

Proteus penneri

Rafael Cantón^a, M. Paz Sánchez-Moreno^b y María Isabel Morosini Reilly^a

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. ^bUnidad de Microbiología. Laboratorio de Salud Pública. Ayuntamiento de Madrid. Madrid. España.

Proteus penneri, anteriormente denominado *Proteus vulgaris* biogrupo 1, fue reconocido como especie nueva en 1982. Se asocia a procesos similares a los que producen *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris* y comparte con ellos factores de patogenicidad. En muestras clínicas, se aísla esencialmente de orina (50%), exudados de piel y tejidos blandos (25%) y hemocultivos (15%), sobre todo en infección nosocomial. Su identificación no es problemática, aunque puede confundirse con *P. vulgaris* en los sistemas automáticos que no utilicen la prueba de indol en los procesos de identificación. Tiene un perfil de resistencia particular debido a la producción de la β -lactamasa cromosómica inducible HugA, con una elevada homología (86%) con CumA de *P. vulgaris*. HugA determina resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, incluyendo la cefuroxima, pero no afecta a las cefamicinas ni los carbapenems, y se inhibe por el ácido clavulánico. La síntesis de HugA se desreprime debido a mutaciones en los genes reguladores, con lo que se afectan la actividad de la cefotaxima y, en mucha menor medida, la de la ceftazidima y el aztreonam. Este fenotipo puede confundirse con la producción de una β -lactamasa de espectro extendido. Al igual que otros *Proteus penneri*, es resistente a las tetraciclinas y debe considerarse resistente a la nitrofurantoína.

Palabras clave: *Proteus penneri*. Microbiología. Resistencia antimicrobiana.

Proteus penneri

Proteus penneri, formerly *P. vulgaris* biogroup 1, was recognized as a new species in 1982. This species is associated with clinical processes similar to those involving *P. mirabilis* and *P. vulgaris* and expresses similar pathogenic determinants. In clinical samples, *P. penneri* is mainly isolated from urine (50%), wound and soft tissue exudates (25%), and blood cultures (15%), mostly of nosocomial origin. Although *P. penneri* is easy to identify, it can be misidentified as *P. vulgaris* by automatic systems

that do not include the indol test result in the identification process. This species has a characteristic susceptibility profile, essentially due to the production of the chromosomal inducible β -lactamase HugA, which presents a high homology (86%) with CumA from *P. vulgaris*. HugA is inhibited by clavulanic acid and determines resistance to aminopenicillins and first- and second-generation cephalosporins, including cefuroxime, but does not affect cephamycins or carbapenems, and is inhibited by clavulanic acid. HugA is derepressed due to mutational processes in gene regulators, affecting the activity of cefotaxime and, to a much lesser extent, that of ceftazidime and aztreonam. This phenotype resembles the production of an extended spectrum β -lactamase. Like other *Proteus* species, *P. penneri* is resistant to tetracyclines and should be considered resistant to nitrofurantoin.

Key words: *Proteus penneri*. Microbiology. Antimicrobial resistance.

Introducción

Proteus penneri, denominado con anterioridad *Proteus vulgaris* biogrupo 1 o *P. vulgaris* indol-negativo, fue reconocido como una especie nueva en 1982¹. *P. penneri* tiene una menor incidencia epidemiológica que otros miembros del género *Proteus*. Sin embargo, se asocia a procesos similares a los que producen *P. mirabilis* y *P. vulgaris*, y tiene factores de patogenicidad análogos a los de éstos. Desde el punto de vista de la resistencia a los antimicrobianos, presenta unas características particulares que, unidas a algunas peculiaridades en su perfil bioquímico, lo hacen fácilmente reconocible en el laboratorio¹⁻³.

Taxonomía del género *Proteus*

El género *Proteus* está incluido en la tribu *Proteeae*, junto con los géneros *Providencia* y *Morganella*, y sus miembros se describen como bacilos gramnegativos, móviles, con flagelos peritricos, aerobios y anaerobios facultativos². Todos ellos, y debido a la producción de fenilalanina desaminasa, se caracterizan por su capacidad para desaminar la fenilalanina y trasformarla en ácido fenilpirúvico; también hidrolizan la tirosina, desdoblan en casi todos los casos la urea y son resistentes a la colistina^{2,4}. En la tabla 1 se detallan las diferentes especies de este género y las pruebas bioquímicas que las caracterizan. En este género se incluyen tres "genomoespecies" (4, 5 y 6),

