

Editorial

Betalactamasas de espectro extendido en aumento

M. Gobernado

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

Las betalactamasas de espectro extendido están siendo en los últimos tiempos una preocupación especial en España; no hace más de seis meses ya fue motivo de otro editorial en esta misma revista (1). Ahora, el tema, con un enfoque diferente, vuelve a merecer la atención.

Mutaciones en los genes de las betalactamasas tradicionales, TEM-1, TEM-2 y SHV-1, dieron lugar a las llamadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Su aparición ha estado asociada a la introducción y uso masivo de las cefalosporinas de amplio espectro y el aztreonam. A la primera de estas betalactamasas, descubierta en Alemania en 1984, se la denominó TEM-3 por ser una variante de la TEM-2 (2). Posteriormente se han descrito muchas mutantes de TEM-1 y TEM-2 (TEM-3 a TEM-139), y de SHV-1 (SHV-2 a SHAV63), y se han detectado otras BLEE no derivadas de TEM ni SHV, diseminadas por muchas partes del mundo.

En la actualidad constituyen un problema terapéutico y epidemiológico, en el caso de las infecciones causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y, en algún caso, por *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*, ya que las bacterias productoras de este tipo de betalactamasas son resistentes a la penicilina, la ampicilina, las cefamecinas, las cefalosporinas de cualquier generación y el aztreonam, y un 30% a 60% de ellas también a los betalactámicos asociados

a inhibidores de betalactamasas; además, un porcentaje alto, por corresponsencia, son también resistentes a las quinolonas, los aminoglucósidos, las tetraciclinas y el cotrimoxazol. De manera que estamos ante bacterias multirresistentes, muchas sólo sensibles a los carbapenémicos, que no son hidrolizados por las BLEE, fácilmente transmisibles por plásmidos, y difíciles de tratar y controlar.

Desde un punto de vista epidemiológico su principal reservorio es el tracto digestivo, y su transmisión es fácil a partir de las manos de las personas. Se han extendido por todo el mundo y muchas veces generan brotes epidémicos, constituyendo una amenaza para la evolución favorable de las infecciones, tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad social (3-9).

Su prevalencia ha ido aumentando a lo largo de los últimos años. Se detectan más en las bacterias aisladas de enfermos a los que se ha administrado antibióticos durante largos periodos de tiempo, con estancia en unidades de cuidados intensivos, ingresados en servicios de neonatología, sometidos a cirugía y ventilación mecánica, con hospitalización prolongada, afectos de enfermedades graves, que hayan recibido previamente cefalosporinas o quinolonas, con instrumentación o cateterización invasora, etc.; es decir, en sujetos con enfermedades de base y factores de riesgo, con algún grado de inmunodepresión, que son vulnerables a la

infección y, por lo tanto, reciben antibióticos de amplio espectro, sobre todo cefalosporinas y fluoroquinolonas, y que por otro lado están durante largos periodos de tiempo en áreas donde las bacterias productoras de BLEE están presentes (10-12).

Se encuentran causando infecciones urinarias, quirúrgicas, neumonía, meningitis y otras, o como bacterias colonizadoras, pero con el mismo riesgo de transmisión.

En España las BLEE eran raras hasta el año 1996 (13), pero han ido aumentando, según se desprende de publicaciones sucesivas, hasta alcanzar en algún hospital cifras de hasta un 16,7% en aislamientos de *K. pneumoniae* (14-16).

Un brote epidémico en nuestro país, ya clásico, que tuvo lugar en el año 1993, fue el causado por una cepa de *K. pneumoniae* productora de dos tipos de BLEE, que afectó a 145 enfermos, más de la mitad ingresados en una unidad de cuidados intensivos, y que tardó tres años en erradicarse con las adecuadas medidas de tratamiento y prevención (17-19).

Ahora, en más del 90% de los hospitales españoles se detectan este tipo de enzimas. Por comunidades, las áreas con mayor prevalencia son Madrid, Cataluña, Valencia y Andalucía, del 7% al 13%; Galicia, País Vasco y Navarra con el 5% a 6%; seguidas de Castilla-León, Castilla-La Mancha y Murcia con el 3% a 4%, y en menor proporción el resto de las comunidades, con un 0,5% a 2%.

En los últimos años se está complicando la situación, ya que también se están detectando en bacterias de infecciones adquiridas en la comunidad social, sobre todo en cepas de *E. coli* procedentes de muestras de orina y en heces de portadores sanos, hasta el 7,5%, así como en infecciones por *K. pneumoniae*, con lo cual cabe suponer que la extensión de las BLEE es generalizada (15, 20, 21).

