

Betalactamasas de espectro extendido

Extended spectrum Beta-lactamase (ESBL)

Dr. Moisés Morejón García

Hospital Universitario "Cmdte. Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La producción de betalactamasas es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana. Las betalactamasas son enzimas capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos). Las primeras descripciones de estas enzimas se realizaron poco tiempo después de comenzado el uso de las penicilinas. Con el surgimiento y uso repetitivo de nuevos betalactámicos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas fueron apareciendo nuevas variantes de betalactamasas, hasta que en 1983 se describen por primera vez las llamadas betalactamasas de espectro extendido capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam. Aunque se han descrito con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las betalactamasas de espectro extendido pueden ser producidas por cualquiera de las enterobacterias, incluso por los bacilos no fermentadores *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Palabras clave: betalactamasas, betalactamasas de espectro extendido, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Beta-lactamase production is one of the major mechanisms of bacterial resistance. Beta-lactamases are enzymes capable of inactivating antibiotics of the beta-lactams family (penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems). First descriptions were performed shortly after the use of penicillins began. With the emergence and repetitive use of new beta-lactamase: semisynthetic penicillin,

cephalosporin, new variants of betalactamase were appearing until 1983, when extended spectrum betalactamases (ESBL) were described for first time. They are capable of inactivating cephalosporins of 3rd generation (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime), and aztreonam. Although ESBL are more frequently described in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains, they can be produced by any Enterobacteriaceae, including bacilli fermenters *No P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

Key words: beta-lactamases, ESBL, bacterial resistance.

LAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Surgimiento y desarrollo

La aplicación de las penicilinas en el año 1940 se vio aparejada con el descubrimiento de la resistencia bacteriana, *Edward P. Abraham* y *Ernest Chain*, quienes habían participado junto con *Howard Florey* y *Heatley* en la purificación y aplicación de las penicilinas, observaron en ciertos cultivos de *Escherichia coli* la inactivación de las soluciones de penicilinas por una sustancia producida por dichas bacterias.¹ Años después, *Kirby* identificaría que existían cepas de *Staphylococcus aureus* que producían una sustancia capaz de inactivar las penicilinas, resultaron ser las penicilinasas.² Más adelante, con el surgimiento de la ampicilina, en 1960, fue descrita una nueva enzima que cumplía la misma función, fue llamada betalactamasa, específicamente TEM-1. Posteriormente, fue aislada una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de una betalactamasa capaz de inactivar tanto a las aminopenicilinas como a las incipientes cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas, le llamaron SHV-1.³ Las enzimas que inactivan penicilinas y cefalosporinas son llamadas betalactamasas, las mismas son capaces de romper el puente amida del anillo penicilánico o cefalosporánico y producir derivados ácidos sin propiedades bactericidas, esto evita que dichos antibióticos puedan unirse a las proteínas transportadoras (PBP) y de esta forma impedir la formación de la pared bacteriana, por lo que no se logra la lisis bacteriana.⁴

Así continuó el desarrollo de estas enzimas inactivadoras de betalactámicos hasta que producto de mutaciones de los genes que codificaban las betalactamasas tipo TEM-1, TEM-2, SHV-1 aparecieron las actuales betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En 1983, un grupo de investigadores alemanes, encabezados por *Knothe* y otros,⁵ aislaron de una cepa de *Klebsiella ozaenae* una nueva betalactamasa producto de mutaciones de la SHV-1, la nombraron SHV-2, la misma era capaz de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam, fueron *Philippon* y otros, en 1989, quienes la llamaron, por primera vez, betalactamasas de espectro extendido (BLEE).⁶ Al año siguiente son aisladas, en Francia, cepas de *Klebsiella pneumoniae* con fenotipo similar, por una mutación de las TEM-2, fueron las TEM-3. Hasta finales de los años 90, la mayoría de las BLEE detectadas pertenecían a esta dos familias, que provenían, fundamentalmente, de brotes epidémicos nosocomiales. En el momento actual se han descrito más de 160 tipos de TEM y 100 tipos de SHV. Estas enzimas son de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación, lo que favoreció su rápida dispersión.