Correspondencia: Dr. R. Cantón.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, Km 9.100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rcanton.hrc@salud.madrid.org

TABLA 1. Frecuencia clínica de las especies que pertenecen a la tribu *Proteeae* y pruebas bioquímicas más importantes para su reconocimiento fenotípico*

Especie	Frecuencia clínica	Indol	SH ₂	Urea	ODC	Ácido de				
						Maltosa	D-Adonitol	D-Arabitol	Trehalosa	Mioinositol
Género <i>Proteus</i>										
<i>P. mirabilis</i>	++++	—	+	+	+	—	—	—	+	—
<i>P. vulgaris</i>	+++	+	+	+	—	+	—	—	V	—
<i>P. penneri</i>	++	—	V	+	—	+	—	—	V	—
<i>P. hauseri</i>	+	+	V	+	—	+	—	—	+	—
<i>P. myxofaciens</i>	—	—	—	+	—	+	—	—	+	—
Género <i>Providencia</i>										
<i>P. rettgeri</i>	+++	+	—	+	—	—	+	+	—	+
<i>P. stuartii</i>	+++	+	—	V	—	—	—	—	+	+
<i>P. alcalifaciens</i>	+++	+	—	—	—	—	+	—	—	—
<i>P. heimbachae</i>	+	—	—	—	—	V	+	+	—	V
<i>P. rustigianii</i>	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Género <i>Morganella</i>										
<i>M. morganii</i> subsp. <i>morganii</i>	+++	+	—/+	+	—/+	—	—	—	—	—
<i>M. morganii</i> subsp. <i>sibonii</i>	++	v	—/+	+	—/+	—	—	—	+	—
<i>M. morganii</i> biogrupo 1	+	+	V	+	V	—	—	—	—	—

*Resultados de las pruebas bioquímicas: + : ≥ 90%; V: 11-89%; – : ≤ 10%; –/+ : el resultado varía según diferentes cepas.
ODC: ornitina descarboxilasa.

que se han diferenciado por técnicas de biología molecular y que aún carecen de nombre científico⁵. La separación de *P. penneri* de *P. vulgaris* se propuso en el año 1982, al establecerse diferencias en las respectivas secuencias de ADN mediante estudios de homología por técnicas de hibridación, así como por determinadas diferencias bioquímicas¹. Existen antisueros frente a antígenos somáticos O (lipopolisacárido), que permiten la clasificación epidemiológica de los aislados clínicos de *P. penneri*. Otros sistemas de tipificación incluyen la caracterización de las proteínas de membrana, la ribotipia y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (rep-PCR y RAPD-PCR), cuyos resultados han demostrado que *P. penneri* posee una estructura poblacional con una elevada diversidad⁶.

Microbiología e importancia epidemiológica de *Proteus penneri*

El reconocimiento inicial en las placas de cultivo de varias de las especies adscritas al género *Proteus* es relativamente sencillo, debido a su crecimiento en ondas en la superficie de los cultivos en agar no selectivo-diferencial. Este efecto, conocido como *swarming*, se debe a cambios en los procesos de elongación durante la división celular, que llevan a la formación de células alargadas no septadas y a la hiperexpresión de la síntesis de flagelina, que determina un recubrimiento profuso por flagelos de las células de estos microorganismos^{2,7}. Estos mecanismos biológicos mediados por el efecto de *quorum sensing*⁸ permiten una mejor adaptación de los integrantes del género *Proteus* a los diferentes microambientes en los que se desarrollan. Esta propiedad se atenúa e incluso se pierde en medios deficientes en electrolitos, como el medio de CLED, así como en medios que contienen concentraciones subinhibitorias de diferentes alcoholes, como el medio PEA (*phenyl-ethyl alcohol agar*, habitualmente utilizado para el aislamiento de microorganismos anaerobios) o en medios que tienen

una mayor cantidad de agar de lo habitual. La propiedad de producir *swarming* es común a la mayoría de las especies del género *Proteus*, aunque en algunas cepas de *P. penneri* esta capacidad está disminuida y es necesario reducir la concentración de agar del medio para que se manifieste. Muchos medios cromogénicos actuales utilizados para el cultivo de muestras de orina están diseñados para evitar este tipo de crecimiento^{2,9}.

