

Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas

Jesús Rodríguez-Baño y María Dolores Navarro

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Los cambios recientes en la epidemiología de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sobre todo la rápida diseminación de *Escherichia coli* productora de enzimas de la familia CTX-M como causa de infecciones comunitarias y nosocomiales, obliga a revisar las pautas de tratamientos empíricos de las infecciones que puedan estar causadas por estos microorganismos. La emergencia de *E. coli* productora de BLEE se añade a las infecciones causadas por *Klebsiella* y otras enterobacterias, que cursan con frecuencia en forma de brotes nosocomiales en unidades de alto riesgo. En cuanto a las infecciones urinarias no complicadas, la fosfomicina parece la mejor opción en el momento actual. En lo referente a las infecciones graves, la revisión de los datos disponibles sitúa a los carbapenemes como los fármacos más fiables para el tratamiento empírico. Sin embargo, dado el riesgo que puede conllevar el aumento en el consumo de carbapenem, es imprescindible seleccionar adecuadamente a los pacientes en los que es necesario usarlos, establecer los mecanismos de control para garantizar un uso adecuado, y valorar las estrategias que puedan evitar su sobreutilización, como el uso de aminoglucósidos en pacientes seleccionados hasta conocer la sensibilidad, el uso de otras alternativas en determinadas circunstancias y la posibilidad de desescalada a fármacos de menor espectro una vez conocida la sensibilidad del microorganismo. Se necesitan más estudios que investiguen los factores de riesgo para infecciones graves causadas por *E. coli* productora de BLEE y que evalúen la eficacia y seguridad de posibles alternativas terapéuticas.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido. *Escherichia coli*. *Klebsiella*. Bacteriemia. Infección urinaria. Tratamiento empírico.

Conflicto de intereses: J. Rodríguez-Baño ha sido asesor científico de MSD, Wyeth, Roche y Pfizer.

M.D. Navarro es beneficiaria de un contrato de investigadora de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (REIPI RD06/0008).

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez-Baño.
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: jrb@nacom.es

Impact of ESBL on empirical therapy and antibiotic policies

Because of recent changes in the epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing enterobacteria, especially the rapid dissemination of *Escherichia coli* producing enzymes of the CTX-M family as a cause of nosocomial and community-acquired infections, review of recommendations for empirical treatment of infections that may be caused by these microorganisms is mandatory. The emergence of ESBL-producing *E. coli* is an additional phenomenon to infections caused by *Klebsiella* and other enterobacteria that frequently cause nosocomial outbreaks in high-risk units. In uncomplicated urinary infections, fosfomycin currently seems to be the best option. In severe infections, review of the available data indicates that carbapenems are the optimal drug for empirical therapy. However, given the possible risk posed by an increase in the use of carbapenems, appropriate selection of patients requiring these drugs is mandatory. It is also essential to establish control mechanisms to guarantee appropriate use and evaluate strategies that could avoid their overuse. Such strategies could consist of the use of aminoglycosides in selected patients until the susceptibility of the strain is known, the use of other alternatives in certain circumstances, and the possibility of deescalation to narrower spectrum agents once the susceptibility of the microorganism is known. Further studies to investigate the risk factors for severe infections caused by ESBL-producing *E. coli* are required. These studies should evaluate the safety and efficacy of possible therapeutic alternatives.

Key words: Extended-spectrum beta-lactamases. *Escherichia coli*. *Klebsiella*. Bacteremia. Urinary infection. Empirical therapy.

Introducción

Desde su descripción a mediados de los años ochenta sabemos que la existencia de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es un problema para los médicos clínicos responsables del tratamiento de los pacientes con infección. Durante las décadas de los años ochenta y noventa, el protagonismo recayó predominantemente en cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE. Estos microorganismos son reputados causantes de brotes noso-

