

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación



A. García-Tello<sup>a,\*</sup>, H. Gimbernat<sup>a</sup>, C. Redondo<sup>a</sup>, D.M. Arana<sup>b</sup>, J. Cacho<sup>b</sup> y J.C. Angulo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario de Getafe, Departamento Clínico, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Departamento Clínico, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Recibido el 9 de mayo de 2014; aceptado el 21 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 28 de junio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Betalactamasas de espectro extendido;  
Infección del tracto urinario;  
Resistencia antibiótica;  
Carbapenémicos

### Resumen

**Contexto:** Las betalactamasas son enzimas bacterianas que protegen a los microorganismos de los efectos letales de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Su producción es el mecanismo más importante de resistencia a estos antibióticos, especialmente en bacterias gramnegativas.

**Objetivo:** Revisar la magnitud del problema de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el ámbito urológico y presentar las pautas de actuación fundamentales al respecto, los principales factores de riesgo y las estrategias de prevención.

**Adquisición de evidencia:** Se lleva a cabo una estrategia de búsqueda estructurada tipo paciente, problema, intervención, comparación y resultado en PubMed-Medline identificando los estudios más relevantes relacionados con el manejo de pacientes con infección urinaria por microorganismos productores de BLEE. Se presenta también análisis de la casuística de nuestro centro en esta misma problemática.

**Síntesis de evidencia:** Las BLEE se encuentran en enterobacterias, fundamentalmente *Klebsiella* sp. y *Escherichia coli* y se caracterizan por tener capacidad hidrolítica frente a los antibióticos betalactámicos, lo que implica resistencia frente a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. También se asocian a resistencia a otros antibióticos. Existe alto riesgo de infección o colonización por productores de BLEE en pacientes con estancia hospitalaria prolongada o que han precisado dispositivos invasivos. El uso previo de antibióticos y la estancia en residencia de cuidados son también elementos de riesgo. Los programas de prevención deben centrarse en evitar la infección nosocomial. Resulta fundamental implantar una política restrictiva en el uso de antibióticos. La terapia de elección en infecciones graves se centra en carbapenémicos, aunque debe evitarse su uso indiscriminado. En la infección de tracto urinario bajo no complicada fosfomicina y nitrofurantoína son las mejores alternativas terapéuticas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anagtello@yahoo.es](mailto:anagtello@yahoo.es) (A. García-Tello).

**KEYWORDS**

Extended-spectrum  
beta-lactamases;  
Urinary tract  
infection;  
Antibiotic resistance;  
Carbapenems

**Conclusión:** Las cepas productoras de BLEE constituyen un verdadero problema de salud a nivel mundial. Las estrategias de prevención deben centrarse en la infección nosocomial, pero no debe olvidarse que cada vez es más frecuente la aparición de estos patógenos en infecciones comunitarias. Las decisiones terapéuticas deben basarse en el conocimiento de la distribución local de los microorganismos y sus patrones de resistencia.

© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Extended-spectrum beta-lactamases in urinary tract infections caused by Enterobacteria: Understanding and guidelines for action****Abstract**

**Context:** Beta-lactamases are bacterial enzymes that protect microorganisms from the lethal effects of  $\beta$ -lactam antibiotics. The production of beta-lactamases is the most important mechanism of resistance to these antibiotics, especially in Gram-negative bacteria.

**Objective:** Review the magnitude of the problem of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in the urological setting and present the fundamental action guidelines on the issue, the main risk factors and the prevention strategies.

**Acquisition of evidence:** A structured search strategy for patient, problem, intervention, comparison and result was conducted in the PubMed-Medline database to identify the most relevant studies related to the management of patients with urinary tract infection by ESBL-producing microorganisms. We also present a caseload analysis of our center on this issue.

