



EDITORIAL

Impacto pronóstico de las betalactamasas de espectro extendido Prognostic impact of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL)

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos gramnegativos que inactivan los antibióticos oximino-betalactámicos (cefalosporinas y aztreonam) pero no las cefamicinas (cefoxitina) ni las carbapenemas. El ácido clavulánico, es un inhibidor de betalactamasas capaz de bloquear este mecanismo de resistencia. Muchas especies de bacilos gramnegativos pueden producir BLEE; sin embargo, las especies que con mayor frecuencia las producen son *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Las bacterias productoras de BLEE son una causa importante tanto de infecciones comunitarias como de infecciones relacionadas con la atención sanitaria y presentan una diseminación mundial, aunque su incidencia varía en los diferentes lugares del mundo. En España, según los datos de un estudio multicéntrico realizado en 2006 en 44 hospitales, el porcentaje de producción de BLEE entre las cepas de *E. coli* fue del 4,04% (rango del 0,4 al 20,3%). Esta cifra fue 8 veces superior a la encontrada en un estudio previo realizado en 2000 (0,5%). Si bien el aumento se debió principalmente a cepas aisladas de pacientes no hospitalizados y en su mayoría de origen urinario, en el estudio se destaca que la adquisición se consideró comunitaria en el 32%, relacionada con los cuidados sanitarios en el 37% y nosocomial en el 29%¹. En Europa, en el informe del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) (www.rivm.nl/earss) que analiza cepas de origen invasivo, se observó un aumento significativo en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación debido al aumento de las BLEE (del 2,8% en 2006 al 4,3% en 2007), tendencia que continuó en 2008. En el caso de *K. pneumoniae*, los datos del mismo estudio multicéntrico realizado en 2006, antes mencionado, muestran también un aumento 2 veces superior de cepas productoras de BLEE (5,04%, con un rango del 0 a 30%), respecto al estudio del año 2000 (2,7%). En este caso, la adquisición se consideró comunitaria en el 10%, relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y nosocomial en el 68%, con predominio de la adquisición en las unidades de cuidados intensivos¹. En Europa, los datos del EARSS de 2008 indican un 8,6% de cepas bacterémicas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Todos estos datos demuestran

que la incidencia de las BLEE parece estar en un imparable aumento.

Las infecciones producidas por microorganismos productores de BLEE plantean importantes retos terapéuticos. El hecho de que las bacterias productoras de BLEE sean resistentes a todas las penicilinas y cefalosporinas, incluidas las de tercera y cuarta generación, hace que las infecciones nosocomiales causadas por estos microorganismos tengan limitadas las opciones terapéuticas². Además, las infecciones por bacterias productoras de BLEE pueden ocasionar una mayor mortalidad, aumentar la duración del tiempo de hospitalización e incrementar los costes hospitalarios en comparación con las infecciones causadas por bacterias no productoras de BLEE de las mismas especies^{3,4}. A pesar de ello, no está claro el significado clínico de las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, debido principalmente a que se han realizado pocos estudios prospectivos diseñados específicamente para evaluar el pronóstico de estas infecciones con un número significativo de pacientes⁵. Es conocido que los pacientes infectados por cepas productoras de BLEE tienen generalmente mayor comorbilidad, están con mayor frecuencia hospitalizados, principalmente en unidades de cuidados intensivos, han recibido más antimicrobianos y han requerido mayores cuidados sanitarios que los pacientes infectados por cepas no productoras de BLEE⁶. Cuando se realiza un análisis de la literatura científica para determinar si los pacientes infectados por cepas productoras de BLEE tienen un peor pronóstico que los infectados por cepas no productoras de BLEE, los datos que se encuentran son divergentes. Mientras que algunos estudios demuestran una ausencia de asociación significativa entre la producción de BLEE y el fracaso terapéutico o la mortalidad cruda^{7–9}, en otros se observa que los pacientes con infecciones producidas por microorganismos productores de BLEE tienden a tener un peor pronóstico y presentan una media de estancia hospitalaria postinfección superior que pacientes comparables con infecciones causadas por patógenos que no producen BLEE^{4,10–12}. Sin embargo, la mayor mortalidad demostrada en algunos estudios no está relacionada con la producción de BLEE, sino con el hecho de que el tratamiento

empírico es más frecuentemente inadecuado en los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE, lo que en consecuencia aumenta el riesgo de fracaso terapéutico o muerte. Por tanto, parece evidente que la evolución de los pacientes con infecciones por cepas productoras de BLEE mejora si se administra un tratamiento empírico adecuado y precoz^{7,12,13}. Actualmente, las carbapenemas, incluido el ertapenem, son los agentes más recomendables frente a microorganismos productores de BLEE. Otra posible justificación de las discrepancias encontradas en los diferentes estudios podría atribuirse al pequeño tamaño muestral, que no compensa una variable de confusión tan importante como es la mayor comorbilidad de los pacientes con infecciones por cepas productoras de BLEE. De hecho, en estudios en los que la mayoría de los pacientes incluidos no presentan enfermedades crónicas o tienen enfermedades crónicas no fatales, la mortalidad es inferior¹⁴. Estos datos sustentan el hecho de que la comorbilidad de los pacientes parece ser un factor pronóstico mucho más importante que la producción de la BLEE.