comiales y afectan sobre todo (pero no exclusivamente) a pacientes ingresados en unidades de alto riesgo, como unidades de cuidados intensivos (UCI) o unidades neonatales¹. Además, pacientes ingresados en otras unidades y residentes en centros sociosanitarios se han visto secundariamente afectados². El mecanismo de diseminación más frecuente de *K. pneumoniae* productora de BLEE es la transmisión cruzada de las cepas, por lo que en la mayoría de los brotes se identifican uno o pocos clones como causantes de la mayoría de los casos; las BLEE producidas con más frecuencia por estas cepas pertenecen a las familias TEM y SHV¹. La falta de control de estas epidemias ha conducido en no pocos hospitales a su mantenimiento en forma de extensos brotes mantenidos en el tiempo, o a verdaderas situaciones de endemia. Además, otras enterobacterias productoras de estas mismas familias de BLEE (sobre todo *Escherichia coli*) son también causa (aunque menos frecuente) de infección nosocomial; se ha postulado como mecanismo de adquisición de las BLEE por estas enterobacterias la transmisión a estas bacterias de los plásmidos que codifican las BLEE en *K. pneumoniae*^{2,3}.

Sin embargo, en los últimos años estamos asistiendo a un cambio dramático en la epidemiología de las BLEE⁴, asociado a la diseminación de BLEE de la familia CTX-M, sobre todo en cepas de *E. coli*. Este fenómeno, que a diferencia del anterior es de origen comunitario, se está diseminando por todo el mundo con una velocidad y una intensidad dramáticas, gracias a la diseminación de los elementos genéticos móviles asociados a los genes que codifican estas BLEE^{5,6} y, con menor importancia, a la diseminación de algunos clones de *E. coli*⁷. La gran importancia de *E. coli* como patógeno comunitario y nosocomial (es la primera causa de infección urinaria, debe considerarse en todos los casos de infección intraabdominal y en la mayoría de las infecciones complicadas polimicrobianas de tejidos blandos, y es la primera causa de bacteriemia comunitaria y la quinta de bacteriemia nosocomial) explica la trascendencia de este problema. Estas enzimas, además, aparecen en otras enterobacterias, por lo que aumenta la complejidad epidemiológica de la situación⁸.

Relevancia clínica de la resistencia a cefalosporinas mediada por BLEE en infecciones graves

Las BLEE hidrolizan, además de las penicilinas, las cefalosporinas (con excepción de las cefamicinas)¹. Sin embargo, una característica notable de estas enzimas es su diferente nivel de actividad frente a las diferentes cefalosporinas de espectro extendido (cefotaxima y ceftriaxona, ceftazidima y cefepima) y aztreonam. En este sentido, y aunque hay excepciones, es bien conocido que las enzimas de las familias TEM y SHV hidrolizan con mucha mayor eficacia la ceftazidima (los microorganismos productores de estas enzimas presentan valores de concentración inhibitoria mínima frente a ceftazidima habitualmente > 64 µg/ml), mientras que suelen presentar mucha menor actividad frente a cefotaxima, con valores de concentración inhibitoria mínima [CIM] que pueden estar en el rango de sensibilidad (≤ 8 µg/ml), mientras que con las de la familia CTX-M ocurre lo contrario. Por tanto, hubiera cabido

esperar que las cefalosporinas menos afectadas fueran útiles para el tratamiento. Sin embargo, numerosos estudios clínicos observacionales han encontrado mayores tasas de fracaso e incluso de mortalidad entre los pacientes con infecciones graves tratados con estas cefalosporinas que entre los tratados con carbapenem^{1,9,10}, motivo por el que las bacterias productoras de BLEE se informan habitualmente como resistentes a todas las cefalosporinas, independientemente de su CIM. Otros autores postulan que, más que considerar a estos microorganismos como resistentes a todas las cefalosporinas, los puntos de corte para considerar resistentes a estas bacterias deben modificarse, basándose en que existe una relación directa entre la CIM y la frecuencia de fracaso terapéutico y en los datos de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)¹¹; así, según la opinión de estos autores, se podría considerar sensibles a cefotaxima (administrada a dosis de 1 g/8 h) o ceftriaxona (1 g/24 h) a las cepas con CIM ≤ 1 µg/ml (≤ 2 µg/ml si la ceftriaxona se administra a dosis de 2 g/24 h) y a cefepima (1 g/12 h) las cepas con CIM ≤ 4 µg/ml (≤ 8 µg/ml si se administra a dosis de 2 g/12 h).

