

# Infeción urinaria por un *Proteus mirabilis* multiresistente, $\beta$ -lactamasa de espectro extendido CTX-M2 en un perro. Reporte de caso clínico.

Case report: Urinary tract infection by a multidrug-resistant *Proteus mirabilis*,  $\beta$ -lactamase CTX-M2 spread spectrum in a dog.

Beatriz Martiarena, MV <sup>1</sup>; Elsa Maubecin, MV <sup>2</sup>; José María Casellas, Dr <sup>3</sup>;  
Guillermo Lamarca, MV <sup>1</sup>; Estela Molina, MV <sup>1</sup>; Andrea Visintini, MV <sup>1</sup>; Viviana Ruidiaz, MV <sup>1</sup>

Fecha de recepción : 27 de Mayo de 2011.  
Fecha de aceptación : 25 de Agosto de 2011.

## Resumen

Se comunica el caso de un perro con persistencia de infección urinaria (IU) por *Proteus mirabilis*, con sensibilidad única, según método cualitativo por difusión en disco, a Imipenem. Se realizaron tres tratamientos, vía endovenosa, con este antibiótico. Uno a dosis de 10 mg/kg, cada 8 hs, por 15 días, y dos a dosis de 7 mg/kg, cada 12 horas durante 7 - 10 días. Todos fracasaron en la cura de la IU.

Los cultivos de orina intra-tratamientos resultaron siempre negativos, pero los signos de IU regresaban a los pocos días de suspendido el antibiótico. Una muestra de orina enviada a un laboratorio bacteriológico de referencia determinó que la bacteria responsable de la IU era un *Proteus mirabilis* productor de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido CTX-M2. Este dato permitió conocer que los antibióticos Piperacilina / Tazobactam, Amoxicilina/Ácido clavulánico y Ampicilina/ Sulbactam, a mayor dosis que la habitual, podrían resultar opciones terapéuticas. Para confirmarlo, era necesario realizar la CIM (concentración inhibitoria mínima) de cada uno de ellos. Dada las escasas opciones terapéuticas, se procedió, directamente, a utilizar amoxicilina /Ácido clavulánico a dosis de 30 mg/kg, oral de la amoxicilina, cada 8h por 15 días y luego cada 12 h por otros 15 días. Dos cultivos intra-tratamiento y dos cultivos post-tratamiento resultaron negativos. Dado el éxito de esta opción terapéutica, se concluye que puede ser tenida en cuenta para el tratamiento de IU por *Proteus mirabilis* multiresistentes, productor de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE); aunque se debe tener en cuenta que la susceptibilidad in vivo podría ser enzima-específica.

**Palabras claves:** infección urinaria, *Proteus mirabilis*,  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido CTX-M2, Amoxicilina/Clavulánico, perro.

## Summary

In this article, we communicate the case of a dog with a persistent urinary infection (UI) produced by *Proteus mirabilis*, with unique susceptibility to Imipenem, using a disk diffusion assay. Three intravenous treatments with this antibiotic were done. The first one, with 10 mg./kg. of body weight, every 8 hs. for 15 days, and the others with 7 mg./kg., every 12 hs. for 7 - 10 days. In the control of UI all treatments failed.

The urine cultures during the treatment were always negative but the signs of UI returns a few days after finishing with the antibiotic. A urine sample sent to a reference bacteriological laboratory established that the UI was caused by a *Proteus mirabilis* producing CTX - M2 extended spectrum  $\beta$ -lactamase. This information allowed us to infer that the use of Piperacilina / Tazobactam, Amoxicillin /Clavulanic Acid or Ampicillin / Sulbactam, at a higher dose as usual, would be good therapeutic options. To confirm this, it was necessary to do for every antibiotic, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC). Due to our poor therapeutic options, we directly used Amoxicillin/Clavulanic Acid, 30 mg/kg. of Amoxicillin, oral, every 8 hs. for 15 days, and then, every 12 hs. for other 15 days. Two cultures during the treatment and two after finishing it resulted negative. The success of this therapeutic suggest that is a good option to treat the UI by *Proteus mirabilis* multiresistent, producing extended spectrum  $\beta$ -lactamase. It must be taken on account that the susceptibility in the living animal could be enzyme specific.