**Summary of the evidence:** ESBL are found in Enterobacteria, mainly *Klebsiella* sp. and *Escherichia coli* and are characterized by their hydrolytic ability compared with beta-lactam antibiotics, which entails resistance to penicillin, cephalosporin and aztreonam. They are also associated with resistance to other antibiotics. There is a high risk of infection and colonization by ESBL producers in patients with prolonged hospital stays or who required invasive devices. The prior use of antibiotics and stays in residential care are also risk factors. Prevention programs should focus on preventing nosocomial infection. It is essential that a restrictive policy on the use of antibiotics be implemented. The therapy of choice for severe infections is focused on carbapenems, although their indiscriminate use should be avoided. In uncomplicated lower urinary tract infections, fosfomycin and nitrofurantoin are the best treatment alternatives.

**Conclusion:** ESBL-producing strains constitute a true global health problem. Prevention strategies should focus on nosocomial infection. We should not forget, however, that the appearance of these pathogens in community-acquired infections is increasingly frequent. Therapeutic decisions should be based on an understanding of the local distribution of microorganisms and their resistance patterns.

© 2014 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Las betalactamasas son enzimas bacterianas codificadas en cromosomas o en plásmidos que protegen a los microorganismos de los efectos letales de los antibióticos betalactámicos hidrolizando el anillo betalactámico. Su producción es el mecanismo más importante de resistencia a estos antibióticos, especialmente en bacterias gramnegativas. Las primeras betalactamasas mediadas por plásmidos en bacterias gramnegativas (TEM-1, SHV-1) se describieron en los años 60<sup>1</sup>. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son un grupo de estas enzimas, codificadas en plásmidos, que se caracterizan por tener capacidad hidrolítica frente a los antibióticos betalactámicos del grupo oximino. Confieren así resistencia frente a penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y aztreonam. Son inhibidas *in vitro* por los inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Con

frecuencia se encuentran en enterobacterias, fundamentalmente *Klebsiella* sp. y *Escherichia coli*. La presencia de BLEE se asocia también con alta proporción de resistencia a otros antibióticos no betalactámicos, como fluorquinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol.

La primera cepa productora de BLEE apareció en 1983 en Alemania<sup>2,3</sup>. Desde entonces diferentes brotes han sido publicados en Europa, Estados Unidos y Asia. Posiblemente la incidencia de cepas productoras de estas enzimas haya estado infravalorada en numerosos países. En España los primeros microorganismos productores de BLEE se describieron en 1988<sup>4</sup>. Al igual que en el resto de Europa, la incidencia de infecciones producidas por estos patógenos se ha incrementado en las últimas décadas y su epidemiología está cambiando. Hasta hace poco se consideraba que eran un problema exclusivamente nosocomial, con aparición de brotes epidémicos, pero en estudios clínicos recientes un porcentaje elevado de las bacteriemias por bacilos gramnegativos

de la comunidad estaba producido por enterobacterias productoras de BLEE<sup>5</sup>.

Las infecciones del tracto urinario son una de las principales causas de infección por bacterias, tanto en pacientes hospitalizados como en la comunidad, y los antibióticos betalactámicos se han utilizado ampliamente para el tratamiento de estas infecciones. La aparición de bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido complica la terapia al limitar en gran medida las opciones de tratamiento. Además, los antibióticos se pautan habitualmente de forma empírica antes de obtener los resultados de laboratorio. Existen estudios que demuestran que un tratamiento antibiótico inadecuado supone un elemento predictivo de mortalidad en pacientes que presentan bacteriemia de origen urinario<sup>6-8</sup>. Por este motivo resulta de gran importancia iniciar una terapia apropiada a la mayor brevedad posible. Resulta fundamental conocer los microorganismos que producen con mayor frecuencia este tipo de infecciones en nuestro entorno y sus patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana, para llevar a cabo un tratamiento adecuado.