Un nuevo tipo de BLEE aisladas de enterobacterias hace su aparición en 1989 de forma simultánea en Alemania, Argentina y Francia, fueron llamadas CTX-M, se comprobó que no tenían relación alguna con las BLEE descritas hasta ese momento, eran filogenéticamente diferentes a las TEM y SHV. En la actualidad se reconocen alrededor de 65 tipos de CTX-M.⁷

En el año 1991 se aislaron las primeras enzimas del grupo de las oxacilinasas (OXA), el reporte fue realizado en Ankara, Turquía, con un perfil superponible a las BLEE, pero aisladas más frecuentemente de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Continuamente se están descubriendo BLEE, algunas semejantes a las ya conocidas y otras con escasas homología genética a las anteriores, en la actualidad suman más de 200 tipos. Otras familias de BLEE menos prevalentes son las PER, VEB-1 y BES-1, SFO-1, TLA-1, CME-1, GES/IBS.⁸⁻¹¹

Clasificación

El desarrollo de las betalactamasas ha provocado la creación de distintas clasificaciones, desde la de *Sawai* y otros, en 1968, pasando por la conocida de *Richmond* y *Sykes*, en 1973, hasta la más moderna: la creada por *Ambler*, en 1980, basada en la estructura molecular y la secuencia de aminoácidos de las betalactamasas. Esta reconoce 4 tipos moleculares denominados; A, B, C y D. Los tipos A, C, D poseen serina (serinoenzimas) en su zona activa, las del grupo B poseen una o más moléculas de zinc (metaloenzimas).¹²

La clasificación más utilizada en la actualidad es la desarrollada por *Bush*, *Medeiros* y *Jacoby*, en 1995, basada en los sustratos que las enzimas hidrolizan y en la inhibición de su actividad por el ácido clavulánico, EDTA, aztreonam u oxacilina. En esta clasificación se definen 4 grupos (cuadro).¹³

Cuadro. Clasificación de las β -lactamasas de *Bush*, *Jacoby* y *Medeiros*

Grupo funcional y subgrupo	Clase molecular (Ambler)*	Características
1	C	Cefalosporinasas, a menudo cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los β -lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico.
2	A, D	Penicilinasas, cefalosporinasas o ambas. La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados).
2a	A	Penicilinasas. Incluye las de <i>Enterococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> . Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2b	A	β -lactamasas de amplio espectro (penicilinasas y cefalosporinasas),

		incluyendo TEM-1 y SHV-1.
2be	A	β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).
2br	A	β -lactamasas tipo IRT (<i>Inhibitor Resistant TEM</i>). Resistentes a los inhibidores de β -lactamasas ácido clavulánico y sulbactam, pero sensibles a tazobactam.
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.
2d	D	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).
2e	A	Cefalosporinasas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2f	A	Serina- β -lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3c	B	Metalo (Zn)- β -lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los β -lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4		Miscelánea. Penicilinasas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

*Basada en las secuencias nucleotídicas y aminoacídicas. Las clases A, C y D actúan mediante un mecanismo basado en la serina. La clase B necesita zinc.

Tipos de bacterias productoras de BLEE

Aunque se han descrito con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las BLEE pueden ser producidas por cualquiera de las enterobacterias, incluyendo: *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, y *Enterobacter spp.*, *Salmonellas spp*, *Morganellas spp*, *Serratia spp*. Además, aumentan los aislamientos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.¹⁴⁻¹⁶

Epidemiología de las BLEE

Los estudios de vigilancia epidemiológica realizados mundialmente evidencian una importante dispersión de las enterobacterias productoras de BLEE. Su magnitud lo

ha convertido en un problema de salud, su codificación plasmídica favorece su diseminación entre cepas de la misma especie e incluso de especies diferentes.¹⁷

Existe un comportamiento epidemiológico bien diferente, mientras las *K. pneumoniae* productoras de BLEE se diseminan de forma epidémica en el nosocomio, muy relacionadas con la comorbilidad de los pacientes, las manipulaciones diagnósticas y terapéuticas y el uso previo de antibióticos sobre todo de oximiinocefalosporinas, las *E. coli* aparecen en casos esporádicos, con presencia de catéter urinario, uso previo de fluorquinolonas y muy frecuentemente de origen comunitario.¹⁷

Tratamiento de las BLEE

El perfil de multirresistencia a antibióticos que expresan estas cepas productoras de BLEE, ocasionan un problema terapéutico importante tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario.

A pesar de que en la definición de BLEE se invoca que estas enzimas inactivan las cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, pero se mantienen sensibles a las cefamicinas así como a los inhibidores de betalactamasas y las cefalosporinas de cuarta generación, múltiples estudios solo recomiendan con seguridad, al menos en la sepsis moderada o severa, a los carbapenémicos.

Cefepime

Puede ser activo frente a muchas cepas de BLEE, particularmente las SHV, sin embargo presenta efecto inóculo, aumento de concentración inhibitoria mínima (CIM) en presencia de inóculos bacterianos elevados.

Según los resultados del estudio GEIH-BLEE, que investigó la CIM para cefepime de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE de 40 hospitales españoles, determinaron que no es recomendable el uso empírico de esta cefalosporina en infecciones graves por enterobacterias productoras de BLEE, de utilizarla, la dosis debe ser de 2 g cada 8-12 h y combinada con aminoglucósidos o fluorquinolonas.

