

Editorial

Betalactamasas de espectro extendido: ¿son hoy un serio problema en España?

J.L. Muñoz Bellido

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca

Hace unos 20 años se empezaron a describir en Alemania y Francia las primeras betalactamasas que se conocerían después como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (1, 2). Fenotípicamente, el rasgo que más llamaba la atención era que se trataba de enzimas que combinaban la posibilidad de transmisión plasmídica, similar a la de las betalactamasas plasmídicas clásicas, con una considerable capacidad para hidrolizar cefalosporinas de tercera generación.

El número de BLEE descritas ha aumentado de forma exponencial desde los primeros hallazgos. En el momento actual se han hallado más de 130 BLEE de tipo TEM, y en torno a 60 SHV, dentro de la clase A de Ambler, y más de 20 de tipo OXA dentro de la clase D (3). A ellas hay que añadir el grupo de las betalactamasas plasmídicas tipo Amp-C, entre las que destaca el grupo CTX-M, de las cuales se han descrito aproximadamente 40 (3, 4).

La evolución también ha sido considerable en cuanto al número de microorganismos en que se pueden encontrar BLEE. Las de tipo TEM y SHV se han venido hallando fundamentalmente en *Escherichia coli* y en *Klebsiella*, mientras que las de tipo OXA se detectaban sobre todo en *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, unas y otras han ido apareciendo en un número creciente de especies, sobre todo en enterobacterias, aunque también en otros gramnegativos.

Hoy son pocos los géneros de enterobacterias de interés clínico en que no se haya descrito su presencia, aunque sea de forma ocasional (5).

Esta diversificación también ha tenido lugar desde el punto de vista del origen de las enzimas. En las BLEE de tipo TEM, SHV y OXA, las mutaciones causantes de su comportamiento modifican su espectro de hidrólisis, manteniendo su forma de transmisión. Sin embargo, las betalactamasas plasmídicas de tipo AmpC (CTX-M fundamentalmente) son enzimas que no muestran un grado significativo de homología con las TEM, y sí en cambio con las cefalosporinas de algunos gramnegativos, consideradas clásicamente como cromosómicas, tal como acontece en *Citrobacter diversus*, *Klebsiella oxytoca* o *Proteus vulgaris*. Se trata de enzimas que, a través de su inclusión en integrones y de ellos en plásmidos, han pasado a ser transmitidas de manera horizontal (4). Son, por tanto, enzimas con actividad fundamentalmente cefalosporinasa ya en su origen; el perfil de hidrólisis se mantiene, y es el mecanismo de transmisión lo que se modifica.

En su aspecto epidemiológico, la emergencia de estas betalactamasas causó inicialmente una considerable alarma. La aparición de enzimas derivadas de TEM y SHV clásicas, y por lo tanto con posible capacidad de difusión horizontal, similar a la demostrada por éstas, y con capacidad para

conferir resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, era un peligro considerable para la utilidad terapéutica de estas cefalosporinas. Afortunadamente, los malos presagios se cumplieron sólo en una pequeña parte. Aunque la descripción de cepas productoras de BLEE se fue incrementando, esta progresión se produjo de forma muy paulatina, restringida en gran medida a brotes nosocomiales, circunscritos a áreas específicas y a grupos reducidos de pacientes. No obstante, las cifras con respecto a algunos microorganismos y áreas comienzan a ser preocupantes. Así, mientras en 1990-1991 la prevalencia global de cepas productoras de BLEE en el Reino Unido era del 1% (6), un estudio (7) publicado en 1996 sobre aislamientos de *Klebsiella* en UCI de 35 centros de diez países europeos desvela que más del 20% de estos aislamientos eran productores de BLEE (7).