## Definición de betalactamasas de espectro extendido

La continua descripción de nuevas betalactamasas ha creado problemas en su clasificación y nomenclatura. Actualmente se conocen más de 890 enzimas. Habitualmente se clasifican de acuerdo a 2 esquemas generales. La clasificación molecular de Ambler, propuesta en 1980<sup>9</sup>, divide las betalactamasas en 4 grupos principales (A, B, C y D) basándose en su homología proteica<sup>10</sup>. La clasificación funcional fue propuesta por Bush en 1989 basándose en la afinidad de las enzimas por diferentes sustratos y su sensibilidad a la acción inhibidora por el ácido clavulánico. Esta clasificación fue revisada en 1995 por Bush et al.<sup>11</sup> y actualizada de nuevo en 2010. Describe 4 grupos principales y numerosos subgrupos. Por su interés e implicaciones clínicas cabe destacar las siguientes betalactamasas:

- Betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby): enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA.
- Betalactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br): enzimas tipo TEM y SHV.
- Betalactamasas tipo AmpC (grupo 1): enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX.
- Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3): enzimas tipo VIM, IMP, IMI, KPC, NDM y OXA.

Las betalactamasas de espectro extendido se definen como betalactamasas capaces de conferir resistencia bacteriana a penicilinas, cefalosporinas (incluidas las de amplio espectro) y monobactámicos (aztreonam) por hidrólisis de estos antibióticos y que son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas tales como el ácido clavulánico o tazobactam. No pueden hidrolizar cefamicinas (cefotaxima) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem). Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan

corresistencia con otros antibacterianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas.

La mayoría pertenecen a la clase molecular A de Ambler. Entre ellas se encuentran TEM y SHV, derivadas de betalactamasas con menor espectro de hidrólisis, la familia CTX-M, procedente de betalactamasas cromosómicas del género *Kluyvera* y otras menos prevalentes como PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO, incluidas todas ellas en el grupo funcional 2be de Bush y Jacoby. También pertenecen a la clase A, subgrupo 2ber, las betalactamasas *complex mutant* TEM (CMT). Algunas enzimas de la familia OXA (clase D de Ambler y grupo funcional 2de) también son betalactamasas de espectro extendido. Desde su descripción inicial se han identificado más de 300 BLEE diferentes, la mayoría pertenecientes a las familias TEM, SHV y CTX-M<sup>12</sup>. Las BLEE predominantes en Europa fueron inicialmente las de tipo SHV, pero a partir del año 2000 el tipo CTX-M se ha convertido en el más prevalente en la mayor parte del mundo, especialmente en determinados países de Europa y América del Sur<sup>13</sup>. Las enzimas de este grupo confieren una elevada actividad frente a cefotaxima y ceftazidima. No se limitan a infección nosocomial, sino que tienen importante potencial para extenderse fuera del ambiente hospitalario, por lo que representan un verdadero problema de salud pública. En España los tipos más frecuentes son CTX-M9 y CTX-M14<sup>14</sup>.

## Detección de betalactamasas de espectro extendido

El laboratorio de microbiología clínica es el primer escalón en el sistema de salud que debe alertar sobre la presencia de mecanismos de resistencia bacteriana de relevancia clínica. Los métodos de detección de BLEE se dividen en 2 grupos: métodos fenotípicos que usan técnicas no moleculares y detectan la capacidad de las enzimas BLEE de hidrolizar diferentes cefalosporinas y métodos genotípicos que utilizan técnicas moleculares para detectar los genes responsables de la producción de dichas BLEE. Los métodos fenotípicos son más ampliamente utilizados porque son más sencillos y posiblemente también más coste-efectivos, mientras que los genotípicos habitualmente se llevan a cabo en laboratorios especializados o de referencia. Los primeros son cruciales para un adecuado tratamiento de los pacientes, pero los segundos aportan información esencial de cara a la prevención y control de las enfermedades infecciosas.

El *United States Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y la *United Kingdom Health Protection Agency* (HPA) han publicado guías para la detección de producción de BLEE en enterobacterias, específicamente *E. coli*, *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp.; la guía del Reino Unido incluye otras especies como *Salmonella* sp.<sup>15,16</sup>. Ambas recomiendan realizar una prueba de cribado para la potencial producción de BLEE y una segunda prueba de confirmación si la primera resultase positiva. Cuando se utiliza la técnica de microdilución, el cribado se realiza con 8 mg/l (CLSI) o 1 mg/l (HPA) de cefpodoxima o 1 mg/l de cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o aztreonam. Se sospecha la presencia de BLEE cuando se incrementa la concentración mínima inhibitoria (CMI) respecto a lo esperado. Cuando se emplea la técnica de difusión con disco se sospecha cuando disminuyen los halos de inhibición. La prueba de confirmación se hace con cefotaxima



