

Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000)

José Ramón Hernández^a, Álvaro Pascual^{a,b}, Rafael Cantón^c, Luis Martínez-Martínez^{a,b} y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH)^d

^aServicio de Microbiología y ^bDepartamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla. ^cServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. ^dGrupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH): L. Michaus (Vitoria, Álava); C. Martínez Peinado (Villajoyosa, Alicante); A. Yagüe (Orihuela, Alicante); A. Torreblanca (Cangas del Narcea, Asturias); A. Fleites (Oviedo, Asturias); J. J. Moreno (Mérida, Badajoz); J. Gil (Palma de Mallorca, Baleares); M. A. Domínguez (Barcelona); F. Marco (Barcelona); O. del Valle (Barcelona); F. Corcoy (San Pedro de Rivas, Barcelona); E. Ojeda (Burgos); P. Marín (Cádiz); C. Fernández (Santander, Cantabria); R. Carranza (Alcázar de San Juan, Ciudad Real); F. Rodríguez (Córdoba); I. Álamo (Gran Canaria); M. De la Rosa (Granada); J. Gutiérrez (Granada); M. Gomáriz (San Sebastián, Guipúzcoa); I. Cuesta (Jaén); M. Cartelle (A Coruña); M. Rodríguez (Ferrol, A Coruña); R. Cantón (Madrid); E. Cercenado (Madrid); L. Folgueira (Madrid); A. Delgado Iribarren (Alcorcón, Madrid); L. Torroba (Pamplona, Navarra); J. J. García Irure (Pamplona, Navarra); B. Fernández (Orense); F. Lueiro (Pontevedra); I. Otero (Vigo, Pontevedra); E. García Sánchez (Salamanca); J. R. Hernández (Sevilla); A. Moreno (Tenerife); C. Aspiroz (Teruel); E. García Leoni (Toledo); C. Ezpeleta (Bilbao, Vizcaya); J. Castillo (Zaragoza) y J. García Moya (Zaragoza).

INTRODUCCIÓN. Descripción de los aspectos demográficos de un estudio prospectivo multicéntrico sobre aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), realizado en España durante el período de marzo a junio de 2000.

MÉTODOS. En el estudio participaron 40 hospitales, que recogieron 352 cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* con fenotipos compatibles con la producción de BLEE. Se rellenó para cada aislamiento un formulario de datos clínicos y demográficos. Las cepas se enviaron a un centro coordinador donde se comprobó la identificación y la sensibilidad (microdilución, normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]).

RESULTADOS. Se identificaron 240 cepas productoras de BLEE, incluyendo 170 *E. coli* y 70 *K. pneumoniae*. Se aislaron cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+) en 33 y 17 de los 40 hospitales participantes, respectivamente. *E. coli* BLEE (+) supuso entre el 0 y el 2,4% del total de *E. coli* aislados en los hospitales participantes. En el caso de *K. pneumoniae* este rango osciló entre el 0 y el 16,7%. El 51% de las cepas de *E. coli* BLEE (+) se aislaron en muestras extrahospitalarias. El 93% de las cepas de *K. pneumoniae* BLEE (+) se aislaron en muestras intrahospitalarias. Los aislamientos de *E. coli* BLEE (+) provenían principalmente de medicina y cirugía, mientras que los de *K. pneumoniae* provenían de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y pediatría. Las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* se aislaron con más frecuencia en muestras de orina. Los rangos en años de los pacientes con *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+) fueron 0-93 y 0-83, respectivamente, y las medianas 58 y 1, respectivamente (64 y 53 excluyendo los casos pediátricos).

CONCLUSIONES. Se han identificado cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE (+) en el 90% de los hospitales participantes. En términos absolutos, *E. coli* BLEE (+) es más frecuente que *K. pneumoniae* BLEE (+), aunque este último fue más prevalente en nuestro estudio. El 51% de *E. coli* productores de BLEE son de origen extrahospitalario.

Palabras clave: *E. coli*. *K. pneumoniae*. Betalactamasas de espectro extendido.

Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002)

INTRODUCTION. To describe demographic aspects of a prospective multicentric nationwide study on *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamases (ESBL) in Spain, between March and June 2000.

METHODS. 352 *E. coli* and *K. pneumoniae* strains showing a phenotype compatible to ESBL production were collected from 40 Spanish Hospitals. A form with demographic and clinical data was filled for every isolate. Identification and susceptibility testing (microdilution, NCCLS guidelines) were performed in a reference centre.

RESULTS. 240 strains (170 *E. coli* and 70 *K. pneumoniae*) produced ESBL. *E. coli* ESBL (+) strains were isolated in 33 out of 40 participating hospitals, whereas *K. pneumoniae* were isolated in 17 hospitals. *E. coli* ESBL (+) prevalence ranged from 0% to 2.4% and *K. pneumoniae* ESBL (+) from 0% to 16.7%. Fifty-one percent of *E. coli* ESBL (+) were from outpatients, whereas 93% of *K. pneumoniae* ESBL (+) were from inpatients. *E. coli* ESBL (+) were mainly collected from Medicine and Surgery wards and *K. pneumoniae* from ICU and Pediatrics. ESBL (+) strains were isolated more frequently from urine samples.

Correspondencia: Dr. J.R. Hernández.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: joserhb@teleline.es.

Manuscrito recibido el 27-06-2002; aceptado el 04-11-2002.

Patients' ages ranged from 0 to 93 years for *E. coli* (median 58 years) and 0 to 83 years for *K. pneumoniae* (median: 1 year). Paediatric cases excluded, these median values were 64 and 53 years, respectively.

CONCLUSIONS. *E. coli* and *K. pneumoniae* ESBL (+) were identified in 90% of the participating hospitals. Although *E. coli* was more frequently isolated than *K. pneumoniae*, production of ESBL was more prevalent in *K. pneumoniae*. Fifty-one percent of ESBL producing *E. coli* were isolated from outpatients.

Key words: *E. coli*. *K. pneumoniae*. Extended spectrum betalactamase.

Introducción

En los últimos años se ha descrito un incremento en el aislamiento de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) posiblemente relacionado con el uso generalizado de cefalosporinas de amplio espectro¹. Desde 1983, año de aparición de la primera cepa productora de BLEE, estos microorganismos se han ido describiendo en diferentes partes del mundo. Además de conferir resistencia a todos los betalactámicos, excepto cefamicinas y carbapenemas², los plásmidos que codifican las BLEE contienen, con frecuencia, otros genes de resistencia para distintos antimicrobianos, como aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol²⁻⁴. Además, por razones poco conocidas, las cepas BLEE (+) son más frecuentemente resistentes a quinolonas que las cepas no productoras de BLEE^{1,5}. Todo ello determina que las opciones terapéuticas para las

infecciones causadas por bacterias que producen BLEE sean muy limitadas.

Se han realizado numerosos estudios locales, nacionales o supranacionales en diferentes países, para determinar la incidencia de cepas BLEE (+).

Es posible que la incidencia de cepas productoras de BLEE haya estado infravalorada en numerosos países, debido a las limitaciones de los sistemas automáticos para la determinación de la sensibilidad para la detección de estas cepas. Incluso empleando métodos estandarizados de antibiograma, los criterios establecidos para las diferentes categorías clínicas establecidas por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) anteriores a 2000 dificultaban enormemente la detección de la resistencia causada por las BLEE.

Diversos centros españoles colaboran en la actualidad en estudios multicéntricos nacionales o supranacionales de los que se pueden extraer datos microbiológicos sobre patógenos multirresistentes, incluyendo enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Sin embargo, hasta ahora se carece de datos que permitan conocer la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en España. Por este motivo se inició a través del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) un estudio prospectivo multicéntrico para conocer la prevalencia real de los dos principales patógenos productores de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, en diferentes áreas geográficas de nuestro país.