Estas consideraciones no dejan de ser teóricas. En la práctica, alrededor de dos tercios de las bacteriemias causadas por *E. coli* productora de BLEE en nuestro medio se deben a cepas productoras de enzimas CTX-M¹⁰, que presentan valores de CIM elevados frente a cefotaxima o ceftriaxona; podría, por tanto, plantearse la utilización de ceftazidima. Sin embargo, las cepas causantes del otro tercio producen enzimas SHV o TEM, que presentan valores elevados de CIM frente a ceftazidima; además, en las áreas donde las cepas productoras de CTX-M-15 son frecuentes, se añade el problema de que estas cepas presentan valores de CIM elevados también frente a ceftazidima⁷. En el caso de *K. pneumoniae*, aunque la producción de enzimas CTX-M es poco frecuente, no sería razonable usar empíricamente cefotaxima, ya que al tratarse habitualmente de infecciones nosocomiales suele ser necesaria la cobertura frente a *Pseudomonas aeruginosa*. En el caso de cefepima, aunque suele mostrar una actividad más uniforme frente a diversas cepas productores de BLEE, ésta no es suficiente, en nuestra opinión, para aconsejar su uso empírico: en el estudio GEIH-BLEE 2000, que recogió cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE de 40 hospitales españoles, el porcentaje de cepas con CIM ≤ 8 µg/ml para cefepima estuvo, en *E. coli*, entre el 48% de cepas productoras de CTX-M y el 78% de cepas productoras de TEM, y en *K. pneumoniae*, entre el 0% de cepas productoras de CTX-M y el 89% de cepas productoras de SHV¹². Por tanto, parece razonable no recomendar el uso de cefalosporinas como tratamiento empírico de infecciones graves potencialmente causadas por enterobacterias productoras de BLEE. Podría plantearse el uso de cefalosporinas con CIM inferiores a los puntos de corte señalados como tratamiento dirigido para infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE una vez conocida la sensibilidad de la cepa, con el objeto de evitar el consumo excesivo de carbapenem. Sin embargo, aún disponemos de escasa información clínica que justifique esta opción.

Obviamente, las consideraciones anteriores pueden no ser aplicables a infecciones urinarias leves, dadas las elevadas concentraciones urinarias de algunas cefalosporinas y a las características de estas infecciones. Sin embargo,

para este tipo de infecciones suele recomendarse otro tipo de antimicrobianos.

Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas

Dado que las BLEE se inhiben por los inhibidores de betalactamasas, numerosos autores se han preguntado si estas asociaciones son útiles en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE. En referencia a infecciones moderadas o graves, los estudios realizados en EE.UU. se refieren básicamente a infecciones causadas por *K. pneumoniae* (en general, productoras de enzimas TEM y SHV) y a piperacilina/tazobactam. La frecuencia de resistencia a piperacilina/tazobactam es variable; en datos de nuestro país, el 85% de las cepas de *E. coli* y el 74% de las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE analizadas en el estudio GEIH-BLEE 2000 fueron sensibles¹³. En general, los datos de algunos estudios observacionales sugieren que probablemente este antimicrobiano no sea la mejor opción para el tratamiento de estas infecciones, aunque las evidencias clínicas sean, en general, de escasa consistencia¹. Se ha achacado la potencial menor eficacia a la existencia de efecto inóculo¹⁴ (aumento considerable de la CIM en presencia de inóculos bacterianos elevados), que podría tener trascendencia clínica en determinadas infecciones.

Amoxicilina-ácido clavulánico es uno de los antimicrobianos más utilizados en los hospitales españoles. El porcentaje de cepas sensibles en el estudio GEIH-BLEE 2000 fue del 69% para *E. coli* y del 40% para *K. pneumoniae* productoras de BLEE¹³. En nuestra área, la mayoría de las cepas de *E. coli* sensibles presenta una CIM de 4 µg/ml (A. Pascual, comunicación personal), por lo que este antimicrobiano puede ser una buena opción para el tratamiento de infecciones urinarias causadas por cepas sensibles. Las cepas de *E. coli* productoras de CTX-M-15 son frecuentemente resistentes, al producir también OXA-17. Otra cuestión es la posible eficacia de este antimicrobiano para infecciones moderadas o graves causadas por microorganismos productores de BLEE sensibles. A diferencia de piperacilina/tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico no se ve afectada por el efecto inóculo in vitro (L. López Cerero et al, remitido). En nuestra serie de bacteriemias causadas por *E. coli* productora de BLEE, 10 de 11 pacientes tratados empíricamente con amoxicilina-ácido clavulánico curaron¹⁰. Por tanto, aunque el porcentaje de cepas resistentes no haga aconsejable el uso empírico de este antimicrobiano, creemos que debe estudiarse específicamente su potencial utilidad en el uso dirigido como alternativa que permita reducir el consumo de carbapenemes.