**Figura 1** Técnica de sinergia de doble disco positiva para detección de gérmenes productores de BLEE: diferencia igual o mayor de 5 mm en el diámetro del halo de inhibición entre los discos de cada agente antimicrobiano (cefotaxima y ceftazidima en diferente placa) con o sin clavulánico (10 µg).

y ceftazidima en combinación con clavulánico en concentraciones de 4 mg/l. En las muestras con BLEE la CMI de ceftazidima o cefotaxima debería reducirse en presencia de clavulánico. Una disminución mayor o igual a 8 veces la CMI de uno o los 2 antimicrobianos en presencia del inhibidor indica la presencia de BLEE. En los centros que utilizan la técnica de sinergia de doble disco una diferencia mayor o igual a 5 mm en el diámetro del halo de inhibición entre los discos de cada agente antimicrobiano, con o sin clavulánico, se interpreta como prueba positiva (fig. 1). Con una correcta aplicación de las recomendaciones de estas guías la sensibilidad y especificidad para detectar BLEE en *E. coli*, *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp. son muy altas, por encima del 94 y 98% respectivamente<sup>17</sup>. La detección fenotípica en otras bacterias es controvertida, debido a que el efecto del clavulánico no está siempre presente en otras especies como *Enterobacter* o *Citrobacter*. La detección mediante técnicas genotípicas es bastante compleja, y se complica aún más debido al incremento en el número de subtipos en cada familia de BLEE. Por todo ello suele estar limitada a laboratorios de referencia y en el contexto de estudios de seguimiento molecular.

### Factores de riesgo en la colonización e infección por productores de betalactamasas de espectro extendido

Se han llevado a cabo numerosos estudios de caso-control con la intención de determinar los factores de riesgo asociados a la colonización e infección por estos patógenos. Aunque el análisis de los resultados de estos estudios resulta en ocasiones conflictivo debido a las diferencias en las poblaciones de estudio, selección de los casos, selección de los controles y el tamaño muestral, sí pueden extraerse algunas conclusiones generales. Existe alto riesgo de infección o colonización por patógenos productores de BLEE en pacientes con estancia hospitalaria prolongada o que han precisado dispositivos invasivos durante largo periodo de tiempo (catéter urinario, tubo endotraqueal, vía central).

Los días de estancia hospitalaria hasta la aparición de un aislado productor de BLEE varían desde 11 a 67 en función de las series<sup>12,18</sup>. Otros factores que se han postulado en algunos estudios de forma aislada incluyen la presencia de sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía, vías arteriales, administración de nutrición parenteral, cirugía reciente (especialmente si se trata de cirugía abdominal urgente), hemodiálisis, úlceras por decúbito o mal estado nutricional<sup>12</sup>. La edad avanzada y el diagnóstico de diabetes mellitus también se han perfilado como potenciales factores<sup>19</sup>, al igual que viajar a áreas endémicas.

El empleo de antibióticos en meses previos también se ha identificado como posible factor de riesgo, con amplia gama de variantes en función de los estudios: cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos y metronidazol<sup>18</sup>. Existe evidencia a su vez sobre la asociación entre infecciones por aislados productores de BLEE y la estancia previa en residencias de cuidados<sup>20</sup>. En estos centros es habitual el uso frecuente de tratamientos antibióticos y los pacientes pueden presentar otros factores de riesgo asociados como úlceras, catéteres urinarios o ingresos hospitalarios recientes. Muchos de ellos presentan también incontinencia urinaria o fecal, lo que expone a otros residentes al riesgo de contaminación.

### Estrategias de prevención

La principal diana en la que deben centrarse los programas de prevención es la infección nosocomial, que puede ocurrir de manera epidémica o endémica. Cuando se trata de proliferación clonal de una misma cepa la transmisión se ha producido de manera horizontal, pero si no se trata del mismo clon puede significar que se haya producido una selección por el uso de antibióticos.