A diferencia de *P. vulgaris*, *P. penneri* no produce indol a partir del triptófano (tabla 1). Asimismo, se caracteriza por su resultado negativo en las pruebas de fermentación de la salicina y de la hidrólisis de la esculina, así como por su resistencia al clorafenicol (halos de inhibición menores de 14 mm)^{2,4}. Al igual que las otras especies del género *Proteus*, *P. penneri* tiene un olor característico derivado de sus productos metabólicos⁴.

En algunos sistemas automáticos de identificación que no utilizan inicialmente la prueba del indol o de la descarboxilación de la ornitina para diferenciar las distintas enterobacterias, puede producirse una falsa identificación de *P. penneri* como *P. mirabilis*¹⁰. En estos casos se recomienda la realización de la prueba de indol para evitar este problema. No obstante, estas 2 especies difieren en el fenotipo de sensibilidad a los antibióticos β-lactámicos. *Proteus penneri* es naturalmente resistente a la amoxicilina y la cefuroxima, mientras que *P. mirabilis* puede ser sensible o resistente a la amoxicilina, pero habitualmente es sensible a la cefuroxima (con la excepción de las cepas que producen β-lactamasas de espectro extendido [BLEE])¹¹.

El género *Proteus* está ampliamente difundido en la naturaleza y forma parte de la microbiota intestinal. Se ha aislado en muestras ambientales, incluyendo tierras, abonos y aguas contaminadas, y en una gran variedad de muestras de animales. *P. myxofaciens* sólo se ha aislado en insectos. Entre todas las especies que pertenecen a este género, la más común es, sin duda, *P. mirabilis*, seguida de *P. vulgaris*^{2,4}. En la tabla 2 se indica el número de aislados obtenidos de las diferentes especies de este género en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, durante los

TABLA 2. Número de aislados de las especies del género *Proteus* y distribución por tipo de muestras en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (2003-2005)

Muestras	<i>P. mirabilis</i> (n = 1.966)	<i>P. vulgaris</i> (n = 178)	<i>P. penneri</i> (n = 12)
Clínicas			
Orina	1.258 (63,9%)	87 (48,8%)	6 (50%)
Exudado de heridas, piel y tejidos blandos	448 (22,8%)	44 (24,7%)	3 (25%)
Muestras respiratorias	97 (4,9%)	16 (9%)	0
Sangre	63 (3,2%)	8 (4,5%)	2 (16,7%)
Catéter	19 (1%)	3 (1,7%)	0
Otras	56 (2,8%)	12 (6,7%)	0
Ambientales	25 (1,3%)	8 (4,5%)	1 (8,3%)

TABLA 3. Factores de virulencia descritos en *Proteus penneri*

Factor de virulencia	Contribución a la patogenicidad
Fimbrias	Adherencia a tejidos y material protésico
Flagelos	Movilidad ascendente desde el uréter al riñón
Ureasa	Desdoblamiento de la urea Alcalinización del pH de la orina Formación de cálculos de estruvita Citotoxicidad
Proteasas	Inactivación (hidrólisis) de IgA
Desaminasas	Producción de α -cetoácidos que actúan como sideróforos
Invasividad	Penetración en células del hospedador
Hemolisinas	Adherencia e invasión celular Citotoxicidad
Polisacárido capsular	Formación de <i>biofilms</i> Nucleación de cálculos
Lipopolisacárido	Endotoxicidad. Resistencia al suero

años 2003 a 2005, así como las muestras clínicas a partir de las cuales se han recuperado.

Proteus penneri se ha aislado mayoritariamente en muestras del tracto urinario y se ha asociado con infecciones urinarias no complicadas, pielonefritis aguda y cuadros de urolitiasis. Aunque *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* se aíslan con mayor frecuencia en muestras de heces de pacientes con gastroenteritis que en individuos sin esta afección, su papel patogénico en estos casos es incierto. De entre todos los microorganismos relacionados, sólo se ha sugerido la implicación cierta de *Providencia alcalifaciens* en cuadros de diarrea. En ensayos de cultivos celulares, se ha demostrado que este microorganismo tiene capacidad de invadir las células eucariotas, así como de producir cuadros de diarrea en animales de experimentación¹². Con *P. penneri* no se han realizado estos estudios.