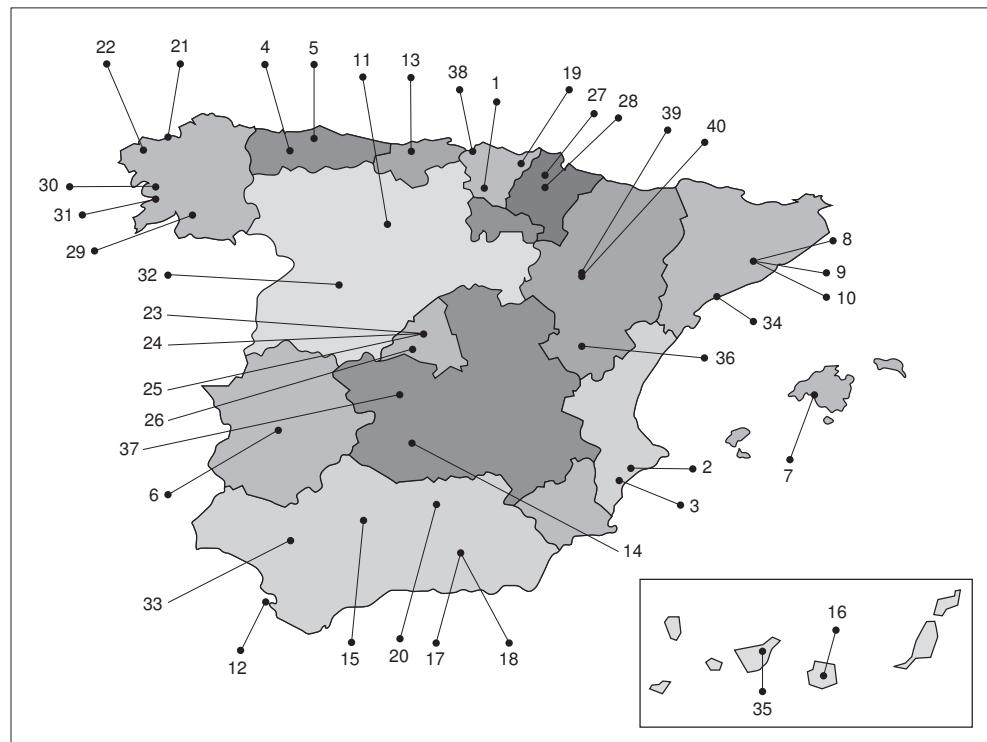


Figura 1. Distribución geográfica de los hospitales participantes. La correspondencia de los números se detalla en la tabla 1.

Métodos

Centros participantes

En el estudio participaron 40 hospitales representativos de todo el territorio nacional español (fig. 1). El centro coordinador fue el Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Microorganismos

Durante el período comprendido entre el 1 de marzo y el 30 de junio de 2000 se seleccionaron en cada centro participante todas las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* para las que los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de una o más de las siguientes cefalosporinas: cefotaxima, ceftacídima, cefepima y aztreonam, fueran iguales o superiores a 2 mg/l en el caso de los hospitales que realizaran microdilución. En el caso de los hospitales que efectuasen antibiograma mediante difusión con disco, se seleccionaron aquellas cepas para las que los diámetros de halo fueran inferiores a 22 mm (ceftacídima, discos de 30 µg) y/o 27 mm (cefotaxima, discos de 30 µg; aztreonam, discos de 30 µg).

Se excluyeron los aislamientos obtenidos de la misma muestra y del mismo paciente en los que el antibiograma de rutina no indicó, en alguno de los antimicrobianos evaluados, diferencias mayores de 2 diluciones.

Datos demográficos

Para cada uno de los aislamientos se llenó una hoja de recogida de datos, que incluía sexo y edad del paciente, tipo y origen de la muestra, servicio de procedencia y fecha de recogida. Se consideraron cepas intrahospitalarias las aisladas en pacientes ingresados durante más de 48 h. Adicionalmente se solicitaron datos generales del hospital, así como del número total de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas durante el período de estudio (en el área sanitaria y en la unidad de cuidados intensivos [UCI]).