Debe desinfectarse el ambiente y los posibles vectores para la infección, ya que se ha encontrado contaminación en geles para la realización de ecografía, broncoscopios, manguitos de presión, termómetros de cristal e incluso en



jabones, cuñas y bañeras para bebés. Diversos estudios revelan que las manos del personal sanitario son un importante factor de transferencia en la contaminación horizontal<sup>21</sup>, de modo que una adecuada higiene de manos (lavado con clorhexidina o con soluciones de alcohol) es una medida sencilla pero muy eficaz a la hora de disminuir la transmisión.

Muchos pacientes pueden actuar como reservorio, sobre todo aquellos que presentan colonización por organismos productores de BLEE sin manifestación clínica de infección. En determinados casos, especialmente cuando se produce un brote en un hospital o unidad, puede ser necesaria la identificación de estos pacientes y la descolonización. Se necesita la toma de muestras de la orofaringe y el recto con torunda para llevar a cabo el aislamiento de los pacientes portadores. También se han descrito casos de colonización en heridas o úlceras. Por último, para controlar la infección endémica es importante implantar una política restrictiva en el uso de antibióticos, basada fundamentalmente en evitar el empleo de cefalosporinas y quinolonas.

## Recomendaciones de tratamiento

La elección de un tratamiento adecuado se complica cuando nos enfrentamos a patógenos productores de BLEE, entre otros factores porque muchas de estas bacterias asocian resistencias a diferentes antibióticos, como ocurre con la resistencia a quinolonas en cepas productoras de CTX-M<sup>22</sup>. Además, los plásmidos que codifican la resistencia a betalactámicos con frecuencia portan genes de resistencia a cotrimoxazol y aminoglucósidos. En la mayoría de los casos el tratamiento debe iniciarse de manera empírica y suelen pasar unas 48 h hasta que se reciben los resultados de los cultivos y el antibiograma. El retraso o fallo en el inicio de una terapia adecuada repercute seriamente en un aumento de morbilidad e incluso mortalidad en casos de infección grave<sup>6,7</sup>. Resulta por ello fundamental individualizar el tratamiento de elección para cada caso concreto basándose en un conocimiento de los patrones de sensibilidad de cada país, de cada ciudad y de cada hospital.

Existe otra peculiaridad que dificulta el tratamiento de estas infecciones: la eficacia clínica de un determinado antibiótico no siempre corresponde a lo esperado por su actividad *in vitro*. Este hecho se conoce como efecto inóculo, que implica que las CMI de los antimicrobianos pueden aumentar de 10 a 100 veces simplemente porque la carga bacteriana sea grande, y se ha descrito para cefalosporinas, piperacilina-tazobactam y algo menos en quinolonas<sup>23</sup>. Otros fármacos como las cefamicinas no se recomiendan por el riesgo de desarrollar resistencias durante el tratamiento, debido a la modificación de proteínas de la membrana (porinas) cuya consecuencia es la disminución de la permeabilidad<sup>24</sup>.