En la infección intraabdominal que llega al hospital, en un estudio llevado a cabo en 13 hospitales españoles, durante el año 2003, con 840 enfermos con este tipo de infecciones, se aislaron en las muestras abdominales 981 enterobacterias, de las cuales el 6% eran productoras de BLEE, el 25% de origen comunitario; de ellas, el 61% eran *E. coli*, el 20% *K. pneumoniae* y el 8% *Enterobacter* spp. La actividad de diferentes antibióticos frente a estas cepas productoras de BLEE fue la siguiente: ertapenem 96,7%, imipenem 98,4%, meropenem 98,4%, amikacina 95,1%, cefoxitina 62,1%, piperacilina-tazobactam 65,6%, levofloxacino 65,6%, y cefotaxima, ceftriaxona y cefepima, lógicamente, 0% (22).

Las infecciones causadas por estas bacterias suelen tratarse inicialmente de manera empírica, por lo que la administración del antibiótico idóneo se demora, lo cual conduce a una peor evolución, más días de hospitalización y mayor coste (23, 24). Por otra parte, su detección en el

laboratorio no es fácil si no se piensa en ellas y se dispone de los procedimientos adecuados.

Teniendo en cuenta la múltiple resistencia antibiótica de las bacterias productoras de BLEE, siempre que se sospeche su presencia o esté documentada, los antibióticos de elección son los carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem), resistentes intrínsecamente a estas BLEE debido a su grupo químico 6-hidroxi-etil en posición *trans*, y su uso se asocia generalmente a éxito terapéutico. El tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, que *in vitro* parecen activas, se acompaña de una tasa variable de fracaso dependiendo de la concentración mínima del antibiótico necesaria para inhibir al patógeno causante, con importantes discrepancias en la relación *in vivo/in vitro* (25, 26).

En un documento de consenso publicado recientemente, elaborado por cinco sociedades científicas españolas, sobre el tratamiento de la infección intraabdominal, debido a que la etiología suele ser mixta (bacterias aerobias y anaerobias) y teniendo en cuenta la existencia entre nosotros de bacterias productoras de BLEE, además de otros antibióticos se incluyen los carbapenémicos como una de las buenas opciones para el tratamiento antibiótico en todo tipo de estas infecciones: ertapenem en la infección adquirida en la comunidad, leve o moderada, en enfermos con o sin factores de riesgo asociados, e imipenem o meropenem en la infección comunitaria grave o nosocomial en enfermos inmunodeprimidos o que hayan recibido terapia antibiótica previa, y estos dos últimos carbapenémicos también en la llamada peritonitis terciaria, asociados a glucopéptidos o linezolid, con o sin fluconazol (27).

La necesidad del seguimiento de las bacterias productoras de BLEE está basada en varias razones principales:

- Potencial transmisión de cepas con resistencia antibiótica múltiple.
- Aparición de brotes de infección nosocomial con alta morbilidad y mortalidad.
- Son causa de un uso excesivo de antibióticos de amplio espectro.
- El control de las resistencias limita los brotes epidémicos.

En los hospitales e instituciones con endemia de cepas bacterianas productoras de BLEE, las principales medidas para reducir su presencia son la limitación del uso de cefalosporinas, especialmente de tercera generación, y de fluoroquinolonas, junto con medidas universales de control para evitar la transmisión de unas personas a otras.

Son necesarias varias actuaciones para tratar de resolver la amenaza de las BLEE, tales como determinar la amplitud del problema, investigar la tendencia de las cepas re-