En España, la aparición de este tipo de resistencia ha sido aparentemente tardía y se han realizado pocos estudios, suficientemente amplios, como para permitir hacerse una idea global de la evolución de la prevalencia de BLEE entre nosotros. En un estudio (8) sobre aislamientos de 1994-1996 en Barcelona, la prevalencia de cepas productoras de BLEE era tan sólo del 0,14% en *E. coli* y del 0,17% en *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo, en el año 2000 la prevalencia era superior. En el que es probablemente el único estudio multicéntrico amplio realizado en España hasta el momento (9), se aislaba *E. coli* productor de BLEE en 33 de 40 centros participantes, con una prevalencia del 0% al 2,4%. La presencia de *K. pneumoniae* productoras de BLEE era menor (17 centros), con una prevalencia más variable (0% a 16,7%).

En el momento actual, la situación parece que tiende a modificarse en dos aspectos importantes: el tipo de enzimas prevalentes y su distribución. Ya desde hace años, las BLEE del grupo CTX-M se tenían por prevalentes en algunas áreas como zonas de Asia o Iberoamérica; sin embargo, en los últimos años su prevalencia tiende a aumentar en todo el mundo. Así, en países con una prevalencia baja de BLEE, como Canadá (0,3%), las CTX-M suponen un 23%, cifra inferior a las del grupo SHV, pero muy superior a las derivadas de TEM (10), y esta tendencia se observa también en Estados Unidos (11).

Dentro de Europa es llamativa la evolución en países como Inglaterra, donde en cepas de 1990-1991 no se encontraban CTX-M (12), se describió la primera CTX en un aislamiento del año 2000 (13) y, en el momento actual, se detectan BLEE en el 1,9% de los aislamientos de enterobacterias en heces de población no seleccionada y en torno al 80% de estas cepas alberga una CTX-M (12). Un dato que se empieza a observar también en estos estudios es la

tendencia al alza del número de cepas que albergan varias BLEE combinadas, circunstancia que hasta ahora era una rareza.

Una excepción a este respecto parece ser Francia, donde con una prevalencia de BLEE del 0,8% en enterobacterias, no muy diferente de lo que se observa en otros países europeos, más del 90% de las BLEE continúa siendo de tipo TEM y la prevalencia de CTX es muy baja (14).

Un segundo dato importante es que este incremento del grupo de las cefotaximasas se está asociando a una clara difusión al medio extrahospitalario. Todavía en 2002 se asociaba la presencia de enzimas plasmídicas de tipo Amp-C con estancias prolongadas en el hospital, sobre todo en UCI, unidades de trasplantes y oncología, y tratamientos prolongados con cefalosporinas o carbapenemas (15).

Por otra parte, en Inglaterra, en este momento, el aumento de CTX se asocia, en un 24% de los aislamientos, a un origen extrahospitalario (12). Del mismo modo, datos españoles del GEIH-BLEE Project 2002 (9) muestran que las BLEE en *Klebsiella* siguen teniendo vinculación con el medio hospitalario en más del 90% de los casos, pero el 51% de *E. coli* productoras de BLEE son de origen comunitario.

Los datos españoles más recientes corresponden a un estudio local realizado en Sevilla (16), que confirma cómo la prevalencia de estas cepas está adquiriendo mayor importancia en el ámbito extrahospitalario, así como que en España parecen prevalecer las enzimas del grupo CTX (64%), con una frecuencia sensiblemente superior a las de los grupos TEM (18%) y SHV (18%).

El conocimiento de la situación epidemiológica de las BLEE en España requiere estudios amplios y multicéntricos, que incluyan también aislamientos extrahospitalarios. Los datos disponibles, tanto de España como de otros países europeos, sugieren dos tendencias claras: por una parte, un rápido incremento de las enzimas del grupo CTX-M frente a las de origen TEM y SHV que predominaron inicialmente, y por otra parte una prevalencia creciente en el medio extrahospitalario. Esta situación del medio extrahospitalario se asocia preferentemente a infecciones urinarias, pero puede encontrarse también en infecciones más graves. Por otra parte, datos de algunos estudios (16) sugieren una vinculación estadísticamente significativa entre la presencia de BLEE y el uso previo de fluoroquinolonas; hecho preocupante si se tiene en cuenta que la disponibilidad de antimicrobianos orales para el tratamiento de estos cuadros en el ámbito extrahospitalario no es muy amplia.