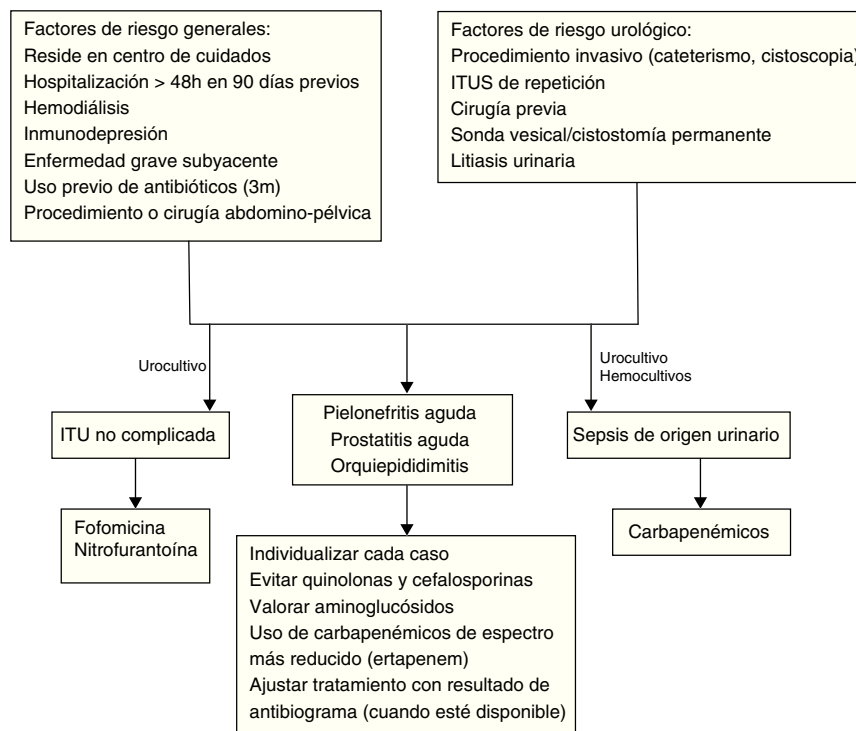
En resumen, debe evitarse el uso de cefalosporinas. En el caso de las de cuarta generación se desaconseja su empleo en infecciones graves, ya que son muy sensibles al efecto inóculo. En caso de emplearlas deberían administrarse a dosis altas y asociadas a otro agente antimicrobiano. La piperacilina-tazobactam no se recomienda por la elevada tasa de resistencias en muchas zonas geográficas y porque también es muy sensible al efecto inóculo. Las cefamicinas son una mala opción por lo mencionado anteriormente y los aminoglucósidos, el cotrimoxazol y las quinolonas deben restringirse por el alto índice de corresponsibilidades. Sobre otros agentes como la temocilina y la tigeciclina todavía no existen demasiados datos disponibles.

Así pues, en espera de mayor evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento de elección en infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenémicos. Con todo, debe evitarse su uso indiscriminado, ya que constituye casi la única terapia eficaz frente a este tipo de microorganismos. En los casos en que no puedan utilizarse por intolerancia o resistencias no existe una recomendación específica de tratamiento, aunque se aconseja asociar varios antimicrobianos. En la infección de tracto urinario bajo no complicada fosfomicina y nitrofurantoína parecen las mejores alternativas terapéuticas, porque ambas tienen buena actividad frente a BLEE. El uso de nitrofurantoína es controvertido porque precisa ciclos de tratamiento más largos, lo que dificulta la adherencia terapéutica y puede presentar efectos tóxicos.

El fracaso del tratamiento empírico implica elevada morbilidad e incremento del gasto hospitalario, por lo que consideramos que las decisiones terapéuticas deberían estar basadas en el conocimiento de la distribución local de los patógenos y sus patrones de resistencia. En nuestro medio nos propusimos definir los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana para este tipo de infecciones, de cara a elaborar un protocolo de tratamiento. Se analizaron cultivos de orina positivos para enterobacterias productoras de BLEE de pacientes hospitalizados o que habían acudido al servicio de urgencias desde enero a diciembre de 2013. Se incluyó un único episodio por paciente, y en el caso de disponer de varios cultivos de orina se seleccionó el primero de ellos. Se detectaron 92 pacientes con cultivo de orina positivo para enterobacterias productoras de BLEE, 69 (75%) *E. coli*, 20 (21,7%) *Klebsiella* sp., uno (1,1%) *Enterobacter* y 2 (2,2%) otros patógenos. Un total de 84,8% fueron resistentes a ciprofloxacino, 69,7% a cotrimoxazol, 62% a amoxicilina-clavulánico, 37% a gentamicina, 31,5% a fosfomicina y 10,9% a nitrofurantoína. La [tabla 1](#) muestra la distribución de resistencias en función del patógeno. Solo en el 33% de casos el tratamiento empírico fue adecuado, así considerada la administración de al menos un antimicrobiano con actividad *in vitro* frente al microorganismo. Ningún paciente falleció a causa de la infección. Teniendo en cuenta estos datos