Caracterización de los microorganismos

Las cepas seleccionadas en cada centro y las correspondientes hojas de datos se enviaron mensualmente al centro coordinador del estudio donde se procedió a la identificación definitiva de cada aislamiento empleando el sistema API 20E (bioMérieux), y se confirmó la producción de BLEE mediante microdilución con los siguientes antimicrobianos: cefotaxima, ceftacídima, cefepima y aztreonam con y sin ácido clavulánico (4 mg/l). Una disminución de 8 o más veces de la CIM de uno o más de los antimicrobianos señalados en presencia del inhibidor indicó la presencia de una BLEE.

Resultados

De los 40 hospitales participantes, 10 tienen más de 1.000 camas, 20 tienen entre 500 y 1.000 y 10 tienen menos de 500 camas.

A lo largo de los 4 meses de estudio se enviaron 352 cepas, incluyendo 262 *E. coli*, 81 *K. pneumoniae* y 9 cepas de otras especies. De las 352 cepas se confirmó la producción de BLEE en 240 (68%). De éstas, 170 (71%) se identificaron como *E. coli* y 70 (29%) como *K. pneumoniae*. Estos valores indican que el porcentaje de cepas BLEE (+) del total de cepas de cada especie recibidas fue del 64,9% (170/262) en el caso de *E. coli* y del 86,4% (70/81) en el de *K. pneumoniae*.

Se aislaron cepas de *E. coli* productoras de BLEE en 33 hospitales de los 40 participantes (82,5%) y cepas de *K. pneumoniae* BLEE (+) en 17 (42,5%). En conjunto, se aislaron cepas BLEE (+) de una u otra especie en el 90% de los hospitales participantes. Las cepas de *E. coli*

TABLA 1. Frecuencia de aislamiento de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles

Hospital	Ciudad	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
1 Txagorritxu	Vitoria (Álava)	0	0
2 Marina Baixa	Villajoyosa (Alicante)	0,8	0
3 Vega Baja	Orihuela (Alicante)	0,19	2,17
4 Severo Ochoa	Cangas del Narcea (Asturias)	0	0
5 General de Asturias	Oviedo (Asturias)	0,93	0
6 Mérida	Mérida (Badajoz)	0,43	0
7 Son Dureta	Palma de Mallorca (Baleares)	0	0,8
8 Bellytge	Barcelona	0,33	4,79
9 Clínic	Barcelona	0,68	1,75
10 Vall d'Hebron	Barcelona	0,26	1,42
11 General Yagüe	Burgos	0,22	0
12 Puerta del Mar	Cádiz	0	7
13 Marqués de Valdecilla	Santander (Cantabria)	0,36	0
14 La Mancha Centro	Alcázar de San Juan (Ciudad Real)	0,7	0
15 Reina Sofía	Córdoba	2,02	1,69
16 Doctor Negrín	Gran Canaria	0,16	4,39
17 Virgen de las Nieves	Granada	2,38	0
18 San Cecilio	Granada	0,59	2,53
19 Nuestra Señora de Aránzazu	San Sebastián (Guipúzcoa)	0,05	0
20 General Ciudad de Jaén	Jaén	1,23	11,11
21 Juan Canalejo	A Coruña	0,22	2,4
22 Arquitecto Marcide	Ferrol (A Coruña)	0,59	0
23 Ramón y Cajal	Madrid	1,01	1,51
24 Gregorio Marañón	Madrid	0,76	5,66
25 12 de Octubre	Madrid	ND*	ND*
26 Alcorcón	Alcorcón (Madrid)	0,1	0
27 Virgen del Camino	Pamplona (Navarra)	1,16	0
28 Navarra	Pamplona (Navarra)	0,26	3,57
29 Santa María Nai	Orense	ND**	ND
30 Provincial de Pontevedra	Pontevedra	0,09	0
31 Xeral Cíes	Vigo (Pontevedra)	0,34	0
32 Clínico	Salamanca	0	0
33 Virgen Macarena	Sevilla	2,37	0
34 San Camilo	S. Pere de Ribas (Barcelona)	0,17	0
35 Virgen de la Candelaria	Tenerife	1	16,67
36 Alcañiz	Teruel	0,3	0
37 Parapléjicos	Toledo	0	7,32
38 Basurto	Bilbao (Vizcaya)	0	0
39 Lozano Blesa	Zaragoza	0,62	0
40 Miguel Servet	Zaragoza	0,33	0

Datos expresados como porcentajes sobre el total de cepas aisladas en el período de estudio.