P. penneri también se ha relacionado con infecciones nosocomiales, sobre todo en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos o con factores de riesgo como diabetes o inmunosupresión. En estos casos se ha aislado de orina, muestras respiratorias, incluyendo secreciones de aspiraciones bronquiales y lavado broncoalveolar, muestras del sistema nervioso central, piel y tejidos blandos, heridas quirúrgicas y pacientes quemados⁴. En mu-

chas ocasiones forma parte de cultivos mixtos, sobre todo en abscesos abdominales. También se ha aislado de muestras de sangre obtenidas por punción venosa y a través de catéteres^{2,4}.

Patogenicidad

La última edición del *Manual de Microbiología Clínica* de la Sociedad Americana de Microbiología² adjudica a *P. penneri* una significación patogénica en humanos de valor 1. La categoría 2 indica patogenicidad probada en contadas ocasiones y la 3 indica una significación incierta. En la categoría 1 también se incluyen otras especies del género *Proteus*, como *P. mirabilis* y *P. vulgaris* mientras que en la categoría 3 se incluye a *Providencia heimbachae* y *Providencia rustigianii*, generalmente aisladas de heces humanas y de animales. La patogenicidad de *P. penneri* es similar a la de *P. mirabilis* y *P. vulgaris* y se asocia a la presencia de fimbrias, flagelos, proteínas específicas de membrana externa, lipopolisacárido (LPS), enzimas proteolíticas, como gelatinasa y proteasas, hemolisinas y ureasa^{7,12-14}. En la tabla 3 se indican algunos factores de patogenicidad asociados a *P. penneri* y su contribución a la virulencia. La producción de fimbrias permite a *P. penneri* persistir en el tracto urinario sin ser eliminado eficazmente por los sistemas de depuración. Sus fimbrias son algo diferentes de las que se encuentran en *P. mirabilis*. En el primero se asocian con su capacidad de adherencia a las células de los glomérulos y a las membranas tubulares del riñón, así como a materiales plásticos propios de los catéteres. Esta última propiedad también la presenta *P. stuartii*. Las fimbrias de *P. mirabilis* se asocian con su adherencia al epitelio que recubre el tracto urinario superior y con la colonización de la vejiga^{7,12}.

La producción de ureasa por parte de las especies del género *Proteus* se considera de gran importancia para su patogenicidad y se relaciona con procesos de urolitiasis infecciosa o cistitis alcalina incrustante en los que aparecen sedimentos urinarios asociados a la presencia de cálculos de estruvita. La ureasa es capaz de desdoblar eficazmente la urea presente en la orina y de producir la alcalinización de la misma por producción de hidróxido amónico. Como resultado de dicha alcalinización, el Mg^{2+} y el Ca^{2+} , que habitualmente son solubles al pH fisiológico urinario, precipitan, y como consecuencia de este proceso se producen los mencionados cálculos de estruvita ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$)¹³. La presencia de exopolisacáridos bacterianos en la orina y la capacidad de los microorganismos de crecer en biopelículas (*biofilms*) facilita los procesos de nucleación de los cálculos. Aunque este efecto se ha asociado mayoritariamente a *P. mirabilis*, también se ha observado con *P. vulgaris* y *P. penneri*. La ureasa de *P. penneri* es similar desde el punto de vista funcional a la del resto de las especies que integran el género *Proteus* pero puede diferenciarse bioquímicamente de éstas así como de las de *Morganella* y *Providencia*. En modelos *in vitro* se ha confirmado que su expresión puede inducirse por la presencia de urea, a diferencia de la de *P. mirabilis* cuya síntesis es constitutiva. La actividad ureásica en *P. penneri* es inhibida por el ácido acetohidroxámico¹³. Se ha destacado la capacidad de *P. penneri* de producir proteasas de IgA que actúan como coadyuvantes de su patogenicidad en el tracto urinario. La

TABLA 4. Perfiles diferenciales de sensibilidad y resistencia a los antibióticos β -lactámicos* en *P. mirabilis*, *P. vulgaris* y *P. penneri*

Microorganismo	Mecanismo de resistencia	Antimicrobiano									
		AMX	AMC	TIC	KZ	CXM	FOX	CTX	CAZ	FEP	IMP
<i>P. mirabilis</i>	Fenotipo salvaje	S	S	S	S	S	S	S	S	S	s
	Penicilinas (TEM-1)	R	S	r/R	S	S	S	S	S	S	s
	Penicilinas (hiperproducción TEM-1)	R	r/R	R	I/R	S	S	S	S	S	s
	Penicilinas (IRT)	R	R	s/I/R	S	S	S	S	S	S	s
	BLEE	R	S/I	R	R	r/R	S	r/R	r/R	r/R	s
<i>P. vulgaris/P. penneri</i>	CumA/HugA	R	S/I	r/R	R	R	S	S	S	S	S
	CumA/HugA + penicilinas (TEM-1)	R	S/I/r	R	R	R	S	S	S	S	S
	CumA/HugA desreprimido	R	I/R	R	R	R	S	r/R	S	s	S
	CumA/HugA + BLEE	R	I/R	R	R	R	S	R	r/R	r/R	S