Otros antimicrobianos

Fluoroquinolonas

Un alto porcentaje de cepas de *E. coli* productoras de BLEE son resistentes a fluoroquinolonas; la frecuencia de resistencia es mucho menor en *K. pneumoniae*¹³. Independientemente de esto, algunos estudios observacionales sugieren que el pronóstico de los pacientes con bacteriemia

tratados empíricamente con quinolonas puede ser peor que el de aquellos tratados con carbapenemes^{1,10}, lo que podría estar en relación con la mayor CIM de las cepas productoras de BLEE sensibles respecto de las no productoras de BLEE. Sin embargo, dado que las quinolonas pueden ser una alternativa para el tratamiento secuencial de pacientes con infecciones causadas por cepas sensibles, sería interesante disponer de datos específicos sobre su eficacia en este escenario.

Trimetoprim-sulfametoaxazol

Como ocurre con las quinolonas, la frecuencia de resistencia es muy elevada en *E. coli* y no tanto en *K. pneumoniae*¹³. De la misma manera, esta combinación puede ser útil en el tratamiento secuencial de estas infecciones.

Aminoglucósidos

Aunque los genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos pueden vehicularse con los que codifican las BLEE en los mismos plásmidos, la frecuencia con que las bacterias productoras de BLEE son resistentes a los distintos aminoglucósidos es variable. La resistencia es, en general, más frecuente entre las cepas de *K. pneumoniae* que entre las de *E. coli*, y amikacina es el menos afectado de la familia¹³.

La toxicidad renal y ótica de los aminoglucósidos, su menor eficacia en algunos síndromes infecciosos y los resultados de metaanálisis que indican que el tratamiento combinado con aminoglucósidos no mejora el pronóstico de los pacientes con infección por bacilos gramnegativos, y sí aumenta la toxicidad, han relegado a estos antimicrobianos a un papel secundario¹⁵. En la situación actual causada por los microorganismos productores de BLEE y con los datos de sensibilidad comentados permitirían plantear como estrategia terapéutica empírica, en determinados pacientes de bajo riesgo de toxicidad renal, su uso en combinación con otro fármaco hasta conocer la sensibilidad del aislado, momento en que puede elegirse el tratamiento óptimo y mejor tolerado. Esta estrategia podría evitar la sobreutilización de carbapenem, y se ha recomendado en la sepsis grave nosocomial cuando la frecuencia de resistencia esperable a betalactámicos sea > 20% con el objetivo de aumentar la posibilidad de que la cobertura empírica sea adecuada¹⁶. Es necesario realizar estudios que evalúen la eficacia y seguridad de esta estrategia que exigiría, además, la revisión sistemática de las prescripciones realizadas para evitar toxicidad añadida.

Fosfomicina

Este antimicrobiano, indicado para infecciones urinarias no complicadas, presenta hasta el momento actividad frente a la mayoría de las enterobacterias productoras de BLEE¹⁷. En un estudio no controlado, la eficacia clínica en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas causadas por *E. coli* productora de BLEE fue del 94%¹⁸. Por tanto, parece una buena opción empírica para estas infecciones, que evitaría el uso de quinolonas y cefalosporinas, que se han mostrado como factores de riesgo para posibles nuevas infecciones en estos pacientes¹⁸⁻²¹. No se dispone de experiencia alguna con el uso por vía intravenosa de este fármaco.

