

## Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido: un nuevo reto terapéutico

La resistencia a los antibióticos betalactámicos es atribuible fundamentalmente a la producción de enzimas betalactamasas. Se conocen múltiples clases de enzimas pertenecientes a esta familia que pueden transferirse a través del cromosoma bacteriano o mediante genes codificados en plásmidos o transposones.

De entre este grupo, las betalactamasas de espectro extendido (*blees*), también denominadas betalactamasas de espectro ampliado (*bleas*), constituyen un alarmante problema en la actualidad, debido a que presentan un amplio espectro de inactivación frente a la mayoría de los antibióticos disponibles.

Por definición, las *blees* son enzimas betalactamasas producidas por microorganismos gramnegativos, pertenecen a la clase molecular A o D en base a la secuencia de aminoácidos, tienen capacidad para hidrolizar cefalosporinas con un grupo oximino (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) a una velocidad igual o un 10% superior a la observada para bencilpenicilina, presentan un residuo serina en el centro activo y generalmente son inhibidas *in vitro* por inhibidores de betalactamasas<sup>1</sup>.

La mayoría de las *blees* son codificadas en plásmidos, los cuales se pueden transferir entre diferentes cepas de una misma especie y entre distintas especies bacterianas. En general presentan actividad hidrolítica frente a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, cefalosporinas con un grupo oximino y monobactámico.

Las *blees* derivan mayoritariamente de mutaciones en genes de penicilinas originarias de las familias temoniera (TEM), variable sulfidril (SHV) y oxacilin (OXA), aunque en los últimos años han surgido *blees* pertenecientes a otras muchas familias.

La prevalencia de microorganismos productores de *blees* es muy variable cuando se consideran diferentes regiones geográficas. El rango en Europa oscila desde un 1-5% en los países del norte hasta un 39-47% en los del este<sup>2</sup>. En un estudio español reciente se ha reportado un aumento de la incidencia de *blees*, desde el 1,6% en el año 2001 hasta el 4,1% en el 2003<sup>3</sup>.

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* constituyen los principales microorganismos productores de *blees*, aunque en los últimos años ha aumentado el número de especies capaces de producir estas enzimas. La producción de *blees* por especies del género *Salmonella* es alarmante, ya que estos microorganismos forman parte de la microflora de animales de granja utilizados en la alimentación humana<sup>1</sup>.

La transmisión de los microorganismos productores de *blees* se produce fundamentalmente a través de las manos del personal sanitario y, en menor grado, por contaminación de superficies y material sanitario. Las medidas de control de la infección se basan principalmente en el aislamiento de contacto.

Se han identificado como factores que aumentan el riesgo de producción de *blees* una estancia hospitalaria prolongada, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, existencia de ingresos previos, administración de múltiples ciclos de tratamiento antibiótico, principalmente cefalosporinas de amplio espectro, inserción de catéteres, drenajes biliares y sondas urinarias, intubación y ventilación mecánica y ciertas enfermedades de base como neoplasia y fallo cardíaco<sup>1</sup>.

Un inconveniente asociado a los microorganismos productores de *blees* radica en su rápida y amplia diseminación, favorecida por la existencia de reservorios. Tanto los pacientes ambulatorios como aquellos que residen en centros de acogida e instituciones para crónicos podrían actuar favoreciendo su difusión. En una experiencia realizada en España se observó un aumento en la incidencia de portadores de microorganismos productores de *blees* en pacientes ambulatorios, desde el 2,1% en el año 2001 hasta el 7,5% en el año 2002<sup>4</sup>.

En cuanto al tratamiento antibiótico, los carbapenémicos y, en menor proporción, las cefamicinas se consideran de elección<sup>5,6</sup>.

Los carbapenémicos presentan actividad frente a prácticamente la totalidad de cepas productoras de *blees*. A pesar de ello, se ha descrito recientemente el aislamiento de cepas de *K pneumoniae* que presentan un alto nivel de resistencia frente a ertapenem por pérdida de porinas, con la consiguiente incapacidad de este antibiótico para penetrar al interior de la célula bacteriana<sup>7</sup>.

Las cefamicinas constituyen una alternativa de segunda elección para el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos. En la actualidad esta familia de

Ferrández Quirante O, Grau Cerrato S, Luque Pardos S, Berenguer Torrijo N, Mateu-de Antonio J. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido: un nuevo reto terapéutico. Farm Hosp 2005; 29: 351-353.

antibióticos ha perdido actividad por la aparición de dos mecanismos adicionales de resistencia distintos a la producción de *blees*: la emergencia de una cefalosporinasa de clase C (AmpC) y, con menor importancia, la pérdida de las porinas *Omp F* y *Omp C*, lo cual impide la penetración del antibiótico al interior del microorganismo<sup>8</sup>.

Los aminoglucósidos presentan una actividad limitada frente a la mayoría de cepas productoras de *blees*, siendo gentamicina el menos activo dentro de esta familia<sup>1</sup>. La explicación radica en que, con frecuencia, estas cepas contienen plásmidos que codifican adicionalmente resistencia a los aminoglucósidos.

Las quinolonas presentan una actividad limitada frente a los microorganismos productores de *blees*. Aunque la resistencia a esta familia de antibióticos se codifica en el cromosoma, se ha observado una asociación entre la producción de *blees* y la presencia de resistencia a estos antimicrobianos<sup>9</sup>. Una posible explicación es que la amplia utilización de quinolonas ha dado lugar a la selección de cepas resistentes a esta familia de antibióticos y con capacidad para producir *blees*.

