphere.* 2017; 2(4): p. e00192-1.
30. Pérez Gallego M, Torrens G, Castillo Vera J, Moya B, Zamorano L, Cabot G, et al. Impact of AmpC Derepression on Fitness and Virulence: the Mechanism or the Pathway? *mBio.* 2016; 7(5): p. e01783-16.
31. Kaneko, Okamoto, Nakano, Kawakami, Inoue. Gene mutations responsible for overexpression of AmpC beta-lactamase in some clinical isolates of *Enterobacter cloacae*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(6): p. 2955-2958.
32. Chang, Wu, Lin, Li, Zhang, Xu, et al. The Structure of ampG Gene in *Pseudomonas aeruginosa* and Its Effect on Drug Resistance. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2018; 2918: p. 7170416.
33. Zhang, Zhang, Li, Wu, Xiao, Liu, et al. AmpR Increases the Virulence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* by Regulating the Initial Step of Capsule Synthesis. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: p. 3431-3441.
34. Juan, Torrens, González Nicolau, Oliver. Diversity and regulation of intrinsic β -lactamases from non-fermenting and other Gram-negative opportunistic pathogens. *EMS Microbiol Rev.* 2017; 41(6): p. 781-815.
35. Akata K, Muratani, Yatera, Naito, Noguchi, Yamasaki , et al. Induction of plasmid-mediated AmpC β -lactamase DHA-1 by piperacillin/tazobactam and other β -lactams in Enterobacteriaceae. *PLoS One.* 2019; 14(7): p. e0218589.
36. Patel, Lusk, Cota. The Role of Cefepime in the Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Infections. *J Pharm Pract.* 2019; 32(4): p. 458-463.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

37. Mantilla Villacis JG. Tipificación fenotípica y molecular de resistencias a los antimicrobianos en *Escherichia coli* BLEE/AmpC aislados de ciegos y carcasas de pollos broiler. Trabajo de Titulación previo a la obtención del Título de Médico Veterinario Zootecnista. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootenia; 2019.
38. Álvarez Medina DA. Determinación de betalactamasas de espectro extendido tipo ampc en cepas de *Escherichia coli* y su relación con la resistencia antimicrobiana. Tesis para optar por el Título de Licenciado en Laboratorio Clínico. Ambato: Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud; 2017.
39. Calvopiña K, Grijalva Silva M, Vallejo M, Seqqat R. AmpC, oprD Expression Analysis in β -lactam Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates 1 from a Tertiary Level Hospital in Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*. 2017; 38(1): p. 35-43.
40. Sandoval Merchán. Determinación de la presencia de *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido/ampC y carbapenemasas como grupo trazador de resistencia en una planta de beneficio porcino. Tesis para optar por el grado de bacteriologo. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias; 2018.
41. Centeno D, Salvatierra G, Calle S. Detection of ACCSuT, BLEE and AmpC resistance phenotypes in salmonella enterica strains isolated from infections in animals. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*. 2018; 29(2): p. 580-587.
42. Dedios Periche A. Enterobacterias productoras de betalactamasas AmpC y de espectro extendido aisladas en el Hospital Universitario de la Universidad Nacional de Piura, Perú. Tesis para optar el título de Biólogo. Piura: Universidad Nacional de Piura, Facultad de Ciencias; 2018.
43. Ccorahua Tacsí L, Ramírez Vargas L. Prevalencia de Betalactamasas de Espectro Extendido y AMPC en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados de muestras de orina de pacientes hospitalizados y ambulatorios en el Hospital Regional de Ayacucho Febrero 2015 - Octubre 2016. Tesis para optar por el título de segunda especialidad profesional en: Laboratorio de análisis clínicos y biológicos. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Ciencias Biológicas; 2019.
44. Tamma, Doi, Bonomo, Johnson, Simner, Antibacterial Resistance Leadership Group. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(8): p. 1446-1455.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

45. Dame Korevaar, Fischer, van der Goot, Velkers, van den Broek J, Veldma, et al. Effect of challenge dose of plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamase and AmpC β -lactamase producing *Escherichia coli* on time-until-colonization and level of excretion in young broilers. *Vet Microbiol.* 2019; 239: p. 108446.
46. Kohlmann, Bähr, Gatermann. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(6): p. 1530-1536.
47. Sepp E, Andreson R, Balode A, Bilozor A, Brauer A, Egorova S, et al. Phenotypic and Molecular Epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Front Microbiol.* 2019; 10: p. 2465.
48. Lin, Ruan, Huang, Zhao, Xu. Comparison of the elimination effectiveness of tetracycline and AmpC β -lactamase resistance genes in a municipal wastewater treatment plant using four parallel processes. *Ecotoxicology.* 2020; 27: p. 1–12.
49. Ibrahim, Abbas, Al Shahrai, Elamin. Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Patterns of Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria in a Referral Hospital, Saudi Arabia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019; 2019: p. 6054694.
50. Hong, Song W, Park H, Oh J, Chae J, Jeong, et al. Molecular Characterization of Fecal Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* From Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans in South Korea. *Front Microbiol.* 2020; 11: p. 674.
51. Richter, Plessis, Duvenage, Korsten. Occurrence, Phenotypic and Molecular Characterization of Extended-Spectrum- and AmpC- β -Lactamase Producing Enterobacteriaceae Isolated From Selected Commercial Spinach Supply Chains in South Africa. *Front Microbiol.* 2020; 11: p. 638.
52. Tekele, Teklu, Tullu , Birru , Legese M. Extended-spectrum Beta-lactamase and AmpC beta-lactamases producing gram negative bacilli isolated from clinical specimens at International Clinical Laboratories, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One.* 2020; 15(11): p. e0241984.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