ND: no determinado por no disponer de los datos de aislamientos totales.

*3 *E. coli* y 2 *K. pneumoniae* BLEE (+).

**1 *E. coli* BLEE (+).

productoras de BLEE suponían el 0,5% (límites, 0-2,4%) del total de *E. coli* aislados en todos los centros (tabla 1). Cabe destacar que los 4 hospitales con mayor porcentaje de *E. coli* BLEE (+) se encuentran en la comunidad autónoma de Andalucía. En el caso de *K. pneumoniae* este

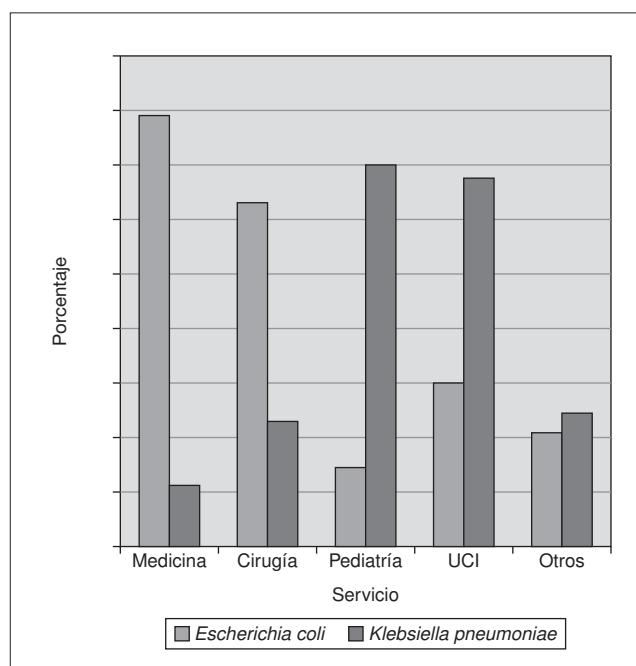


Figura 2. Distribución (%) de cepas productoras de BLEE por servicios.

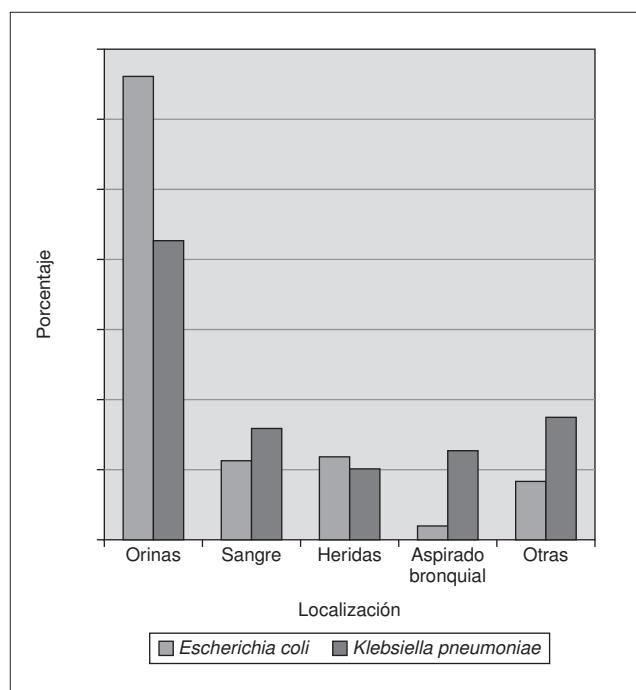


Figura 3. Porcentajes de cepas productoras de BLEE por muestras.

porcentaje fue de 2,7% (límites, 0-16,7%) (tabla 1), existiendo mayor dispersión geográfica en los centros con mayores tasas de aislamientos BLEE (+) que en el caso de *E. coli*. Destaca el elevado porcentaje detectado en el Hospital Virgen de la Candelaria de Tenerife (16,7%).