**Key words:** Urinary infections; *Proteus mirabilis*, Extended spectrum  $\beta$ -lactamases, CTX-M2, Imipenem, Amoxicillin/Clavulanic, dog.

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología y Urología.

<sup>2</sup> Servicio de Bacteriología. Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, UBA; Chorroarín 280, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1427) Argentina.

<sup>3</sup> Bioquímico, Presidente del Comité de Resistencia a Antibacterianos. Asociación Panamericana de Infectología.

## Introducción

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas, producidas por bacterias, que inactivan a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos mediante la hidrólisis de su anillo. La mayoría inactivan a las penicilinas o a las cefalosporinas, pero algunas son capaces de actuar sobre ambos antimicrobianos.

Varios esquemas de clasificación de las  $\beta$  lactamasas han sido propuestos teniendo en cuenta algunos aspectos como: espectro de hidrólisis, susceptibilidad a inhibidores, localización genética, entre otros. En función de sus características funcionales y genotípicas, se reconocen mediante la clasificación propuesta por Bush, Jacoby y Medeiros (1995 y su correlación con la clasificación molecular de Ambler) que define cuatro grupos principales y múltiples subgrupos funcionales.

A principios de los años 80 sucede una explosión de betalactamasas que generan resistencias a nuevos beta-lactámicos, las oximino-cefalosporinas (cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) que se denominaron betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Éstas derivan de las beta-lactamasas ya existentes que sufrieron mutaciones aleatorias por presión selectiva al introducir las cefalosporinas de tercera generación. Genéticamente, ligan mecanismos de resistencia a otros antibacterianos como quinolonas, aminoglucósidos, sulfonamidas, trimetoprima, tetraciclinas y cloranfenicol. Son producidas por bacilos Gram negativos, fundamentalmente enterobacterias, y por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros.

Más recientemente, se ha descrito un nuevo gran grupo de BLEE genéricamente conocido como CTX-M. Su origen se relaciona con la beta-lactamasa cromosómica de *Kluyvera* spp. Se caracterizan por conferir una mayor actividad hidrolítica sobre cefotaxima que sobre ceftazidima, incrementando en mucha menor medida las CIM (concentración inhibitoria mínima)  $\geq 1$  ug/ml de la ceftazidima. Con posterioridad, se describieron enzimas CTX-M que también hidrolizan a la ceftazidima muy eficazmente (cefotaximasas o CTX-M-asas). Muchas son sólo sensibles a los Carbapenems (Carbapenem, Meropenem).

Los quimioterápicos inhibidores de la beta-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) tienen elevada especificidad de sustrato para una amplia variedad de enzimas. Su fijación es irreversible, siendo casi diez veces mayor para el tazobactam que para el ácido clavulánico. Existen comunicaciones de tratamientos exitosos de infecciones causadas por bacterias productoras

de BLEE con piperacilina/ tazobactam, ampicilina/ sulbactam y amoxicilina/ ácido clavulánico, pero la susceptibilidad *in vivo* puede ser enzima-específica y dosis dependiente. Para conocer la posibilidad terapéutica con estas drogas, es necesario realizar la CIM. La CIM de un antibiótico es la concentración más pequeña en la que se inhibe el crecimiento de las bacterias *in vitro*.

Las cepas productoras de BLEE son sensibles a tigeciclina, colistina, polimixina B y a fosfomicina; pero solo fosfomicina actúa sobre *Proteus*.

El problema epidemiológico de las BLEE es de extraordinaria magnitud porque, a diferencia de las  $\beta$ -lactamasas cromosómicas, la resistencia de las  $\beta$ -lactamasas plasmídicas es transferible. El que se encuentren codificadas en plásmidos conjugativos posibilita la diseminación de este mecanismo de resistencia, no sólo entre distintas cepas de la misma especie, sino también entre diferentes especies bacterianas. Además, las BLEE frecuentemente se incluyen en transposones o integrones, lo cual determina su asociación con otros determinantes genéticos transferibles, como los que conllevan resistencia a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas o al cotrimoxazol. Por estos motivos, esta familia de enzimas se encuentra en continuo crecimiento.