Hay que seguir estrechamente la evolución temporal específica de las BLEE, con el fin de comprobar si el incremento de las enzimas del grupo CTX-M será a expensas de

desplazar a los otros grupos, o si su irrupción supondrá un aumento en la prevalencia global de éstas. Probablemente, ello va a estar muy relacionado con el uso de antimicrobianos. Es evidente que la utilización de cefalosporinas, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad, tendrá una repercusión decisiva en esta evolución; no obstante, la posibilidad de que el uso de fluoroquinolonas también potencie la selección de estas cepas supone un problema adicional con una doble vertiente. De ser cierta la asociación entre el consumo de fluoroquinolonas y la mayor prevalencia de BLEE, el amplio uso extrahospitalario de estos compuestos en España les podría convertir en un factor selectivo muy potente. Sin embargo, la restricción de su uso nos privaría de uno de los recursos más usados y versátiles en el tratamiento de diversas infecciones de la comunidad, y cambiaría el uso terapéutico en el hospital hacia una mayor utilización de carbapenemas, lo que podría llevar consigo el riesgo de emergencia de cepas resistentes a estos antimicrobianos, que por el momento es mínima.

Correspondencia: Dr. Juan Luis Muñoz Bellido, Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, P^o San Vicente s/n, 37007 Salamanca. Tfno: 923 26 48 25. Fax: 923 26 22 61. E-mail: jlmubel@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

- Shah, P.M., Stille, W. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains more susceptible to ceftazidime than to 3rd generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 597-601.
- Brun-Buisson, C., Legrand, P., Philippon, A., Montravers, F., Ansquer, M., Duval, J. *Transferable enzymatic resistance to 3rd generation cephalosporins during a nosocomial outbreak of multiresistant Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987; ii: 302-306.
- <http://www.lahey.org/studies/webt.htm>
- Bonnet, R. *Growing group of extended-spectrum β -lactamases: The CTX-M enzymes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
- Bradford, P.A. *Extended spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat*. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-951.
- Piddock, L.J., Walters, R.N., Jin, Y.F., Turner, H.L., Gascoyne-Binzi, D.M., Hawkey, P.M. *Prevalence and mechanism of resistance to "third-generation" cephalosporins in clinically relevant isolates of Enterobacteriaceae from 43 hospitals in the UK, 1990-1991*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 177-187.
- Livermore, D.M., Yuan, M. *Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 409-424.
- Sabaté, M., Miró, E., Navarro, F. y cols. *β -lactamases involved in resistance to broad-spectrum cephalosporins in Escherichia coli and Klebsiella spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996, in Barcelona (Spain)*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 989-997.
- Hernández, J.R., Pascual, A., Cantón, R., Martínez-Martínez, L., Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 69-71.
- Mulvey, M.R., Bryce, E., Boyd, D. y cols., Canadian Hospital Epidemiology Committee, Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Health Canada. *Ambler class A extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in Canadian hospitals*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1204-1214.
- Álvarez, M., Tran, J.H., Chow, N., Jacoby, G.A. *Epidemiology of conjugative plasmid-mediated ampC β -lactamases in the United States*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 533-537.
- Woodford, N., Ward, M.E., Kaufmann, M.E. y cols. *Community and hospital spread of Escherichia coli producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in the UK*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 735-743.
- Alobwede, F., M'Zali, H., Livermore, D.M., Heritage, J., Todd, N., Hawkey, P.M. *CTX-M extended-spectrum β -lactamase arrives in the UK*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 470-471.
- De Champs, C., Chanal, C., Sirot, D. y cols. *Frequency and diversity of class A extended-spectrum β -lactamases in hospitals of the Auvergne, France: A 2 year prospective study*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 634-639.
- Philippon, A., Arlet, G., Jacoby, G.A. *Plasmid-determined Amp-C type β -lactamases*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1-11.
- Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L. y cols. *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in non hospitalized patients*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-1094.