TABLA 1. Resumen de las consideraciones sobre las alternativas para los tratamientos empíricos de infecciones comunitarias graves potencialmente causadas por microorganismos productores de BLEE

Carbapenemes	De elección para infecciones graves y pacientes de riesgo. Imprescindible controlar el uso de carbapenem y la aparición de resistencias
Betalactámico/inhibidor de betalactamasas	La frecuencia de resistencia (amoxicilina-ácido clavulánico) y las dudas sobre su eficacia (piperacilina/tazobactam) hacen que no sean recomendables como tratamiento empírico
Fluoroquinolonas	La resistencia es muy frecuente. No se aconsejan como tratamiento empírico
Trimetoprim-sulfametoazol	La resistencia es muy frecuente. No se aconsejan como tratamiento empírico
Aminoglucósidos	Frecuentemente activos in vitro (sobre todo amikacina). Aumentan la toxicidad, por lo que su uso no se aconseja. Puede plantearse su uso en pacientes seleccionados en combinación con betalactámicos no carbapenémicos para evitar la sobreutilización de éstos hasta conocer los resultados de sensibilidad (es necesario establecer un mecanismo de vigilancia de su uso)
Tigeciclina	Alternativa para infecciones intraabdominales y de piel y partes blandas.
Cefalosporinas de 3. ^a y 4. ^a generación	No deben usarse como tratamiento empírico en caso de sospecha de BLEE. De usarse, sería recomendable cefepima a dosis de 2 g/12 h

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

Tigeciclina

Este nuevo antimicrobiano presenta actividad in vitro frente a las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE²², pero no frente a los microorganismos de la familia *Proteae* o *Pseudomonas aeruginosa*. Está aprobado para infecciones complicadas intraabdominales y de piel y tejidos blandos, por lo que es una alternativa en estas infecciones. La experiencia clínica en infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE es escasa y debe evaluarse específicamente.

Carbapenemes

Los carbapenemes se consideran los fármacos de elección para infecciones moderadas o graves causadas por microorganismos productores de BLEE¹. Sin embargo, el aumento de casos de infecciones causadas por estos microorganismos puede originar un aumento del consumo de estos antimicrobianos en situaciones en las que hasta ahora no se planteaba su uso, cuyas consecuencias no podemos prever. La aparición de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes en distintos países mediadas por enzimas KPC²³ es una amenaza; por otra parte, el aumento del consumo de carbapenemes en pacientes hospitalizados puede suponer un incremento de la presión selectiva sobre bacilos gramnegativos no fermentadores.

En cuanto a su indicación como tratamiento empírico, meropenem, imipenem y ertapenem presentan excelente actividad in vitro²⁴. Algunos autores han planteado la conveniencia del uso de ertapenem en infecciones comunitarias, dado que teóricamente puede evitar la presión selectiva sobre *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* al carecer de actividad frente a éstos²⁵, pero éste es un tema controvertido; de hecho, se ha descrito el desarrollo de resistencias en *K. pneumoniae* productor de BLEE en el curso del tratamiento²⁶, por lo que la prudencia en el uso de este fármaco es imprescindible. Además, la experiencia en infecciones causadas por BLEE es escasa, por lo que sería importante que se estudiara específicamente. Para infecciones nosocomiales, en las que habitualmente es necesario cubrir *P. aeruginosa*, está indicado el uso de meropenem o imipenem.

Las consideraciones sobre las distintas opciones para el tratamiento empírico de las infecciones comunitarias causadas por microorganismos productores de BLEE se resumen en la tabla 1.

Tratamientos empíricos de la sepsis potencialmente causada por microorganismos productores de BLEE

A la vista de lo anterior, debemos plantearnos en qué situaciones concretas hemos de considerar la posibilidad de cubrir empíricamente los microorganismos productores de BLEE. Para ello debemos tener en cuenta factores epidemiológicos y clínicos.