**Tabla 1** Patrones de resistencia antibiótica en pacientes hospitalizados o atendidos en urgencias desde enero a diciembre de 2013 en el Hospital Universitario de Getafe, Comunidad Autónoma de Madrid, España

|                         | Ciprofloxacino | Gentamicina | Amoxicilina-clavulánico | Fosfomicina | Nitrofurantoína | Cotrimoxazol |
|-------------------------|----------------|-------------|-------------------------|-------------|-----------------|--------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 85,5%          | 37,7%       | 56,5%                   | 23,2%       | 1,4%            | 73,9%        |
| <i>Klebsiella</i> sp.   | 90%            | 55%         | 85%                     | 50%         | 40%             | 80%          |



**Figura 2** Protocolo para elección de tratamiento empírico ante sospecha de patógenos productores de BLEE.

se ha elaborado un protocolo de actuación para facilitar la elección del tratamiento en pacientes con sospecha de padecer infección por microorganismos productores de BLEE (fig. 2).

## Conclusiones

Las BLEE son enzimas con capacidad hidrolítica frente a los antibióticos betalactámicos, lo que les confiere resistencia frente a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. *In vitro* son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas. Con frecuencia se encuentran en enterobacterias, fundamentalmente en *Klebsiella* sp. y *Escherichia coli* y se asocian a una elevada proporción de resistencia a otros antibióticos como fluorquinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol. Los métodos fenotípicos son los más extendidos para su detección, con elevada sensibilidad y especificidad si se siguen las recomendaciones de los expertos para su aplicación. Los métodos genotípicos se llevan a cabo en laboratorios especializados y aportan información esencial de cara a la prevención y control. Las estrategias de prevención deben centrarse en la infección nosocomial, pero no debe olvidarse que la epidemiología de estas infecciones está cambiando y cada vez es más frecuente la aparición de estos patógenos en infecciones comunitarias. El fracaso del tratamiento empírico implica elevada morbilidad, por lo que las decisiones terapéuticas deberían estar basadas en el conocimiento de la distribución local de los patógenos y sus patrones de resistencia. El tratamiento de elección en infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenémicos por lo que debe evitarse su uso indiscriminado.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature*. 1965;208:239–41.
- Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11:315–7.
- Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28:302–7.
- Baquero F, Reguera JA, Ojeda M, Cantón R, Martínez JL, Martínez-Beltrán J, et al. *Escherichia coli* con resistencia a cefalosporina de 3.ª generación codificada por  $\beta$ -lactamasas de tipo plasmídico: primer brote en España. *Rev Esp Microbiol Clin*. 1988;3:581–2.
- Mirelis B, Navarro F, Miro E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1024–5.
- Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1987–94.
- Schwaber M, Carmeli Y. Mortality delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:913–20.

8. Schwaber M, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1257–62.
9. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289:321–31.
10. Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J*. 1991;276:269–70.
11. Bush K, Jacoby A, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1211–33.
12. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657–86.
13. Canton R, Coque TM. The CTX-M  $\beta$ -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:466–75.
14. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:165–74.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 12th informational supplement. M100-S12. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
16. UK Health Protection Agency. Laboratory detection and reporting of bacteria with extended spectrum  $\beta$ -lactamases [consultado 17 Ene 2008]. QSOP 51. Disponible en: <http://www.hpa-standardmethods.org.uk/documents/qsop/pdf/qsop51.pdf>
17. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Stürenburg E, Selfert H. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1167–74.
18. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1162–71.
19. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Pera EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089–904.
20. Bradford PA, Urban C, Jaiswal A, Mariano N, Rasmussen BA, Projan SJ, et al. SHV-7, a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:899–905.
21. Eisen D, Russell EG, Tymms M, Roper EJ, Grayson ML, Turnidge J. Random amplified polymorphic DNA and plasmid analyses used in investigation of an outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:713–7.
22. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:52–9.
23. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:159–66.
24. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, et al. *In vivo* selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3  $\beta$ -lactamase. *J Infect Dis*. 1989;159:1005–6.