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y la combinación de betalactámicos más inhibidores de betalactamasas no son alternativas efectivas debido, en gran parte, al efecto inóculo (aumento de la concentración mínima inhibitoria para el agente antimicrobiano en presencia de una mayor cantidad de microorganismos). Además, la pérdida de porina puede contribuir a la disminución de la actividad en el caso de la combinación betalactámicos más inhibidores de betalactamasas. A pesar de que se ha recomendado el tratamiento con este último grupo de antibióticos<sup>10</sup>, en la actualidad se ha observado que la actividad *in vitro* frente al microorganismo productor de *blees* no se correlaciona con su actividad *in vivo*<sup>5</sup>. Únicamente se debería considerar el tratamiento con betalactámicos más inhibidores de betalactamasas en infecciones con inóculos pequeños de microorganismos y/o en localizaciones en las que estos agentes alcanzaran concentraciones elevadas, como es el caso de las infecciones urinarias no complicadas. No obstante, esto implica la necesidad de la información por parte del laboratorio de microbiología acerca de la concentración inhibitoria mínima para la *blee* aislada, así como de un conocimiento exhaustivo de las relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de este grupo de antibióticos. A pesar de que este último grupo de antibióticos muestra una actividad *in vitro* frente al microorganismo productor de *blees*, esta no se correlaciona con su actividad *in vivo*<sup>5</sup>.

Adicionalmente, en un estudio reciente se ha reportado que casi un 20% de las cepas productoras de *blees* presentaron un fenotipo de multiresistencia, afectando, además de a los betalactámicos, a otros antibióticos como cotrimoxazol, aminoglucósidos y fluoroquinolonas<sup>11</sup>.

Esta situación puede agravarse en los próximos años, ya que recientemente se ha descrito un nuevo grupo de betalactamasas, denominadas metalobetalactamasas, aisladas de cepas del género *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Stenotrophomonas*, *Bacteroides*, *Serratia*, *Flavobacterium* y

*Legionella*<sup>12</sup>. La existencia de estas enzimas puede tener una repercusión de gran importancia clínica ya que inactivan la mayoría de antibióticos betalactámicos, incluyendo los carbapenémicos. La potencial diseminación de las metalobetalactamasas entre las bacterias es una situación muy alarmante, ya que no se dispone de antibióticos activos frente a cepas productoras de estas enzimas.

A la creciente dificultad que supone el tratamiento de estas infecciones hay que añadir la escasa investigación por parte de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos antibacterianos activos frente a microorganismos productores de *blees*. En comparación con otros fármacos, los antimicrobianos presentan la media más baja de desarrollo clínico desde 1982<sup>13</sup>. Los motivos principales incluyen tanto el elevado coste que supone el desarrollo de estos fármacos como la presión existente, por parte de las autoridades sanitarias, para reducir los precios de los mismos. Como consecuencia, la investigación se ha centrado en fármacos con un potencial de rentabilidad mucho mayor, principalmente los utilizados en tratamientos crónicos.

Todo ello ha generado el impulso de diversas estrategias por parte de sociedades científicas como la *Infectious Diseases Society of America*, con el fin de estimular la investigación en el campo de la antibioterapia. Recientemente se ha aprobado un nuevo antibiótico, la tigeciclina, de futura comercialización en España y que presenta actividad frente a *blees*. En estos momentos se están desarrollando péptidos sintéticos con la esperanza de que en el futuro puedan ocupar el lugar de otros antibióticos que han perdido actividad en el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos, incluyendo las cepas productoras de *blees*.

En resumen, la incidencia de microorganismos productores de *blees* ha ido en aumento en los últimos años. Sin embargo, todavía no se ha alcanzado un porcentaje de aislamientos que implique la necesidad de la cobertura empírica de las infecciones producidas por estos microorganismos.

En cuanto al tratamiento dirigido (una vez identificado el agente etiológico de la infección y su sensibilidad frente a los distintos antibióticos), las alternativas terapéuticas quedan reducidas, fundamentalmente, a los carbapenémicos y, en menor grado, a las cefamicinas. Sin embargo, la terapia con carbapenémicos no está exenta de complicaciones, ya que puede estar asociada con una mayor selección de cepas resistentes a esta familia de antibióticos, en especies de *Pseudomonas* o en *Acinetobacter baumannii* y/o con superinfección por otros patógenos intrínsecamente resistentes como *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>14</sup>. Adicionalmente, el aislamiento reciente de enzimas más agresivas puede generar un vacío terapéutico en el tratamiento de estas infecciones.

O. Ferrández Quirante, S. Grau Cerrato, S. Luque Pardos, N. Berenguer Torrijo, J. Mateu-de Antonio

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

## Bibliografía

1. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273-95.
2. Goossens H. Mystic program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 183-9.
3. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Antimicrobial-Resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 546-53.
4. Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended spectrum  $\beta$ -lactamase. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1024-5.
5. Paterson DL, Wen-Chien K, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *CID* 2004; 39: 31-7.
6. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-3.
7. Jacoby GA, Chow N. Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (Supl. 8): 3203-6.
8. Clark B, Hiltz M, Musgrave H, Forward KR. Cephamycin resistance in clinical isolates and laboratory-derived strains of *Escherichia coli*, Nova Scotia, Canada. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1254-9.
9. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-Akbulut D, Catal C, Angkucuker M, Ang O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 72-5.
10. Samaha-Kfoury JN, Araj GF. Recent developments in  $\beta$  lactamases and extended spectrum  $\beta$  lactamases. *BMJ* 2003; 1209-13.
11. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *CID* 2005; 40: 1317-24.
12. Lagatolla C, Tonin EA, Monti-Bragadin C, Dolzani L, Gombac F, Bearzi C, et al. Endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo- $\beta$ -lactamase determinants in european hospital. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 535-8.
13. Powers JH. Development of drugs for antimicrobial-resistant pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 547-51.
14. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. Considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs* 2003; 63: 353-65.