sistentes y su distribución geográfica, establecer la asociación con brotes epidémicos, la detección adecuada de las resistencias en el laboratorio, la prevención habitual de las infecciones nosocomiales, concienciar a los médicos acerca del problema, la prescripción adecuada de los antibióticos en general (tipo, vía, dosis, intervalo de administración), especialmente en las unidades críticas y de larga estancia, consultar guías orientadoras y consensos de tratamiento, el seguimiento de una política de antibióticos (formularios del hospital, rotaciones, terapia combinada, terapia secuencial, etc.), tratamientos específicos por área y, en general, educación sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz-Bellido, J.L. *Betalactamasas de espectro extendido: ¿son hoy un serio problema en España?* Rev Esp Quimioterap 2004; 14: 314-316.
- Brun-Buisson, C., Legrand, P., Philippon, A., Montravers, F., Ansquer, M., Duval, J. *Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant Klebsiella pneumoniae.* Lancet 1987; ii: 302-306.
- Fernández-Rodríguez, A., Reguera, J.A., Pérez-Díaz, J.C., Picazo, J.J., Baquero, F. *Primera epidemia española de resistencia plasmídica a cefalosporinas de tercera generación: Implicación de SHV-2.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; 10: 456-461.
- Philippon, A., Arlet, G., Lagrange, P.H. *Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: S17-S29.
- Asensio, A., Oliver, A., González-Diego, P. y cols. *Outbreak of a multiresistant Klebsiella pneumoniae strain in an intensive care unit: Antibiotic use as risk factor for colonization and infection.* Clin Infect Dis 2000; 30: 55-60.
- Babini, G.S., Livermore, D.M. *Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998.* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 183-189.
- Gniadkouski, M. *Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms.* Clin Microbiol Infect 2001; 7: 597-608.
- Winokur, P.L., Cantón, R., Casellas, J.M., Legakis, N. *Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region.* Clin Infect Dis 2001; 32: S94-103.
- Coque, T.M., Oliver, A., Pérez-Díaz, J.C., Baquero, F., Cantón, R. *Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple Klebsiella pneumoniae clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000).* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 500-510.
- Ayyagari, A., Bhargava, A. *Beta-lactamases and their clinical significance (a mini review).* Hospital Today 2001; 6: 1-6.
- Bermejo, J., Lesnaberes, P., Arnesi, N. y cols. *Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a Klebsiella pneumoniae resistentes a ceftazidima.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 72-76.
- Pujol, M., Peña, C. *El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 69-71.
- Sabaté, M., Miró, E., Navarro, F. y cols. *Beta-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.
- Miró, E., del Cuerdo, M., Navarro, F., Sabaté, M., Mirelis, B., Prats, G. *Emergence of clinical isolates of Escherichia coli with decreased susceptibility to ceftazidime and synergic effect with co-amoxycylav due to SHV-1 hyperproduction.* J Antimicrob Chemother 1998; 42: 535-538.
- Mirelis, B., Navarro, F., Miró, E., Mensa, R.J., Coll, P., Prats, G. *Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase.* Emerg Infect Dis 2003; 8: 1024-1025.
- Hernández, J.R., Pascual, A., Cantón, R., Martínez-Martínez, L. y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000).* Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 77-82.
- Peña, C., Pujol, M., Ardanuy, C. y cols. *Clinical and molecular epidemiology of a large outbreak due to extended-spectrum betalactamases producing Klebsiella pneumoniae. Impact of third-generation cephalosporins restriction in its control.* 36th ICCAC, New Orleans, Louisiana, USA, 1996.
- Peña, C., Pujol, M., Ardanuy, C. y cols. *Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 53-58.
- Peña, C., Pujol, M., Ardanuy, C. y cols. *An outbreak of hospital-acquired Klebsiella pneumoniae bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase.* J Hosp Infect 2001; 47: 53-59.
- 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 nonhospitalized patients.* J Clin Microbiol 2004; 42: 1089-1094.
- Prats, G., Mirelis, B., Miró, E. y cols. *Cephalosporin-resistant Escherichia coli among summer camp attendees with salmonellosis.* Emerg Infect Dis 2003; 9: 1273-1280.
- Sanz-Rodríguez, C., Baquero, F., Cercenado, E. y cols. *Patrones de sensibilidad antimicrobiana de Enterobacteriaceae inducibles y productoras de BLEE causantes de infección intraabdominal en España: Resultados del estudio SMART 2003.* Rev Esp Quimioterap 2005; 18 (Supl. 1): 135.
- Lautenbach, E., Patel, J.B., Bilker, W.B., Edelstein, P.H., Fishman, N.O. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes.* Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-1171.
- Burges, D.S., Hall, R.G., Lewis, J.S., Jorgensen, J.H., Patterson, J.E. *Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2 years period.* Pharmacotherapy 2003; 23: 1232-1237.
- Paterson, D.L., Mulazimoglu, L., Casellas, J.M. y cols. *Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in Klebsiella pneumoniae isolates causing bacteremia.* Clin Infect Dis 2000; 30: 473-478.
- Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gottberg, A. y cols. *Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory.* J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-2212.
- Tellado, J.M., Sitjes-Serra, A., Barcenilla, F. y cols. *Pautas de tratamiento antibiótico empírico en las infecciones intraabdominales.* Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 179-186.