Los métodos de detección de BLEE más utilizados en los laboratorios de microbiología están basados en la observación fenotípica de la susceptibilidad de estos microorganismos a cefalosporinas y la pérdida de resistencia en presencia de inhibidores de betalactamasas. Se utilizan métodos de aproximación de discos como la sinergia de doble disco o la combinación de discos.

## Descripción del caso

**Antecedentes.** Se presentó a consulta en el Servicio de Urología del Hospital Escuela de Pequeños Animales, de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, un perro mestizo, macho entero, de cinco años y 16 kilos de peso, con signos de anorexia, depresión, vómitos amarillentos y trastornos urinarios de un mes de evolución.

**Anamnesis Remota:** Previamente fue atendido en otro centro cuyo motivo de consulta fue estranguria de aparición repentina, le realizaron un sondaje uretral, el que presentó cierta resistencia para llegar a la vejiga; este sondaje permaneció por dos días y el paciente fue medicado con enrofloxacin. Realizaron una neumocistografía, que determinó sospecha de microlitiasis vesical; confirman este resultado por ultrasonografía abdominal. Al retirarle la sonda uretral, obtuvieron pequeños cálculos de

fosfato amónico magnésico. Pocos días después, regresó a consulta por decaimiento, anorexia, disuria, hematuria e hipertermia. Solicitaron ecografía (Tabla 1\*<sup>1</sup>) y tomaron muestra de orina por sondaje para cultivo, del cual aislaron *Pseudomonas spp* con sensibilidad única a Imipenem. Los signos desaparecieron inmediatamente posterior al inicio del tratamiento con este antibiótico, a dosis de 7 mg/kg., vía endovenosa, cada 12 horas, por siete días; pero reaparecieron dos días después de su suspensión. Volvieron a realizar un sondaje uretral permanente, esta vez sin dificultad. Tomaron muestra para cultivo de orina y repitieron ecografía (Tabla 1\*<sup>2</sup>). En este momento es derivado.

**Anemnesis actual.** Al examen físico, durante la primera consulta, el paciente presentó 40,5 C° de temperatura, 8 % de deshidratación, frecuencia respiratoria de 60 ciclos por minuto y cardíaca de 160 latidos/min. Por la sonda uretral drenaba orina rojiza con abundante material mucoso (Figura 1). Se solicitó análisis de sanguíneo (Tabla 2\*<sup>1</sup>) y ultrasonografía (Tabla 1\*<sup>3</sup>). Se cambió la sonda uretral y se tomó una nueva muestra de orina para análisis y cultivo (Tabla 3\*<sup>1</sup> y 4\*<sup>1</sup>). Se realizaron tres lavados de vejiga con solución fisiológica en forma estéril y se obtuvo muestra para citología; en la misma, no se observaron células neoplásicas.

A las 24 horas, el antibiograma (realizado de urgencia a partir de la muestra clínica) mostró sensibilidad única al Imipenem. Igual resultado se obtuvo al repetirlo respetando las normas del método de difusión de Kirby Bauer. La bacteria identificada correspondió a *Proteus mirabilis*. Se inició el tratamiento con Imipenem en dosis de 160 mg totales, cada ocho horas, e.v. lento, conjuntamente con terapia de fluidos con solución fisiológica, 500 mL. El paciente mejoró notablemente al segundo día, desapareciendo los vómitos y la anorexia. La orina clarificó, por lo cual se retiró la sonda uretral. Comenzó a orinar con buen chorro y sin dificultad. La vejiga se palpaba muy pequeña, de consistencia aumentada y sin dolor; al comprimirla, salía orina rosada. El examen transrectal de la próstata y la palpación de los testículos fueron normales. Con seis días de tratamiento se indicó análisis de sangre (Tabla 2\*<sup>2</sup>), análisis de orina (Tabla 3\*<sup>2</sup>) y urocultivo, el cual resultó negativo (Tabla 4\*<sup>2</sup>). Se indicó dieta con restricción proteica, aumento en la ingestión de líquidos y de la frecuencia miccional. Con un cultivo de orina intra-tratamiento negativo (Tabla 4\*<sup>3</sup>) se decidió suspender el Imipenem luego de 15 días de tratamiento.