Desde el punto de vista epidemiológico, y con respecto a *E. coli* productora de BLEE, en 2000 se encontró este microorganismo en el 85,5% de los 40 hospitales participantes en el proyecto GEIH-BLEE 2000²⁷, y en los años 2002 y 2003 en los 11 hospitales participantes en el proyecto de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, con incidencias superiores a 1,7 casos/100.000 habitantes en todas las áreas²⁸. En la actualidad, el porcentaje de aislados de *E. coli* que son productores de BLEE está entre el 3 y el 10% en la mayoría de los centros. Si nos referimos a los aislados de hemocultivos, entre el 8,8 y el 13% de los aislamientos de *E. coli* son productores de BLEE^{10,29}. Podemos considerar que *E. coli* productora de BLEE está presente en todo el territorio nacional, y que la frecuencia está aumentando de manera rápida. Dado que aproximadamente la mitad de los casos se aíslan de pacientes no ingresados²⁷, debemos considerar su impacto en el tratamiento de las infecciones comunitarias (asociadas o no a la atención sanitaria). En la tabla 2 se muestran los tipos de infección y los orígenes de bacteriemias por *E. coli* productora de BLEE en nuestro medio. Con respecto a *Klebsiella* y otras enterobacterias productoras de BLEE, la mayoría de las infecciones son nosocomiales y la incidencia es muy variable entre los centros, dependiendo de la existencia de brotes epidémicos, que pueden afectar a unidades concretas²⁷. En cualquier caso, para decidir sobre la modificación de los tratamientos empíricos, es necesario conocer en cada centro la frecuencia por áreas de cada tipo de microorganismo productor de BLEE.

La segunda consideración es clínica. Las decisiones sobre tratamientos empíricos deben realizarse, además, considerando la gravedad del cuadro infeccioso, el síndrome concreto y las características del paciente. Finalmente, ante la existencia de varias opciones, debe considerarse el impacto de nuestras decisiones en la selección y diseminación de resistencias.

TABLA 2. Tipos de infección y origen de bacteriemias causadas por *Escherichia coli* productora de BLEE^{3,10,20,29,30}

	Tipo de infección	Comunitarias*	Nosocomiales
Todos los aislamientos	Urinaria	93-98	17-42
	Piel y partes blandas	0-1,5	36-47
	Respiratoria	0-1,5	1-11
	Bacteriemia primaria	0	8-13
	Intraabdominal	2-4	3-15
	Pacientes con bacteriemia (primaria o secundaria)	7-12	16
	Primaria	9	19
	Urinaria	54	38
	Intraabdominal	37	19
	Respiratoria	0	9,5
Bacteriemias	Piel y tejidos blandos	0	9,5

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

Los datos se expresan en porcentaje.

*Incluye casos asociados a los cuidados sanitarios.

Sepsis comunitaria

En nuestra opinión, la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE en nuestro medio hace necesario considerarla para el tratamiento empírico de la sepsis comunitaria de origen urinario, intraabdominal y en los casos de sepsis sin origen evidente, en presencia de datos de gravedad (sepsis grave o shock séptico) y, a la espera de estudios que investiguen los factores de riesgo para la bacteriemia comunitaria por estos microorganismos, en presencia de más de un factor predisponente (tabla 3). En estos casos parece aconsejable (sobre la base de las consideraciones previas) el uso de un carbapenem; sin embargo, podemos plantearnos algunas estrategias para optimizar el uso de carbapenemes:

- Establecer mecanismos de control para asegurar un adecuado uso de los carbapenemes en estas situaciones, de manera que sólo se indiquen en los casos indicados.

- Para pacientes con infecciones complicadas intraabdominales y de piel y tejidos blandos en pacientes con factores de riesgo de BLEE, el uso de tigeciclina es una alternativa.

- Otra alternativa es la asociación a un antimicrobiano no carbapenémico con un aminoglucósido (preferiblemente amikacina) hasta conocer la sensibilidad, en pacientes con sepsis urinaria sin elevado riesgo de insuficiencia renal. Una vez conocida la sensibilidad, debe reconsiderarse el tratamiento y la suspensión del aminoglucósido.

- Protocolización de la desescalada, de manera que todas las indicaciones empíricas de carbapenemes sean revisadas una vez se disponga de los datos de sensibilidad. En caso de que se aíslen microorganismos no productores de BLEE se seguirán los protocolos habituales, y si el microorganismo causante es un productor de BLEE, se pue-

de valorar el cambio a amoxicilina-ácido clavulánico, una quinolona o trimetoprim-sulfametoaxazol, incluso por vía oral, en función de la sensibilidad.