*S: sensible. AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; AMX: amoxicilina (o ampicilina); CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; CXM: cefuroxima; FEP: cefepima; I: intermedio; IMP: imipenem; KZ: cefazolina; R: resistente; r: resistencia de bajo nivel; s: sensibilidad disminuida; TIC: ticarcilina.

alcalización de la orina por parte de la ureasa favorece la acción de estas proteasas. *Proteus penneri* produce al menos dos hemolisinas de codificación cromosómica que se relacionan parcialmente con las de *Escherichia coli* y *P. mirabilis* y facilitan la adherencia a los tejidos del tracto urinario. En ensayos *in vitro* se ha demostrado que la capacidad de invasión celular que demuestra *P. penneri* depende, en parte, de la producción de estas hemolisinas y de su efecto citotóxico asociado^{14,15}. *Proteus penneri* también produce sideróforos, proteínas o péptidos capaces de unir iones Fe^{+++} , esenciales para el metabolismo de las bacterias⁷.

Sensibilidad a los antimicrobianos y mecanismos de resistencia

Proteus penneri, al igual que *P. vulgaris*, es intrínsecamente resistente a la amoxicilina y a las cefalosporinas de espectro reducido, y su resistencia a la cefuroxima es característica. Este perfil se debe esencialmente a la producción de una β -lactamasa denominada HugA, similar a la β -lactamasa CumA de *P. vulgaris*. Por la resistencia que confieren a la cefuroxima, es frecuente referirse a ellas como cefuroximasas. HugA y CumA son penicilinasas cromosómicas de clase A (con serina en el centro activo), son inhibidas por el ácido clavulánico y están incluidas en el grupo 2e de la clasificación de β -lactamasas de Bush et al¹⁶. Desde el punto de vista fenotípico e hidrolítico, este grupo se encuentra cercano al de la β -lactamasa de *Klebsiella oxytoca* (β -lactamasa K1) del grupo 2be, en el que también se incluyen las BLEE. Las β -lactamasas HugA, CumA, K1 y la de *Citrobacter koseri* (CKO) tienen un perfil hidrolítico amplio que incluye a las penicilinas, la cefuroxima, la ceftriaxona y la cefotaxima, pero no a la ceftazidima, las cefamicinas (cefotixitina) y los carbapénemes.

La β -lactamasa HugA (punto isoelectrico, pI, de 8,3) de *P. penneri* tiene una homología elevada (86%) con la β -lactamasa CumA de *P. vulgaris* (pI 6,7). El gen *hugA* está sometido a una regulación postranscripcional en la que participa el gen *hugR*, de manera similar a la forma en que actúa *ampD* con *ampC* (este último responsable de la síntesis de la β -lactamasa cromosómica AmpC) en *Enterobacter cloacae*, o *cumR* con *cumA* en *P. vulgaris*¹⁶⁻¹⁸. Este hecho diferencia, desde el punto de vista fenotípico, a *P. penneri* y *P. vulgaris* de *P. mirabilis*^{19,20}.

P. mirabilis no sintetiza de manera natural β -lactamasas cromosómicas (AmpC o similares) y su fenotipo salvaje habitual se corresponde con la sensibilidad a todos los antibióticos β -lactámicos. De manera característica, y debido a una baja permeabilidad asociada a su dotación particular de porinas, esta especie pierde sensibilidad a los carbapénemes, esencialmente al imipenem (tabla 4). Asimismo, la resistencia a la amoxicilina con sensibilidad a la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico y a las cefalosporinas se debe a la presencia de penicilinasas plasmídicas, generalmente TEM-1. Por otra parte, en *P. mirabilis* la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima), al aztreonam y a la cefepima se debe a la presencia de BLEE¹¹.