Tres días después vuelve a consultar por hematuria y disuria. Se realizó ultrasonografía (Tabla 1\*<sup>4</sup>) y se tomó muestra de orina para análisis y cultivo (Tabla 3\*<sup>3</sup> y 4\*<sup>4</sup>). Se inició un nuevo tratamiento con Imipenem, único antibiótico

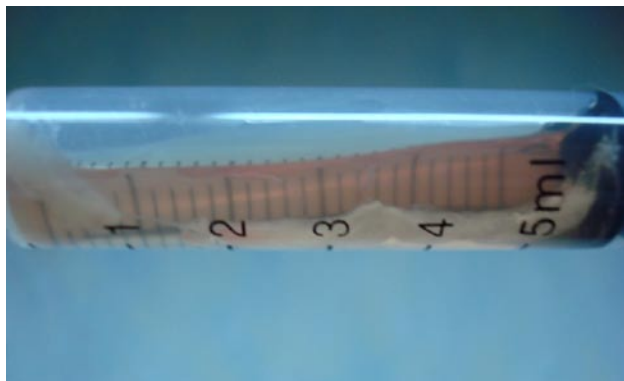
al cual fue sensible el germen identificado, que nuevamente correspondió a *Proteus mirabilis*. El paciente mejoró notablemente en forma inmediata.

Analizados los resultados aportados por la ultrasonografía y ante la persistencia de la infección urinaria, se decidió realizar cistotomía exploratoria. En la cirugía no se encontraron estructuras anómalas en el interior de la vejiga. En la pared del área del triángulo vesical se observó una zona más engrosada, de color amarillento (Figura 2). La citología por punción con aguja fina no reveló células anormales, por lo que se tomó biopsia para histopatología. La cateterizaron de ambos uréteres y uretra no evidenciaron obstrucción anatómica. Se tomó muestra de orina para cultivo (Tabla 4\*<sup>5</sup>). Se medicó con analgésico (tramadol inyectable) y amoxicilina 500 mg vía oral cada ocho horas.

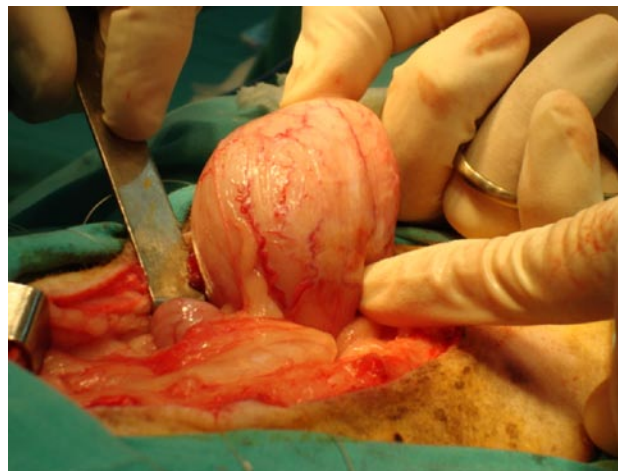
Siete días posterior a la cirugía reaparece la disuria y hematuria. Un nuevo cultivo identificó a un *Proteus mirabilis* sólo sensible a Imipenem (Tabla 4\*<sup>6</sup>), motivo por el cual se envía una nueva muestra de orina para cultivo a laboratorio bacteriológico de referencia. Mientras se esperaban los resultados, se inició un nuevo tratamiento con Imipenem 10 mg/kg en 250 mL de solución fisiológica, e.v., cada 12 horas. Se agregó lactobacilus en forma de yogurt y jarabe de arándanos vía oral. Se aconsejó orquidectomía, ante la anomalía en el epidídimo derecho detectado por las ecografías. Comenzó con medicación homeopática y nosode (vacuna homeopática realizada con la orina del paciente). La propietaria suspendió el antibiótico por notar signos de confusión mental a los 10 días de comenzada la medicación.

