

El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido

Miquel Pujol y Carmen Peña

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.

En este número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA se publican dos interesantes artículos relacionados con la epidemiología de los bacilos gramnegativos (BGN) productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)^{1,2}. Las BLEE son enzimas de configuración plasmídica, producidas por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, incluyendo los que contienen el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y el aztreonam³. Estas enzimas derivan por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de enterobacterias y se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y en *Escherichia coli*, aunque se han identificado también en otras especies de BGN como *Proteus*, *Serratia* o *Salmonella* spp.

De ser un hallazgo de laboratorio en 1983, la prevalencia de BGN con BLEE no ha cesado de aumentar, alcanzando cifras preocupantes durante esta última década. Los datos de resistencia antibiótica proporcionados por el proyecto SENTRY⁴, procedentes de aislamientos en pacientes hospitalizados desde 1997 hasta 1999, han demostrado que los BGN con BLEE tienen una amplia distribución mundial, aunque con grandes diferencias según las áreas geográficas. El mayor porcentaje corresponde a América Latina, con el 45% de las cepas de *K. pneumoniae*-BLEE, seguido de la región del Pacífico este y de Europa, con el 25 y el 20%, respectivamente, siendo la incidencia mucho menor en Estados Unidos y Canadá con cifras del 8 y 5%. Aunque en términos absolutos el número de aislamientos de *E. coli* fue muy superior al de *K. pneumoniae*, el porcentaje de *E. coli*-BLEE fue mucho menor, de alrededor del 8% en América latina y Pacífico este, del 5% en Europa y entre el 3 y el 4% en Estados Unidos y Canadá.

Los datos correspondientes a Europa del estudio SENTRY son semejantes a la incidencia observada en España y que comunica el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en este número¹. El estudio del GEIH se practicó durante 4 meses en el año 2000, abarcó a 40 hospitales muy distribuidos en toda la geografía española y ha sido el primer estudio que ha puesto de

manifiesto la relevancia de los BGN con BLEE en nuestra geografía. Los resultados señalan que en algunos hospitales, hasta el 16,7% de *K. pneumoniae* (en su mayor parte nosocomiales), y el 2,4% de *E. coli* (el 51% de aislamientos procedentes de la comunidad), son productores de BLEE. Pero un dato todavía más alarmante fue la identificación de BGN con BLEE en el 90% de los hospitales españoles que participaron en el estudio. Estos resultados indican una auténtica implantación de este problema en muchos hospitales de España, con un número importante de aislamientos aparentemente procedentes de la comunidad, que es preciso perfilar adecuadamente.

Volviendo al estudio SENTRY, la aplicación de técnicas de tipado molecular en cepas de BGN con BLEE, confirmó algunos aspectos epidemiológicos muy interesantes, que ya eran en parte conocidos. En primer lugar, demostró la diseminación dentro de los hospitales de determinadas cepas de BGN productoras de BLEE, con idéntico patrón de campo pulsátil, situación que correspondía a una transmisión cruzada clonal, descrita previamente en brotes nosocomiales epidémicos producidos por *K. pneumoniae*-BLEE^{5,6}. En segundo lugar, el estudio SENTRY puso de manifiesto la diseminación geográfica entre diferentes especies bacterianas, de plásmidos portadores de genes responsables de la codificación de las BLEE. Una experiencia parecida había sido publicada por el grupo de Wiener et al⁷, quienes demostraron una transmisión similar de plásmidos entre diferentes especies de enterobacterias, en pacientes hospitalizados en centros de larga estancia en el área de Chicago.

Pero, ¿por qué son importantes las BLEE? Las cepas de BGN productoras de BLEE, especialmente *K. pneumoniae*-BLEE, son responsables de infecciones nosocomiales graves, habitualmente en pacientes críticos, con presión antibiótica significativa, cursando muchas veces con bacteriemia; aunque naturalmente pueden producirse también infecciones de menor gravedad, por ejemplo, del tracto urinario (ITU) por *E. coli*-BLEE, observadas en pacientes ambulatorios. El perfil de multirresistencia antibiótica que expresan estas cepas ocasiona, especialmente en el ámbito hospitalario, un problema terapéutico de notables dimensiones. El sustrato específico de las BLEE incluye a todas las penicilinas, cefalosporinas (excepto cefamicinas) y monobactamas y las cepas con estas enzimas, con frecuencia, expresan también resistencia a otros grupos de antimicrobianos incluidos los aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol. Los genes que codifican las BLEE y los que codifican la resistencia a otros antimicrobianos, pueden residir en el mismo plásmido conjugativo y, por lo tanto, se

Correspondencia: Dr. M. Pujol.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n.
08901 Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: mpujol@csb.scs.es