Esto quizás no sea válido para los casos de infecciones urinarias no complicadas, dada la alta concentración alcanzada por esta cefalosporina en la orina, aunque para este tipo de sepsis puede existir otra alternativa.¹⁸

Inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam)

Existen recomendaciones diversas en cuanto al reporte de susceptibilidad a piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam y amoxicilina/ácido clavulánico; el propio estudio anterior y otros estudios observacionales, refiriéndose a la efectividad encontrada de la piperacilina/tazobactam sobre las cepas productora de BLEE, concluyen que no es la mejor opción en las sepsis moderadas o graves, fundamentalmente, por la existencia de efecto inóculo y el aumento de cepas con mutaciones de porinas, todo esto podría traer transcendencia clínica en determinadas infecciones. Una superproducción de BLEE puede superar la capacidad inactivadora del inhibidor, algunos estudios reportan que la resistencia *in vitro* de las BLEE frente a este antibiótico podría superar el 50 %.¹⁹

Aunque existen reportes diversos sobre la susceptibilidad de las BLEE frente a los inhibidores (*in vivo* puede ser enzima/específica), las del tipo TEM son más susceptibles a piperacilina/tazobactam que las derivadas SHV.²⁰

A pesar de que, *in vitro*, los inhibidores de betalactamasas son capaces de inactivar las BLEE, la utilidad clínica de las combinaciones de antibióticos betalactámicos/inhibidores de betalactamasa para el tratamiento de las infecciones graves por tales microorganismos es discutible.

Cefamicinas (cefexitina, cefotetan, cefamandol)

Se han mostrado estables frente a las hidrólisis por las BLEE, tanto de las TEM como las SHV y CTX-M, sin embargo, el riesgo de desarrollo de resistencia durante el tratamiento por la aparición de otros mecanismos de resistencia, como mutación de porinas y emergencia de otras betalactamasas (AmpC), hace que no se recomiende su utilización como primera línea frente a las cepas productoras de BLEE.²¹

Fluorquinolonas

Siempre fueron alternativas posibles, pero en la actualidad la elevada corresponsabilidad de las quinolonas, usualmente cromosomal, unida a la documentada resistencia plasmídica por betalactamasas tipo AmpC, sumado a la mutación de porinas, pueden elevar el índice de resistencia al rango de 30-60 %, por tal motivo su actividad se ve limitada y se desaconseja su utilización.²²

Aminoglucósidos

La presencia en los plásmidos que codifican BLEE de múltiples genes de resistencia para distintas familias de antibióticos, provoca que estas cepas muestren resistencia cruzada de betalactámicos y aminoglucósidos, tetraciclinas, quinolonas, sulfas, etc., por esta razón las cepas de BLEE son resistentes a la gran mayoría de los aminoglucósidos, la amikacina es la más activa de la familia.²³

Glicilciclinas (tigeciclina)

Son una buena alternativa frente a las cepas productoras de BLEE, no forman parte de la corresponsabilidad mencionada anteriormente y poseen la ventaja de ser activas frente a cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KpC) que pudieran coexistir con las BLEE.²⁴

Carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem)

Por ser uniformemente activos, tanto *in vivo* como *in vitro*, y poseer una gran resistencia a la hidrólisis frente a las BLEE, los componentes de esta familia se convierten en los antimicrobianos más potentes y de primera línea frente a estas cepas. Debemos tener en cuenta, específicamente en cepas de *K. pneumoniae*, la aparición de otros mecanismos de resistencia: alteración de porinas y producción de carbapenemasas (KpC), que pudieran dar al traste con la efectividad de esta familia. En ocasiones, los bacilos no fermentadores (*Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa*) suman al mecanismo anterior, la bomba de expulsión activa y la producción de carbapenemasas (OXA, VIM, PER y otras).²⁵

Nuevos carabapenémicos (ritipenem sanfetrinem, tobipenem, apenem faropenem)

Aunque menos estudiados, también son opciones posibles, fundamentalmente en infecciones urinarias comunitarias por *E. coli* productoras de BLEE, con ventajas de poder administrar muchos de ellos por vía oral y en monodosis diaria.²⁶

Colistina

Constituyen una opción frente a cepas multirresistentes, incluyendo las productoras de BLEE, pero con la excepción de la tribu *Proteae* que no entra en su espectro.²⁷