A los pocos días ingresa a consulta nuevamente, por hematuria y disuria. Se tomó muestra, de orina para análisis (Tabla 3\*<sup>4</sup>) y cultivo (Tabla 4\*<sup>7</sup>), y de líquido prostático para cultivo (obtenido por masturbación). Debido a la falta de colaboración del paciente, se obtuvieron unas pocas gotas de color rosado que, se consideró, podrían ser representativas de líquido prostático. A pesar de esto, se procedió a su cultivo, de donde se aisló una *Escherichia coli*, sensible a todos los antibióticos ensayados.

El personal del laboratorio bacteriológico de referencia, identificó en la muestra de orina enviada a un *Proteus mirabilis* productor de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido CTX-M2, sólo sensible a Imipenem; y aconsejaron ensayar la CIM para Piperazilina/ Tazobactam, Amoxicilina/ Clavulánico y para Amoxicilina/Sulbactam, teniendo en cuenta el aislamiento y los fracasos terapéuticos anteriores. Debido que al alto costo de la primera droga sugerida, al hecho de que volvía a requerir



**Figura 1.** Jeringa con orina y precipitado blancuzco que resultara ser por piocitos



**Figura 2.** Vejiga congestionada y área más amarillenta y consistente en la zona del trigono vesical.

**Tabla 1:** Resultados de ecografías.

|                |   |
|----------------|---|
| * 1<br>externo | Vejiga: pared de 0,32 - 0,42 cm, abundante sedimento sin sombra acústica (probable fibrina), dilatación de pelvis e hidronefrosis bilateral leve. Estructura renal alterada pérdida del límite córtico/ medular. Epidídimo derecho congestivo.  |
| * 2<br>externo | Vejiga: pared 0,79 - 0,98 cm; en dorsal se observa masa irregular de 3 x 1,34 cm sin sombra sónica, sugerente de fibrina o mucus adherido/ inflamación /neoplasia. Abundante fibrina. Estructura renal idem anterior. Uréter derecho dilatado hasta el trigono, hidronefrosis (1,05) bilateral. Epididimitis derecha. |
| * 3<br>HEMV    | Riñones y uréter: idem. Vejiga: pared 0,82 en dorsal, mucosa irregular, múltiples imágenes hiperecoicas que precipitan formando sombra (arenilla/microlitos). Imagen hiperecogénica, con sombra de sólido, que se desplaza al cambiar el decúbito (coágulo/fibrina). Epididimitis derecha.                            |
| * 4<br>HEMV    | Riñones: leve perdida definición córticomedular, no se evidencia hidronefrosis. Vejiga: imagen hiperecoica irregular que emite sombra sónica (mineralización), pared 0,6 cm, epidídimo derecho más pequeño.   |
| * 5*<br>HEMV   | Vejiga pared regular 0,2 cm con contenido anecoico normal, riñones sin alteración. Próstata atrofiada hipoeicoica 2 x 1,7 cm.   |

**HEMV:** Hospital Escuela de Pequeños Animales, de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.

**Tabla 2:** Análisis de sangre realizados en el HEMV.

|                  | * 1    | * 2    | * 2    | VR         |
|------------------|--------|--------|--------|------------|
| Urea mg/dl       | 61     | 53     | 51     | 30 - 50    |
| Creatinina mg/dl | 1,46   | 0,83   | 1,17   | 0,5 - 1,5  |
| Hematocrito      | 43     | 32     | 35     | 35-40      |
| Glóbulos blancos | 19.500 | 13.100 | 10.800 | 5000/12000 |

**VR:** valores de referencia. **HEMV:** Hospital Escuela de Pequeños Animales, de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.