Manuscrito recibido el 11-11-2002; aceptado el 04-12-2002.

transmiten juntos de un microorganismo a otro, confiriendo el perfil de resistencia antibiótica múltiple. Por otro lado, los problemas clínicos también son consecuencia de que las cepas productoras de BLEE con frecuencia podrían parecer sensibles *in vitro* a los oximino betalactámicos, debido a diferencias cuantitativas en la actividad de ciertas BLEE frente a determinados sustratos. Ello ocasiona que los laboratorios de microbiología puedan tener dificultades para identificar de forma adecuada los fenotipos de BGN productores de BLEE⁸ y que algunos pacientes reciban un tratamiento antibiótico poco adecuado. En este sentido algunos estudios han demostrado que las cefalosporinas de amplio espectro no son eficaces en las infecciones producidas por BGN con BLEE, incluso cuando estos son aparentemente sensibles *in vitro*^{9,10}. Para corregir esta situación, el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) publicó recientemente unas nuevas directrices para detectar y confirmar la producción de BLEE en *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*¹¹. Estas nuevas directrices señalan que la producción de BLEE en estas especies debe sospecharse cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cefpodoxima es superior a 4 µg/ml o la CIM de ceftacidima, aztreonam, cefotaxima o ceftriaxona es superior a 1 µg/ml, o bien cuando los diámetros de los halos de inhibición de discos de cefpodoxima (10 µg), ceftacidima (30 µg), aztreonam (30 µg), cefotaxima (30 µg) o ceftriaxona (30 µg) sean iguales o inferiores a 17, 22, 27, 27 y 25 mm, respectivamente. El propio NCCLS indica que la confirmación de la presencia de BLEE debe realizarse mediante la demostración de sinergia entre ceftacidima y/o cefotaxima con ácido clavulánico, ya sea mediante difusión con disco (incremento de al menos 5 mm del diámetro del halo con discos que contienen además de la cefalosporina 10 µg de ácido clavulánico) o mediante microdilución (disminución de al menos 8 veces de la CIM de la cefalosporina en presencia de 4 µg/ml de ácido clavulánico). En estas circunstancias, los laboratorios de microbiología deben informar todas las cepas productoras de BLEE como resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam.

Por razones que no son bien conocidas, *E. coli*-BLEE se identifica con mayor frecuencia en pacientes que provienen de la comunidad o de centros de larga estancia, mientras que *K. pneumoniae*-BLEE es más prevalente en los hospitales, causando brotes epidémicos en las UCI, o como un patógeno endémico en las áreas de críticos o quirúrgicas. La amplia diseminación mundial de BGN con BLEE ha ocurrido de forma paralela al incremento en el consumo de cefalosporinas de tercera generación. La presión antibiótica selectiva, sobre todo con cefalosporinas, se ha señalado como factor desencadenante de brotes epidémicos producidos por *K. pneumoniae*-BLEE y del mantenimiento de situaciones de endemia elevada^{6,12}. Sin embargo, en ambientes en los que se detecta endémicamente la presencia de BGN-BLEE, el papel selectivo de las cefalosporinas puede tener menor importancia, siendo más relevante la presión selectiva antibiótica global¹³ o la que ejercen otros grupos de antibióticos, por ejemplo, las quinolonas. En este sentido, es muy interesante el artículo publicado en este número por nuestros colegas y buenos amigos de Argentina,

Bermejo et al, del Hospital Español de Rosario, en donde en un estudio caso-control observaron que los factores de riesgo independientemente relacionados con *K. pneumoniae*-BLEE fueron la adquisición nosocomial y el uso previo de ciprofloxacino².

Algunos autores han estudiado el impacto de la producción de BLEE en el curso clínico de los pacientes con infecciones graves producidas por BGN. Las consecuencias son de notable importancia: la infección por BGN-BLEE comportó un retraso significativo en el inicio del tratamiento antibiótico efectivo, una hospitalización más prolongada y un mayor coste hospitalario global que los controles con infecciones producidas por BGN no-BLEE¹⁴. Además, la producción de BLEE tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad en pacientes pediátricos¹⁵, aunque esta diferencia no ha podido observarse en nuestro hospital, en una población de adultos con bacteriemia por *K. pneumoniae*, seguramente porque la mayoría de casos estuvieron ocasionados por infección de catéter vascular; infección que en general comporta una baja mortalidad¹⁶.