En este número de Revista Clínica Española se presentan dos artículos relacionados con estos aspectos. El estudio realizado por Fernández et al¹⁵ analiza las variables asociadas a la mortalidad en una serie de pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE e identifica como factores de riesgo de mortalidad el ingreso en la UCI y una puntuación de gravedad elevada. Los autores indican que los pacientes con estos factores deberían ser candidatos a recibir tratamiento empírico precoz al presentar un mayor riesgo de mortalidad que, por otra parte, es muy elevada en este estudio. Sin embargo, no encuentran una asociación entre tratamiento precoz adecuado y menor mortalidad, lo que podría deberse al pequeño tamaño muestral del estudio y a la gravedad basal de los pacientes en los que el tratamiento antimicrobiano poco puede aportar, independientemente de que las cepas sean o no productoras de BLEE. De hecho, se incluyen muchos pacientes con neutropenia grave. Es conocido que entre los factores de mal pronóstico asociados a mayor mortalidad en los pacientes con bacteriemia por cepas productoras de BLEE están la neutropenia y una puntuación en la escala APACHE II elevada^{3,8}. Por el contrario, los pacientes con bacteriemia de foco urinario por cepas productoras de BLEE presentan en este estudio una menor mortalidad, debido probablemente a que están menos graves, independientemente también de que el tratamiento sea adecuado o inadecuado.

En el trabajo de Del Arco et al¹⁶ se presenta un caso de endocarditis por *K. pneumoniae* productora de BLEE y revisa la literatura al respecto. A diferencia del estudio anterior, en este caso el tratamiento precoz y adecuado con carbapenemas sí que resultó eficaz, produciéndose la curación del paciente sin necesidad de recambio valvular. La endocarditis por *K. pneumoniae* productora de BLEE es excepcional, de hecho, los autores solamente encuentran dos casos más en la literatura. No obstante, se debe tener presente que el aumento actual en la incidencia de infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE podría derivar también en el futuro en un aumento de la incidencia de endocarditis producidas por estos microorganismos.

La rápida diseminación de bacterias productoras de BLEE en todo el mundo y la dificultad para su control, parecen indicar que su frecuencia seguirá aumentando. La imple-

mentación de las medidas de control de la infección, junto con la implantación de programas de uso adecuado de antimicrobianos, tendrá un papel muy importante para limitar la diseminación de estos microorganismos. Por otra parte, dadas las discrepancias existentes en los diferentes estudios en cuanto al impacto del tratamiento empírico adecuado y precoz sobre la mortalidad, se deberían realizar estudios con un tamaño muestral adecuado y dirigidos a analizar estos aspectos. Mientras tanto, ante la sospecha de infección por una bacteria productora de BLEE se deberían utilizar empíricamente carbapenemas cuando existan factores de riesgo como los indicados en estos estudios y en aquellos pacientes que se presenten con sepsis grave o shock séptico^{3,13}.

Bibliografía

1. Diaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A y grupo de estudio de infección hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2009;27:503-10.
2. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect.* 2000;6:460-3.
3. Cisneros JM, Cordero E. Relevancia de las BLEE en el pronóstico y coste de las infecciones. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25(Supl 2):48-53.
4. 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.
5. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum β-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S164-72.
6. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657-86.
7. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2002;28:1718-23.
8. Paterson DL, Wen-Chien K, Gottberg A, Mohapatra S, Casellla JM, Goosens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med.* 2004;140:26-32.
9. Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN. Outcomes and evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: reports from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;54:231-6.
10. Schwaber MJ, 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.
11. Ho PL, Chan WM, Tsang KWT, Wong SSY, Yuong K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:567-73.
12. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect.* 2007;55:254-9.

13. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruiz M, Peña C, et al., for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:40–8.
14. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. Bacteriemia por *Escherichia coli*: análisis epidemiológico y de la sensibilidad a los antibióticos en un hospital comarcal. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:125–7.
15. Fernández O, Grau S, Saball P, Luque S, Terradas R, Salas E. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp*. 2011;211:119–26.
16. Arco Jimenez A, Olalla J, Torre J, García-Alegria J. Endocarditis por *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp*. 2011;211:164–5.

E. Cercenado

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España