vía endovenosa y dado que se desconocía en cuánto se podía aumentar la dosis terapéutica normal, se decidió utilizar amoxicilina / ácido clavulánico (AMC), oral, a dosis de 30 mg/kg de la amoxicilina cada ocho horas (dosis indicada de AMC 10 - 20 mg/kg cada ocho horas; algunos autores indican cada 12 h). Se mantuvo la medicación de jarabe de arándano, lactobacilus, nosode y medicación

homeopática. Los signos remitieron inmediatamente de iniciada la nueva medicación. A los 12 días el paciente se presentó con dolor y agrandamiento del testículo derecho. Se tomó muestra para análisis de orina y cultivo intra- tratamiento (Tabla 4\* 8) y se decidió la orquidectomía. La histopatología identificó epididimitis derecha. El test serológico para *Brucella canis* resultó negativo.

**Tabla 3:** Resultados de análisis de orina realizadas en el HEMV.

|               | * 1    | * 2     | * 3    | * 4    | * 5    | * 6     | * 7    | * 8  |
|---------------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|------|
| Medicado      | No     | Imip    | impi   |        | AMC    | AMC     |        |      |
| Color         | Rojizo | Am      | Am     | Am     | Ama    | Am      | Am     | Am   |
| Aspecto       | Turbio | Límp    | Límp   | Turbio | límp   | Límp    | Límp   | Limp |
| Densidad      | 1016   | 1011    | 1009   | 1035   | 1043   | 1035    |        |      |
| PH            | 7,5    | 6,5     | 8      | 8      | 6      | 8       | 6      |      |
| Sedimento     |        |         |        |        |        |         |        |      |
| Células       |        |         |        | abund  | escasa |         | escasa |      |
| G. Rojos      | abund  | regular | Escaso | abund  |        |         |        |      |
| G. Blancos    | abund  |         | escaso | abund  |        |         |        |      |
| FAM*          |        |         |        | abund  |        | regular |        |      |
| Cultivo orina | Si (+) | Si (-)  | Si (+) |        | Si (-) | Si      |        |      |

**Abund.:** abundante; **Am.:** amarillo; **AMC:** amoxicilina/clavulánico; **FAM:** Cristales de Fosfato Amonio Magnesio; **Imip:** Imipenem; **Limp:** límpido; **(+):** positivo; **(-):** Negativo.

**Tabla 4:** Resultados de cultivos de orina realizados en HEMV.

|      | Medicado   | O  | UFC/ml   | Aislamiento              | AB Sensible | Antibióticos Resistentes   |
|------|------------|----|----------|--------------------------|-------------|--|
| * 1  | No         | S  | 100000   | <i>Proteus mirabilis</i> | Imipenem    | AMN - AMC - cefalotina - cefoxitina<br>ceftriaxona - Ceftiofur- CIP - ENR<br>TMS - GEN |
| * 2  | Imipenem   | CM | Negativo | Negativo                 |             |  |
| * 3  | Imipenem   | CM | Negativo | Negativo                 |             |  |
| * 4  | No         | CM | positivo | <i>Proteus mirabilis</i> | Imipenem    | Idem 29/4  |
| * 5  | Imipenem   | P  | negativo | negativo                 |             |  |
| * 6  | AMN        | CM | 100000   | <i>Proteus mirabilis</i> | Imipenem    | Idem 29/04   |
| * 7  |            | CM | 100000   | <i>Proteus mirabilis</i> | Imipenem    | Idem 29/04   |
| * 8  | AMC/ 8hs   | CM | negativo |                          |             |  |
| * 9  | AMC/ 12 hs | CM | negativo |                          |             |  |
| * 10 | No         | CM | negativo |                          |             |  |
| * 11 | No         | CM | negativo |                          |             |  |

**AB:** antibiótico; **AMN:** aminopenicilina, amoxicilina 15 mg/kg/ 8 hs, oral; **AMC:** aminopenicilina - clavulánico dosis de amoxicilina 30 mg/kg/ 8 hs, oral; **CIP:** ciprofloxacina; **CM:** chorro medio; **ENR:** enrofloxacin; **GEN:** gentamicina; **O:** Forma de obtención de la muestra; **P:** punción realizada intra cirugía; **S:** Sondaje; **TMS:** trimetoprima- sulfametoxazol; **UFC/ml:** unidades formadoras de colonia por ml.