Un artículo destacado que analiza cuidadosamente el impacto clínico de la producción de BLEE y el tratamiento empírico con cefalosporinas es el de Paterson et al⁹. En ese trabajo se recoge la experiencia de 32 pacientes con infecciones graves producidas por *K. pneumoniae*-BLEE que habían recibido tratamiento con cefalosporinas de amplio espectro. Todos los pacientes experimentaron un fracaso terapéutico cuando las CIM de las cefalosporinas estaban en el rango de sensibilidad intermedia pero, más importante, el 50% de los pacientes para los que las CIM de las cefalosporinas estaban dentro del rango de la sensibilidad, experimentaron también un fracaso terapéutico. Este trabajo fue realizado antes de la aplicación de las nuevas recomendaciones del NCCLS sobre las CIM de cefalosporinas y desde nuestro punto de vista tiene un interés especial porque refuerza por un lado la necesidad de la correcta detección de las BLEE por parte de los laboratorios de microbiología y, por otro, señala que las cefalosporinas de amplio espectro son un tratamiento inadecuado para las infecciones graves producidas por BGN-BLEE.

Descartadas las cefalosporinas y en muchos casos las quinolonas, las opciones terapéuticas se reducen sensiblemente. No se dispone de datos clínicos que permitan extraer conclusiones válidas en relación a la utilización de las combinaciones de betalactámico/inhibidor de betalactamasas en el tratamiento de infecciones por BGN-BLEE, y los estudios *in vitro* no son concluyentes. A título de ejemplo, un estudio muy reciente, multicéntrico, realizado en Italia, sugiere que la actividad *in vitro* de amoxicilina-ácido clavulánico y de piperacilina-tazobactam son comparables y muy superiores a la de ampicilina-sulbactam frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* con BLEE, con un porcentaje muy elevado de las cepas analizadas en el rango de la sensibilidad¹⁷. Por el contrario, otro importante estudio multicéntrico de mayor ámbito¹⁸, sugiere que la producción de BLEE reduce de forma notable la efectividad de estas combinaciones, siendo los carbapenémicos los fármacos más activos frente a BGN-BLEE. En nuestra experiencia, durante el brote epidémico por *K. pneumoniae*-BLEE en el Hospital de Bellvitge⁶, el 68% de las cepas fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico (CIM₉₀, 16 µg/ml) y el 45% a piperacilina-tazobac-

tam ($\text{CIM}_{90} > 256 \mu\text{g/ml}$), cifras que no permitieron su utilización como tratamientos empíricos en pacientes críticos con infecciones graves. Sin embargo, en un contexto clínico diferente, como es el del paciente con infección del tracto urinario no complicada por *E. coli*-BLEE, producidas por cepas en general con un mayor rango de sensibilidad, es muy probable que se pudiera utilizar cualquiera de esas combinaciones.

La creciente asociación entre resistencia a quinolonas y producción de BLEE, como es el caso del artículo de Bermejo et al y otros trabajos^{2,19}, sugiere que los carbapenémicos deben ser contemplados como los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones graves por microorganismos con BLEE. Sin embargo, es necesario señalar que la utilización (seguramente abusiva) de carbapenémicos, ha producido la aparición de los primeros casos de infecciones en pacientes ingresados en unidades de críticos, producidos por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE y de betalactamasas plasmídicas de clase C resistente a los mismos²⁰.

En resumen, nos enfrentamos a un problema creciente de resistencia antibiótica en BGN, tanto en el ámbito hospitalario como posiblemente en la comunidad, con claras implicaciones terapéuticas y de morbilidad. Una vez más el uso desmesurado e inadecuado de los antibióticos de amplio espectro ha sido una pieza clave en el inicio y desarrollo del problema.

Bibliografía

- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y Grupo de Estudio 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.
- Bermejo J, Lesnaberes P, Arnesi N, Gianello M, Notario R, Borda N, et al. Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftacídima. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:72-6.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
- Winokur PL, Cantón R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S94-103.
- Yuan M, Aucken H, Hall LMC, Pitt TL, Livermore DM. Epidemiological typing of klebsiellae with extended-spectrum β -lactamases from European intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:527-39.
- Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricard A, Pallarés R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:53-8.
- 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.
- Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:597-608.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
- Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Weenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 2002;34:135-46.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 12th informational supplement ed. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infections resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
- Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: Antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:55-60.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
- Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: Epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1481-91.
- Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricard A, Pallarés R, Liñares J, et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia, including strains producing extended-spectrum β -lactamase. *J Hosp Infect* 2001;47: 53-9.
- Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G, and The Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases in members of the family *enterobacteriaceae* in Italy: implications for resistance to β -lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:196-202.
- Johnson DM, Biedenbach DJ, Jones RN. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): Emphasis on its activity against resistant organisms populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:49-60.
- Paterson DL, Mulazimoglu, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Gottberg AV, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum β -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
- Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calcagni E, Projan SJ, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:352-5.