En *P. penneri* el fenotipo salvaje es idéntico al de *P. vulgaris* (tabla 4) y se caracteriza por la resistencia a la amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, por la sensibilidad reducida a las acilureido y carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina), así como por la sensibilidad a la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico, cefamicinas (cefotixitina), cefalosporinas de amplio espectro (incluyendo la cefepima) y aztreonam. En *P. penneri* y *P. vulgaris* es frecuente la adquisición de penicilinasas plasmídicas, esencialmente TEM-1, TEM-2 y SHV-1. En este caso, el fenotipo de sensibilidad es prácticamente indistinguible del fenotipo salvaje, aunque una mayor producción de β -lactamasa puede hacer disminuir la eficacia del ácido clavulánico y, por tanto, elevar los valores de la CMI de su asociación con amoxicilina. También se produce una elevación del nivel de resistencia a las acilureido y carboxipenicilinas.

En *P. penneri* y *P. vulgaris*, debido a mutaciones en los genes reguladores, se ha descrito la desrepresión de la síntesis de las β -lactamasas HugA y CumA, respectivamente. Esta desrepresión confiere resistencia a la cefotaxima y a la ceftriaxona, pero no a la ceftazidima, la cefepima y el aztreonam, si bien se produce una ligera pérdida de sensibilidad a estos compuestos. Este perfil es muy similar al que confieren las BLEE de tipo CTX-M (cefotaximasas)^{11,21}. Esta superposición fenotípica es clara en la prueba de doble difusión con discos para la detección de BLEE que hace indistinguibles a ambos fenotipos. La resistencia de *P. penneri* a la cefotaxima o a la ceftriaxona revierte con el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam¹¹.

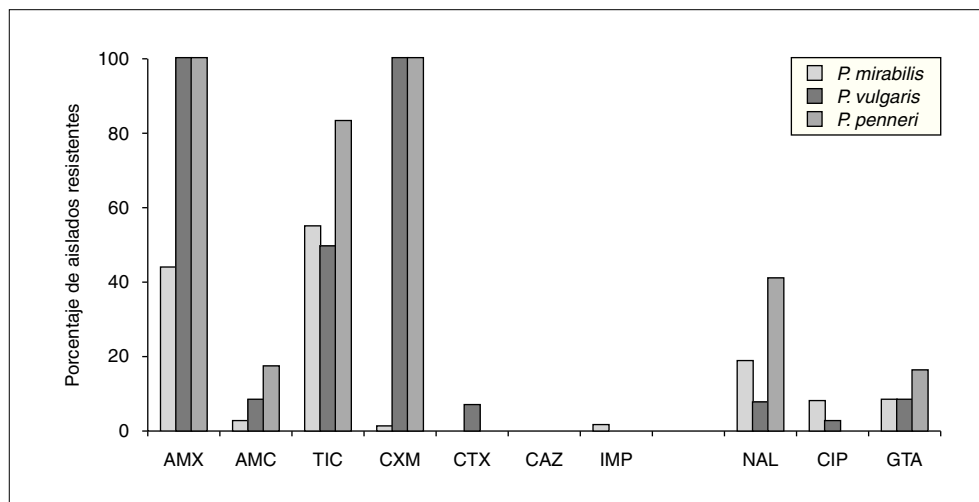


Figura 1. Porcentaje de aislados del género *Proteus* (*P. mirabilis*, n = 1.343; *P. vulgaris*, n = 129; *P. penneri*, n = 7) resistentes a diferentes antimicrobianos (AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TIC: ticarcilina; CXM: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; IMP: imipenem; NAL: ácido nalidíxico; CIP: ciprofloxacino; GTA: gentamicina), obtenidos en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, durante los años 2003 y 2005.

La frecuencia de cepas de *P. penneri* con desrepresión es baja, por lo que ante un aislamiento con sensibilidad disminuida a la cefotaxima se debe excluir la presencia de BLEE. La desrepresión *in vitro* de las β -lactamasas de *P. penneri* es fácil de obtener. No obstante, su observación *in vivo* es ocasional, aunque es de resaltar que se han descrito casos producidos durante el tratamiento con ceftriaxona²². Por ello, debe desaconsejarse el tratamiento de las infecciones graves por *P. penneri* con cefotaxima o ceftriaxona, y la ceftazidima es una mejor opción terapéutica, al menos desde un punto de vista teórico. Por el momento, no se ha descrito la presencia de BLEE en *P. penneri* aunque su hipotético perfil de sensibilidad añadiría la corresponsencia a la ceftazidima y a la cefepima, sobre todo en los casos de BLEE de tipo TEM y SHV.