Si nos referimos exclusivamente a los aislamientos de las unidades de cuidados intensivos (UCI), la frecuencia de aislamiento de *K. pneumoniae* sobre el total de

aislamientos de UCI fue de 3,9% (límites, 0-64,7%). El mayor porcentaje de aislamientos (64,7%) correspondió al hospital Gregorio Marañón de Madrid. En el caso de *E. coli*, las cifras fueron significativamente menores, con una frecuencia de 1,3% (límites, 0-28,6%), correspondiendo el mayor porcentaje al Hospital Clínico de Zaragoza.

Del total de cepas aisladas, el 46% de *E. coli* y el 66% de *K. pneumoniae* BLEE (+) se aislaron en varones. El rango de edad de los pacientes en los que se aislaron *E. coli* productores de BLEE fue de 0 a 93 años y la mediana de 58 años. En el caso de *K. pneumoniae*, el rango fue de 0 a 83 años y la mediana de un año. Excluyendo los casos en menores de un año la mediana de edad fue de 64 (*E. coli*) y 53 años (*K. pneumoniae*).

El 51% de las muestras en las que se aisló *E. coli* BLEE (+) fueron extrahospitalarias, mientras que el 93% de las muestras con *K. pneumoniae* BLEE (+) fueron intrahospitalarias.

Los servicios de los que provenían las muestras con *E. coli* BLEE (+) fueron: medicina (39,5%), cirugía (27%), UCI (15%), pediatría (7,5%) y otros (11%). Las cepas de *E. coli* se aislaron de orinas (66%), sangre (11%), heridas (12%), broncoaspirados (3%), catéteres (1%) y otras muestras (6%) (figs. 2 y 3).

Las muestras con *K. pneumoniae* BLEE (+) provenían de los siguientes servicios: medicina (6%), cirugía (12%), UCI (34%), pediatría (35%) y otros (13%). Las cepas de *K. pneumoniae* se aislaron de orinas (43%), sangre (16%), heridas (10%), broncoaspirados (13%), catéteres (10%) y otras muestras (8%) (figs. 2 y 3).

Discusión

La aparición de BLEE ha constituido uno de los principales problemas de resistencia a los antimicrobianos durante las últimas dos décadas.

K. pneumoniae es el microorganismo en el que con más frecuencia se han venido describiendo BLEE³. Ello, probablemente, está relacionado con el hecho de que esta especie forma parte de la flora normal, sobrevive durante bastante tiempo sobre la piel y los fomites y adquiere con cierta facilidad plásmidos conjugativos². En menor medida, también se ha descrito producción de BLEE en *E. coli* y en otras enterobacterias, incluyendo las que producen betalactamasas cromosómicas inducibles de clase C, como *Enterobacter aerogenes*¹.

En nuestro estudio, los porcentajes de cepas que realmente producían BLEE sobre el total de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* enviadas fueron del 64,9 y del 86,4%, respectivamente. Es importante resaltar que este estudio no fue diseñado para evaluar la capacidad de los centros participantes en la identificación con fiabilidad de cepas BLEE (+), por lo que no pueden obtenerse conclusiones sobre este aspecto. Desde otro punto de vista, el estudio sí ha permitido, con alta probabilidad, identificar la mayoría de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+) que realmente se aislaron. Las diferencias en los porcentajes de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* que verdaderamente producían BLEE se debe posiblemente a que las cepas de *E. coli* pueden tener CIM elevadas a cefalosporinas de la tercera generación por mecanismos diferentes a la producción de BLEE, fundamentalmente hiperproducción de AmpC^{6,7}, lo que muy raramente ocurre en *K. pneumoniae*.