Sepsis nosocomial

En estos casos, las recomendaciones dependen de manera absoluta de la epidemiología de la unidad y el hospital concreto, y de la necesidad de cubrir otros bacilos gramnegativos (como *P. aeruginosa* o *A. baumannii*). En unidades con brotes epidémicos de enterobacterias productoras de BLEE, y en pacientes que hayan recibido previamente cefalosporinas o quinolonas, debe considerarse utilizar un carbapenem (imipenem o meropenem, dado que, en general, es necesario cubrir *P. aeruginosa*). Pueden plantearse estrategias similares a las descritas en la sepsis comunitaria para reducir el consumo de carbapenem. En caso de que se utilice empíricamente tigeciclina, debe considerarse la necesidad de asociar un fármaco antipseudomónico.

Conclusiones

La frecuencia actual de infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE obliga a revisar los tratamientos empíricos de varios síndromes infecciosos. Es imprescindible conocer la situación epidemiológica local de estos microorganismos para establecer recomendaciones, valorar la gravedad de cada caso y las características de los pacientes, e introducir mecanismos de control para asegurar el uso adecuado de los antimicrobianos introducidos como consecuencia de este problema.

Bibliografía

- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18:657-86.
- Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. JAMA. 1999;281:517-23.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Munain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. Clin Infect Dis. 2006;42:37-45.
- Rodríguez-Baño J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing organisms. Clin Infect Dis. 2006;42:935-7.
- Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother. 2005;56:52-9.

TABLA 3. Factores predisponentes para la bacteriemia comunitaria (incluidos casos asociados a los cuidados sanitarios) por *Escherichia coli* productora de BLEE¹⁰

Uso de quinolonas o cefalosporinas en los 2 meses previos
Enfermedades de base: diabetes, neoplasia, insuficiencia renal crónica
Obstrucción de vías urinaria o biliar
Infecciones urinarias de repetición

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

6. Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. Current Opinion in Microbiology. 2006;9:466-75.
7. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and cefazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. J Clin Microbiol. 2006;44:2359-66.
8. Baquero F, Coque TM, Cantón R. Allodemics. Lancet Infect Dis. 2002;2:591-2.
9. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohanty S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. Clin Infect Dis. 2003;39:31-7.
10. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniaín MA, De Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. Clin Infect Dis. 2006;43:1407-14.
11. Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin Microbiol Infect. 2005;11 Suppl 6: 10-7.
12. Hernández Bello JR. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de muestras clínicas de hospitales españoles. Tesis doctoral. Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla, 2007.
13. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque MT, Pascual A, and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2122-5.
14. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3548-54.
15. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infect Microbiol Clin. 2007;25:111-30.
16. Rampal L. Gram-negative bacillary bacteremia in adults. UpToDate [revista electrónica] 2006 [accedido 25 Enero 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
17. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Enferm Infect Microbiol Clin. 2006;24:613-6.
18. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29:62-5.
19. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniaín MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. J Clin Microbiol. 2004;42:1089-94.
20. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:163-7.
21. Calbo E, Román V, Xercavins M, Gómez L, García Vidal C, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. J Antimicrob Chemother. 2006;57:780-3.
22. Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and in vitro activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2695-9.
23. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York city. A new threat to our antimicrobial armamentarium. Arch Intern Med. 2005;165:1430-5.
24. Hernández JR, Velasco C, Romero L, Martínez-Martínez L, Pascual A. Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2006;28:457-9.
25. Livermore DM, Woodford N. Laboratory detection and reporting of bacteria with extended-spectrum β -lactamases. Issue 1. Standards Unit, Evaluations and Standards Laboratory. Health Protection Agency, 2004.
26. Elliott E, Brink AJ, van Greune J, Els Z, Woodford N, Turton J, et al. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum β -lactamase. Clinical Infectious Diseases. 2006;42:e95-8.
27. Hernández JR, 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 Infect Microbiol Clin. 2003;21:77-82.
28. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Navarro G, Cuenca M, et al. Epidemiology and clinical relevance of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBLEC) in non-hospitalized patients in Spain. En: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2005 Dic 16-19; Washington DC, USA. American Society for Microbiology, Washington DC, USA; 2005. p. 331.
29. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2006;58:1082-5.
30. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Domínguez MA, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. Clin Microbiol Infect. 2006;12:279-84.