Dado que el estudio físico – químico y el sedimento urinario fueron normales (Tabla 3\* 6), y el cultivo de orina resultó negativo, se decidió continuar igual posología hasta cumplir 15 días de medicación, luego se continuó cada 12 horas durante 15 días más. Con un nuevo urocultivo negativo, se decidió suspender el antibiótico. Se obtuvieron dos cultivos posteriores a la suspensión del antibiótico, resultando negativos con diferencia de 15 días entre ambos. El paciente se mantuvo asintomático durante todo un año de control.

## Discusión

La historia del paciente comenzó con un cuadro de obstrucción uretral, posiblemente por litiasis. Se hubiese podido conocer el posible origen infeccioso de los cálculos de estruvita, de haberse realizado un cultivo de orina al inicio del proceso.

La recurrencia de la disuria con un cuadro de pielonefritis aguda (hipertermia, la comparación de las ecografías que indicaban hidronefrosis e hidrouréter de aparición abrupta) unido a la identificación en el cultivo de orina de una *Pseudomonas spp* agresiva, sensible únicamente a Imipenem, hacen sospechar que la bacteria pudo ser adquirida en alguna de las maniobras realizadas (sondaje desobstructivo, permanencia de la sonda por dos días y realización de estudio de neumocistografía contrastada de vejiga).

La reinfección por *Proteus mirabilis*, tan inmediata a la suspensión del tratamiento con Imipenem por la *Pseudomonas spp*, y con múltiple resistencia a los antimicrobianos a los que suele ser sensible la bacteria, indica la aparición de una cepa mutante. Esta situación podría ser consecuencia de varios factores como ser: uso indebido de antibióticos (dosis, duración, tipo, en especial con quinolonas), instrumentaciones, susceptibilidad del paciente, reacción inflamatoria del tejido vesical (importante presencia de material mucoso macroscópico en orina, lesiones en la pared, presencia de fibrina en el lumen) y dilatación de uréteres observadas por las ecografías.

La persistencia del *Proteus mirabilis* a pesar de los tres tratamientos realizados con Imipenem, único antibiótico sensible según método cualitativo por difusión en disco de Kirby Bauer, y en especial el primero de ellos, donde se utilizó la dosis máxima de 10 mg/kg y con la frecuencia indicada (cada ocho horas) y por un período de 15 días, hacía suponer el acantonamiento de la bacteria en algún tejido donde no puede penetrar dicho antibiótico, como ser la próstata. La probable identificación de *Escherichia coli* en el líquido del eyaculado, sensible a todos los antimicrobianos usualmente ensayados para infecciones urinarias simples y ambulatorias, y

la cura final con amoxicilina clavulánico (antibiótico que no tiene penetración en el tejido prostático) sumados al hecho de que la próstata nunca se detectó anormal por tacto rectal ni por ecografía (tamaño 2,83 x 2,29, estructura homogénea) descartaría en principio dicha posibilidad.

Cabría una sospecha de acantonamiento en testículo derecho (aparición de orquitis clínica, en las etapas finales del caso, y la epididimitis detectada por ecografía desde los inicios de la enfermedad), pero todos los antibióticos utilizados llegan a dicho tejido y el estudio histopatológico no reveló signos de inflamación bacteriana.

Cada vez que se prescribió un antibiótico se recomendaron marcas comerciales correspondientes a laboratorios de seriedad y confianza. Algunas presentaciones comerciales no cumplen con lo declarado en el prospecto, y esta es una de las causas de recurrencia de infecciones urinarias junto con fallas en el manejo por parte de los facultativos.

Los tratamientos coadyuvantes a la antibioticoterapia podrían haber colaborado en la cura de esta infección urinaria.