En la mayoría de los estudios previos, los microorganismos productores de BLEE se han aislado principalmente en el ámbito hospitalario, y, dentro de éste, en las UCI, ya sea en forma de brotes o como casos aislados. Varios estudios sobre la prevalencia de infección por *K. pneumoniae* BLEE (+) en hospitales europeos indican que hasta el 42% de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en las UCI y el 20% de las aisladas fuera de la UCI producen BLEE, aunque existen notables variaciones en distintos países, y en diferentes centros del mismo país^{1,8-10}. En Estados Unidos estas cifras disminuirían hasta el 10% dentro de las UCI y al menos al 5% fuera de éstas. En las UCI de nuestro estudio, *K. pneumoniae* BLEE (+) supuso el 4,2% del total, si bien los porcentajes variaron enormemente según los centros. *E. coli* BLEE (+) representó el 1,3% del total de cepas aisladas en UCI. Existen pocos datos en la literatura sobre la prevalencia de *E. coli* BLEE (+) en este tipo de unidades.

En España, los primeros microorganismos productores de BLEE se describieron en 1988¹¹, aunque en estudios retrospectivos se identificaron microorganismos con perfiles de sensibilidad compatibles con la producción de BLEE en cepas aisladas en Madrid en 1985 y 1987¹¹. La primera epidemia por cepas BLEE (+) conocida en nuestro país (1988-1990)¹² incluyó aislamientos de *K. pneumoniae* (61%), *Serratia marcescens* (31%), *K. oxytoca* (5%) y *E. coli* (3%). Estas cepas también eran resistentes a aminoglucósidos, cloranfenicol, sulfamidas y tetraciclina. Los datos sobre sensibilidad y resistencia de las cepas de este estudio a un amplio rango de antimicrobianos de uso clínico están actualmente en evaluación.

De entre los estudios posteriores sobre cepas BLEE (+) en nuestro país, cabe destacar los realizados sobre el brote ocurrido en el hospital de Bellvitge (Barcelona) entre 1993 y 1995, durante el cual las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE supusieron el 35% del total de aislamientos de esta especie. El 72% de los pacientes en los que se aislaron *K. pneumoniae* BLEE (+) estaban ingresados en la UCI. Entre estas cepas existía un clon predominante que producía, en la mayoría de los casos, una BLEE de punto isoelectrónico 7,6^{13,14}.

También fue realizado en Barcelona (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) un estudio con cepas clínicas resistentes a cefalosporinas de tercera generación aisladas entre 1994 y 1996, en el que encontraron solamente expresión de BLEE en el 0,14% de *E. coli* y en el 0,17% de *K. pneumoniae*. Las BLEE se identificaron como TEM-12, SHV-2 y CTX-M-9. En un período posterior al de este estudio (1997-1999) los porcentajes de aislamiento de cepas productoras de BLEE aumentaron ligeramente (*E. coli*, 0,5%; *K. pneumoniae*, 1,6%), siendo en este período más del 70% de las BLEE observadas del tipo CTX-M-9¹⁵.

En otro estudio del hospital Ramón y Cajal (Madrid), sobre cepas de *K. pneumoniae* aisladas entre 1989 y 2000, las cepas productoras de BLEE representaron el 4,8% del total de *K. pneumoniae*. La mayoría de los aislamientos procedían de pacientes ingresados en la UCI y en unidades quirúrgicas. En este estudio se observó una gran variabilidad genética (31 clones en 62 cepas evaluadas) y se reconocieron 6 BLEE diferentes⁴. Uno de los clones produjo una epidemia en una UCI neonatal entre 1997 y 1998¹⁶.

Los datos de nuestro trabajo indican, durante el período estudiado, una prevalencia global en España de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE del 0,5 y el 2,7%, respectivamente, datos acordes con los de estudios multicéntricos publicados hasta ahora en otros países, como Francia e Italia^{17,18}.

Por otro lado, en números absolutos, *E. coli* BLEE (+) fue más frecuente que *K. pneumoniae* (170 frente a 70 cepas), tanto en aislamientos intrahospitalarios como extrahospitalarios, lo cual difiere con los estudios mencionados anteriormente.