El fenómeno de la inducción también se ha descrito en *P. penneri*. La ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas de espectro reducido se comportan como inductores débiles frente a la β -lactamasa Huga y son compuestos inactivos, tanto sobre cepas con expresión inducible como con expresión desreprimida de estas enzimas. Las ureido y carboxipenicilinas, la cefotaxima y la ceftriaxona actúan como inductores fuertes y son activas sobre cepas inducidas pero no sobre los mutantes desreprimidos. Al contrario que en *E. cloacae* y *Citrobacter freundii*, los mutantes desreprimidos de *P. penneri* permanecen sensibles a la ceftazidima, el aztreonam (aunque se produce un ligero aumento de los valores de la CMI) y la cefoxitina^{11,22}.

P. penneri, como el resto de los integrantes del género *Proteus*, es resistente a la colistina y a las tetraciclinas. La resistencia a la colistina está relacionada con la estructura del LPS de las especies de *Proteus*, ya que poseen gran cantidad de grupos 4-amino-L-arabinosa, que reducen su afinidad por los antibióticos polipeptídicos. Con ello, se impide el desplazamiento de los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} del LPS, la desorganización de las membranas externa e interna de la bacteria y la muerte bacteriana. Otros géneros de enterobacterias con resistencia a la colistina son *Providencia*, *Morganella*, *Serratia* y *Cedecea*.

El género *Proteus* tiene resistencia natural a las tetraciclinas. Se han caracterizado diversos mecanismos causantes de la resistencia. Uno de ellos es la bomba TetJ, que participa en mecanismos de expulsión^{23,24}. El gen aso-

ciado es cromosómico y su expresión es inducida por la presencia de tetraciclinas, aunque también se han descrito mecanismos de expulsión de expresión constitutiva. Asimismo, se ha detectado resistencia transferible asociada a plásmidos. El sistema de transporte AcrAB también se asocia a la resistencia intrínseca de algunas especies del género *Proteus* a las tetraciclinas y a la pérdida de sensibilidad frente a las glicilciclinas (tigeciclina)²⁴.

P. penneri es resistente al cloranfenicol, aunque pueden existir discrepancias en los resultados de sensibilidad según el método utilizado para su estudio. Con un disco de 30 μg suele producir halos de inhibición menores de 14 mm. En algunos casos se ha demostrado que esta resistencia es plasmídica, al igual que la resistencia a las sulfonamidas^{19,20}.

La resistencia a los aminoglucósidos en *P. penneri* no difiere de la encontrada en *P. mirabilis* y se debe, mayoritariamente, a la presencia de enzimas modificantes de estos compuestos. De modo similar a lo que ocurre con otros patógenos urinarios, la resistencia a las quinolonas en esta especie está incrementándose, aunque no alcanza cifras tan alarmantes como en *E. coli*. El mecanismo de resistencia es debido a mutaciones simples o dobles en los genes que codifican las subunidades GyrA y ParC de las topoisomerasas. Al contrario de lo que sucede habitualmente en *E. coli*, existen trabajos que demuestran un alto número de aislamientos con mutaciones simples y dobles en *gyrB* y que confieren resistencia a las quinolonas²⁵. En la figura 1 se indica el porcentaje comparativo de aislamientos de *P. mirabilis*, *P. vulgaris* y *P. penneri* resistentes a diversos antimicrobianos obtenidos en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, durante los años 2003 a 2005.

Por último, los organismos integrantes del género *Proteus* deben considerarse resistentes a la nitrofurantoína, con independencia del valor de la CMI obtenido en las pruebas de sensibilidad. La producción de ureasa por estos microorganismos provoca la alcalinización de la orina y a pH alcalino la nitrofurantoína pierde actividad antibacteriana.