53. Mohamed, Khairy, Abdelrahim. Prevalence and molecular characteristics of ESBL and AmpC β -lactamase producing Enterobacteriaceae strains isolated from UTIs in Egypt. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9(1): p. 198.
54. Chavada, Tong, Maley. In-Hospital Surgery as a Risk Factor for Onset of AmpC-Producing *Escherichia coli* Blood Stream Infections. *Diseases*. 2018; 6(3): p. 71.
55. Toombs Ruane, Benschop, French, Biggs, Midwinter, Marshall, et al. Carriage of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase- and AmpC Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains from Humans and Pets in the Same Households. *Appl Environ Microbiol*. 2020; 86(24): p. e01613-20.
56. Black J, Smith Moland E, Thomson K. AmpC Disk Test for Detection of Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamases in Enterobacteriaceae Lacking Chromosomal AmpC β -Lactamases. *Journal of clinical microbiology*. 2005; 43(7): p. 3110-3113.
57. Coudron P, Moland E, Thomson K. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates at a veterans medical center. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(5): p. 1791-1796.
58. Gunjan, Vibhor T, Purva M. Detection of AmpC β Lactamases in Gram-negative Bacteria. *J Lab Physicians*. 2014; 6(1): p. 1-6.
59. Jacoby G. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(1): p. 161-182.
60. Cahill, Cain, Wang, Lohans, Wareham, Oswin H, et al. Cyclic Boronates Inhibit All Classes of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(4): p. e02260-16.
61. Santucci M, Spyraakis F, Cross S, Quotadamo A, Farina D, Tondi D, et al. Computational and biological profile of boronic acids for the detection of bacterial serine- and metallo- β -lactamases. *Sci Rep*. 2017; 7(1): p. 17716.
62. Sanders C, Sanders. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of cefoxitin-inducible beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979; 15(6): p. 792-797.
63. Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(3): p. 490-495.
64. Coertze R, Bezuidenhout C. The prevalence and diversity of AmpC β -lactamase genes in plasmids from aquatic systems. *Water Sci Technol*. 2018; 2017(2): p. 603-611.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

65. Tamma P, Girdwood S, Gopaul R, Tekle T, Roberts A, Harris A, et al. The use of cefepime for treating AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(6): p. 781-788.
66. Rodríguez Baño J, Gutiérrez Gutiérrez B, Machuca I, Pascua A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2): p. e00079-17.
67. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29(6): p. 583-594.
68. Cui N, Cai H, Li Z, Lu Y, Wang G, Lu A. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *Int J Clin Pharm*. 2019; 41(6): p. 1408-1413.
69. Xu, Xu, Qi, Yang, Li, Li, et al. Effect of aminoglycosides on the pathogenic characteristics of microbiology. *Microb Pathog*. 2017; 113: p. 357-364.
70. Babiker, Clarke, Doi, Shields R. Fosfomycin for treatment of multidrug-resistant pathogens causing urinary tract infection: A real-world perspective and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 95(3): p. 114856.
71. El-Sayed Ahmed M, Zhong, Shen, Yang, Doi, Tian G. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): p. 868-885.
72. Livermore D, Jamrozy D, Mushtaq S, Nichols W, Young K, Woodford N. AmpC β -lactamase induction by avibactam and relebactam. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(12): p. 3342-3348.
73. Dhillon S. Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections. *Drugs*. 2018; 72(12): p. 1259-1270.
74. Papp-Wallace K, Barnes M, Alsop J, Taracila M, Bethel C, Becka S, et al. Relebactam Is a Potent Inhibitor of the KPC-2 β -Lactamase and Restores Imipenem Susceptibility in KPC-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(6): p. e00174-18.
75. Castro González F, Mina Ortiz JB, Jenniffer Elena, Quimis Cañarte J, Valero Cedeño N. Infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. SALUD Y VIDA*. 2019; 3(1): p. 124-139.

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos: Betalactamasas AmpC

76. OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. [Online]; 2016 [cited 2021 Marzo 22. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf;jsessionid=55870DC49AEC25021C97A9538E0C2AC8?sequence=1>.
77. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. [Online]; 2020 [cited 2021 Marzo 22. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
78. OPS. Lanzamiento del Plan Nacional de prevención y control de la resistencia antimicrobiana (RAM) 2019-2023 de Ecuador. [Online]; 2019 [cited 2021 Marzo 22. Available from: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=2303:lanzamiento-del-plan-nacional-de-prevencion-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana-ram-2019-2023-de-ecuador&Itemid=360.
79. Ecuador MdSPd. Plan Nacional para la Prevención y control de la resistencia antimicrobiana; Quito, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud. [Online]; 2019 [cited 2021 Marzo 22. Available from: <http://salud.gob.ec/>.
80. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Revista Panam Salud Publica*. 2018; 41: p. e88.
81. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2017; 69(7): p. 1-17.
82. Zhang, Liang, Duan, Qin S, Xiao , Jing H, et al. [The effect of AmpD on the expression of AmpC β -lactamase and the regulation mechanisms of β -N-acetylglucosaminidase in *Yersinia enterocolitica*]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2018; 52(6): p. 653-660.

©2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).