La concentración de los antibióticos en los discos que se usan para realizar el antibiograma en las IU corresponde a la concentración sérica del mismo; pero éstos pueden ser como mínimo tres o cuatro veces mayor en la orina; motivo por el cual un antibiótico puede ser resistente *in vitro* pero sensible *in vivo*. La determinación de la CIM permite conocer la concentración antibiótica más pequeña en la que se inhibe el crecimiento de las bacterias *in vitro*. Esta determinación debe tenerse en cuenta en las infecciones de difícil resolución, por que aportan una alternativa de tratamiento. Determinar la CIM para un determinado antibiótico tiene un costo, por lo cual se deben conocer las características de la bacteria para decidir cuál se va a ensayar. No se realizó en este caso, por que no había otras opciones terapéuticas, pero se decidió aumentar la dosis normal de la amoxicilina y su combinación con el ácido clavulánico, para lograr mayor concentración en orina. En algunos países se comercializa el sulbactam y el ácido clavulánico como antibióticos independientes. Es muy probable que haya sido éste último el responsable de la curación de esta IU, por que pos cistotomía se prescribió amoxicilina y los signos recurrieron y el cultivo dio positivo estando medicado.

El paciente pudo tolerar dosis máximas y tratamientos prolongados con los antibióticos indicados. Se pensó en una posible acción neurotóxica del imipenem, ante la presencia de confusión mental, relatado por la propietaria, pero la ausencia de signos neurológicos al repetir el tratamiento pone en duda dicha interpretación.

## Conclusión

Es sumamente importante conocer a fondo las características de los microorganismos causales de las infecciones urinarias para hacer un correcto tratamiento.

Los gérmenes productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) son especialmente importantes por el amplio patrón de resistencia que provocan y el método que utilizan para lograrlo. El perfil de multirresistencia asociado a otros antibióticos no betalactámicos, ocasiona un problema terapéutico de notables dimensiones. Presentan, actualmente, todo un desafío terapéutico y un peligro por que pueden transmitirse al hombre desde los animales y viceversa. Si se trata de un *Proteus mirabilis* productor de BLEE, la mejor solución es una aminopenicilina, asociada a un inhibidor de beta lactamasas (preferentemente sulbactam). Como resulta ser resistente en el disco de antibiograma, se debería ensayar la CIM para determinar si realmente va a ser eficaz el tratamiento, por que la susceptibilidad *in vivo* puede ser enzima-específica.

La prevención de IU multiresistentes se podría alcanzar mediante el uso racional de los antimicrobianos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brin L.; Moreno M.A; Teshager T.; Sa´enz Y.; Porrero M.C.; Dominguez L.; Torres C.;. Monitoring and characterization of extended.spectrum – lactamases in Escherichia coli Strains from healthy and sick animals in Spain in 2003. Antimicrob.Agents Chemother. 2005; 49: 1262/64.
2. Carattoli A.; Lovari S.; Franco A.; Gordaro G.; Di Mattero P.; Battisti A... Extended-spectrum- lactamases in Escherichia coli, isolated form dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49:833/5.
3. Costa, D., Poeta P., Briñas L., Sa´enz Y., Rodrigues J., and Torres C.. Detection of CTX-M-1 and TEM-52 -lactamases in Escherichia coli strains from healthy pets in Portugal. J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54:960/1.
4. Hunter P.; Dawson S.; French G.; Goossens H.; Hawkey P.; Kuijper J.; Nathwani D.; Taylor D.; Teale C.; Warren R.; Wilcox M.; Woodford N.; Wulf M.; Piddock L. J Antimicrobial Chemotherapy. 2010, 65, suppl 1, 13-17.
5. Matsumoto, Y., Ikeda F., Kamimura T., Yokota Y., and Mine Y.. Novel plasmid-mediated -lactamase from Escherichia coli that inactivates oxy-imino-cephalosporins. Antimicrob. Agents Chemother. 1988; 32:1243/6.
6. Moreno, A., Bello H., Guggiana D., Domínguez M., and González G...Extended-spectrum -lactamases belonging to CTX-M group produced by Escherichia coli strains isolated from companion animals treated with enrofloxacin. Vet. Microbiol. 2008; 129:203/08.
7. O´Keefe A.; Hutton T.; Schifferli D.; Rankin S., Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010; 54 (8) 3489/92.