Bibliografía

- Hickman FW, Steigerwalt AG, Farmer JJ III, Brenner DJ. Identification of *Proteus penneri* sp. nov., formerly known as *Proteus vulgaris* indole negative or as *Proteus vulgaris* biogroup 1. J Clin Microbiol. 1982;15:1097-102.
- Abbott SL. *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas*, and other *Enterobacteriaceae*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2003. p. 684-700.
- Janda JM, Abbott SL, Khashe S, Probert W. Biochemical identification and characterization of DNA groups within the *Proteus vulgaris* complex. J Clin Microbiol. 2001;39:1231-4.
- O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia* and *Morganella*. Clin Microbiol Rev. 2000;13:534-46.
- O'Hara CM, Brenner FW, Steigerwalt AG, Hill BC, Holmes B, Grimsrud PAD, et al. Classification of *Proteus vulgaris* biogroup 3 with recognition of *Proteus hauseri* sp. nov., genomospecies 4, 5 and 6. Int J Syst Evol Microbiol. 2000;50:1869-75.
- Kwil I, Dziadek J, Babicka D, Cierniewska-Cieslak A, Rozalski A. Use of randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis for identification of *Proteus penneri*. Adv Exp Med Biol. 2000;485:321-4.
- Szabo D, Paterson DL. *Proteus* species. En: Yu VL, Weber R, Raoult D, editors. Antimicrobial therapy and vaccines. Volume I. Microbes. Maryland: Apple Trees Productions; 2002. p. 537-44.
- Schneider R, Lockatell CV, Johnson D, Belas R. Detection and mutation of a *luxS*-encoded autoinducer in *Proteus mirabilis*. Microbiology. 2002;148:773-82.
- Fallon D, Andrews N, Frodsham D, Gee B, Howe S, Iliffe A, et al. A comparison of the performance of cystine lactose electrolyte deficient (CLED) agar with Oxoid chromogenic urinary tract infection (CUTI) medium for the isolation and presumptive identification of organisms from urine. J Clin Pathol. 2002;55:524-9.
- O'Hara CM. Evaluation of the Phoenix 100 ID/AST System and NID Panel for identification of *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, and commonly isolated nonenteric Gram-negative bacilli. J Clin Microbiol. 2006;44:928-33.
- Rodríguez C, Radice M, Perazzi B, Castro S, Juárez J, Santini P, et al. Resistencia enzimática a betalactámicos en el género *Proteus* y evaluación de los fenotipos y genotipos de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *Proteus mirabilis*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:122-6.
- Rozalski A, Sidorczyk Z, Kotelko K. Potential virulence factors of *Proteus* bacilli. Microbiol Mol Biol Rev. 1997;61:65-89.
- Mobley HL, Jones BD, Penner JL. Urease activity of *Proteus penneri*. J Clin Microbiol. 1987;25:2302-5.
- Serwecinska L, Pytlos M, Lukomski S, Jaworski A, Rozalski A. The simultaneous production of both Hly- and Hpm-like hemolysins is characteristic of the *Proteus penneri* species. J Basic Microbiol. 1997;37:361-70.
- Costas M, Holmes B, Frith KA, Idle C, Hawkey PM. Identification and typing of *Proteus penneri* and *Proteus vulgaris* biogroups 2 and 3, from clinical sources, by computerized analysis of electrophoretic protein patterns. J Appl Bacteriol. 1993;75:489-98.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:1211-33.
- Datz M, Joris B, Azab EA, Galleni M, Van Beeumen J, Frère JM, et al. A common system controls the induction of very different genes. The class-A beta-lactamase of *Proteus vulgaris* and the enterobacterial class-C beta-lactamase. Eur J Biochem. 1994;226:149-57.
- Péduzzi J, Reynaud A, Baron P, Barthélémy M, Labia R. Chromosomally encoded cephalosporin-hydrolyzing beta-lactamase of *Proteus vulgaris* RO104 belongs to Ambler's class A. Biochim Biophys Acta. 1994;1207:31-9.
- Lukomski S, Pytlos M, Serwecinska L, Sidorczyk Z, Jaworski A. Analysis of antibiotic resistance determinants in *Proteus penneri*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993;12:467-9.
- Stock I. Natural antibiotic susceptibility of *Proteus* spp., with special reference to *P. mirabilis* and *P. penneri* strains. J Chemother. 2003;15:12-26.
- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1-14.
- Liassine N, Madec S, Ninet B, Metral C, Fouchereau-Peron M, Labia R, et al. Postneurosurgical meningitis due to *Proteus penneri* with selection of a ceftriaxone-resistant isolate: analysis of chromosomal class A beta-lactamase HugA and its LysR-type regulatory protein HugR. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:216-9.
- Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. FEMS Microbiol Lett. 2005;245:195-203.
- Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. Drug Resist Updat. 2002;5:119-25.
- Weigel LM, Anderson GJ, Tenover FC. DNA gyrase and topoisomerase IV mutations associated with fluoroquinolone resistance in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:2582-7.