Probablemente este hecho se deba al aumento en el número de aislamientos de *E. coli* BLEE (+) en muestras de pacientes no hospitalizados, que en nuestro estudio supusieron más de la mitad (51%) de éstos, hecho notable que también se está observando en otros trabajos actualmente en desarrollo en nuestro país. Hasta hace poco, se consideraba que los microorganismos productores de BLEE causantes de infecciones eran un problema casi exclusivamente nosocomial, que afectaba a pacientes ingresados con enfermedades debilitantes, tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y estancia hospitalaria prolongada, especialmente en UCI y cirugía⁴. En el caso de *E. coli* BLEE (+), los datos obtenidos en nuestro estudio indican que en España este microorganismo se aísla principalmente en muestras de orina (66%), procedente de personas en un amplio rango de edad (0-93 años) y, en el 51% de los casos, en pacientes no hospitalizados. Para encontrar las posibles causas de esta tendencia en la epidemiología de *E. coli* BLEE (+) se están llevando a cabo nuevos estudios sobre factores de riesgo en pacientes infectados con cepas BLEE (+) en la comunidad.

Por el contrario, los datos de nuestro estudio, en el cual el 93% de los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE (+) proceden de muestras intrahospitalarias, indican que este microorganismo sigue siendo un problema principalmente nosocomial y que los servicios donde se encuentran principalmente son las UCI, tanto de adultos como pediátricas, datos también constatados en publicaciones previas^{1,3,4}.

Finalmente, es destacable la gran diferencia en las medianas de las edades de los pacientes con aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE. El hecho de que la mediana para *K. pneumoniae* sea de un año se debe al gran número de aislamientos en unidades de neonatología y pediatría y a que, durante el estudio, se produjeron brotes nosocomiales en estas unidades en varios de los hospitales participantes en el mismo. El estudio de la relación clonal de las cepas y de las características de las BLEE producidas, actualmente en desarrollo, aclarará muchas de estas dudas.

Se puede concluir de este estudio que el aislamiento de microorganismos productores de BLEE es un problema presente prácticamente en toda la geografía española, que es más frecuente, en términos absolutos, en *E. coli*, y que más de la mitad de éstos se aíslan en muestras de origen extrahospitalario.

Agradecimientos

Los autores agradecen al GEIH su colaboración para el desarrollo de este estudio. El GEIH agradece a los laboratorios Astra Zeneca,

Wyeth Lederle y Bristol Myers Squibb la financiación parcial de este estudio.

Bibliografía

1. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
2. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
3. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13 (Suppl 1):S17-S29.
4. Coque TM, Oliver A, Pérez-Díaz JC, Baquero F, Cantón R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:500-10.
5. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
6. Caroff N, Espaze E, Gautreau D, Richet H, Reynaud A. Analysis of the effects of -42 and -32 ampC promoter mutations in clinical isolates of *Escherichia coli* hyperproducing ampC. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:783-8.
7. Martínez-Martínez L, Conejo MC, Pascual A, Hernández-Alles S, Ballesta S, Ramírez de Arellano-Ramos E, et al. Activities of imipenem and cephalosporins against clonally related strains of *Escherichia coli* hyperproducing chromosomal beta-lactamase and showing altered porin profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2534-6.
8. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183-9.
9. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:409-24.
10. Yuan M, Aucken H, Hall LM, Pitt TL, Livermore DM. Epidemiological typing of klebsiellae with extended-spectrum beta-lactamases from European intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:527-39.
11. Baquero F, Reguera JA, Ojeda M, Cantón R, Martínez JL, Martínez-Beltrán J, et al. *Escherichia coli* con resistencia a cefalosporinas de tercera generación codificada por beta-lactamasa de tipo plasmídico: primer brote en España. *Rev Esp Microbiol Clin* 1988;581-2.
12. Fernández-Rodríguez A, Reguera JA, Pérez-Díaz JC, Picazo JJ, Baquero F. Primera epidemia española de resistencia plasmídica a cefalosporinas de tercera generación: implicación de SHV-2. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1992;10:456-61.
13. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:53-8.
14. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001; 47:53-9.
15. Sabaté M, Miró E, Navarro F, Verges C, Aliaga R, Mirelis B, et al. Beta-lactamases involved in resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996, in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother* 2002;49:989-97.
16. 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 risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:55-60.
17. De Champs C, Sirot D, Chanal C, Bonnet R, Sirot J. A 1998 survey of extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in France. The French Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3177-9.
18. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy: Implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:196-202.