Fosfomicina

Ha sido utilizada con éxito en la infección tractourinaria (ITU) no complicada producida por la gran mayoría de las enterobacterias productoras de BLEE, en especial por las cepas de *E. coli* CTX-M. Ha demostrado ser un buena opción en este tipo de sepsis, utilizada por vía oral (fosfomicina trometamol). Estudios de su utilización por vía parenteral y en otras infecciones (no ITU) sugieren que podría ser una buena alternativa, aunque se necesitan estudios adicionales.²⁸

El uso indiscriminado de las cefalosporinas de tercera generación es uno de los principales factores imbricados en la aparición y desarrollo de estas enzimas, por tanto, el uso adecuado de ellas sería una importante forma de preservar su potente efecto antimicrobiano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*. 1940;146:837.
2. Abarca G, Herrera ML. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica)*. 2001;36:1-5.
3. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Pan Salud Pública*. 2011;30(6):519-28.
4. Morejon M, Salup R, Cue M. Actualización en antimicrobianos sistémicos. La Habana: Editorial Ciencias médicas; 2005. p. 47,48.
5. Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitshashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiellapneumoniae* and *Serratiamarcescens*. *Infection*. 1983;11(6):315-7.
6. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamas. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1131-6.
7. Canton R, Valverde A, Novais A, Baquero F, Coque T. Evolución y panorama actual de las BLEE. *Enferm Infecc Microbiol*. 2007;25:2-10.
8. Boyd DA, Tyler S, Christianson S, McGeer A, Muller MP, Willey BM, et al. Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harboring the CTXM-15

extended-spectrum beta-lactamase involved in an outbreak in long term-care facilities in Toronto, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3758-64.

9. 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 ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2359-66.

10. Novais A, Cantón R, Moreira R, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Emergence and dissemination of *Enterobacteriaceae* isolates producing CTX-M-1-like enzymes in Spain are associated with IncFII (CTX-M-15) and broad-host-range (CTX-M-1, -3, and -32) plasmids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:796-9.

11. Espinosa F. Patógenos multirresistentes emergentes. Hospital "Hermanos Ameijeiras". 2009. *Rev Acta Médica.* 2011;13(1):38-45.

12. Abarca G, Herrera ML. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Rev Med Hosp Nac Niños.* 2001;36(1-2):77-104.

13. 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.

14. Acuna M, Benadof D, Rodriguez P, Herrera P. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. *Rev Chil Pediatr.* 2011;82(3):198-203.

15. Ingold AJ, Castro M, Nabón A, Borthagaray G, Márquez C. Detección del gen codificante de la metalo- β -lactamasa VIM-2 en un integrón de clase 1 asociado con el gen blaCTX-M-2 en un aislamiento clínico de *Pseudomonas aeruginosa* en el Uruguay: primera comunicación. *Rev Argent Microbiol.* 2011;43(3):198-202.

16. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2011;28(4):648-56.

17. Morales IR. Terapia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infectol.* [on line]. 2003;20, Suppl 1:24-7. ISSN 0716-1018. doi: 10.4067/S0716-10182003020100003.

18. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Canton R, Coque MT, Pascual AS, and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum betalactamasas in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2122-5

19. Hernández Pedroso W, Ramos Godínez A, Nodarse Hernández R, Padrón Sánchez A, De Armas Moreno E. Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (BLEE). *Rev Cubana Med Int Emerg.* 2006;5(1):256-64.

20. Johnson DM, Biedenbach DJ, Jones RN. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43:49-60.

21. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med Intensiva. 2011; 35(1): 41-53.
22. Puig Y, Espino M, Leyva V, Lopez N, Machin M, Soto P, et al. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Salmonella* spp. de origen clínico y alimentario. Rev Panam Infectol. 2007;9(3):12-6.
23. Romero S, Zalazar M, Morales M, Rojas M. Presencia de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. Ciencia Ergo Sum. 2011;18(2):164-70.
24. Bracenilla F, Saenz A, Vallverdu M, Castellan D. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. Rev Esp Quimioterapia. 2008;21(1):9-13.
25. Gobernado M. Meropenem. Aspectos microbiológicos. Rev Esp Quimioter. 2010;23(Suppl. 1):2-17.
26. Schurek KN, Wiebe R, Karlowsky JA, Rubistein E, Hoban DJ, Zhanel GG. Faropenem: review of a new oral carbapenem. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5:185-98.
27. Garcia Hernández AM, García E, Hernández A, Ruiz J, Yague G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quim. 2011;24(2):57-66.
28. Falagas ME. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis. 2008;46(7):1069-77.

Recibido: 29 de julio 2013.

Aprobado: 7 de agosto 2013.

Dr. *Moisés Morejón García*. Hospital Clínicoquirúrgico "Cmdte. Manuel Fajardo", Zapata y D, El Vedado. La Habana, Cuba. moisesm@infomed.sld.cu