

EMARIN SDA S.A.

PRODUCTOS DIAGNOSTICO CLINICO "SDA"
EMILIA TELLEZ 5470 ÑUÑO A
TELEFONO 27690402
emarinsda@gmail.com



β lactamasas de espectro extendido. Hidrolizan todos los β lactámicos excepto los carbapenemes y las cefamicinas (como cefoxitina y cefotetan que no son verdaderas cefalosporinas), son inhibidas hasta cierto punto por inhibidores de β lactamasas como clavulanato y tazobactam, son mediadas por plásmidos, no son inducibles y existe una gran variedad genética entre las cepas productoras de ese tipo de enzimas. Los laboratorios tienen muchas dificultades para detectar ese tipo de resistencia, informan una falsa susceptibilidad *in vitro* con los tests hoy disponibles. Debíamos disponer de técnicas para pesquisar directamente si la bacteria produce o no ese tipo de enzima. En caso de existir estas β lactamasas el laboratorio debiera informar de resistencia a todas las cefalosporinas, a penicilinas de amplio espectro y a monobactámicos como aztreonam.

La prevalencia de cepas con BLEE en EUA y Europa es muy baja, para *E. coli* y *Klebsiella* spp, alrededor de 1,0 a 2,0% y 2 a 4% respectivamente. En Europa también es muy baja su frecuencia en *E. coli*, algunos estudios han arrojado dado cifras más altas para *Klebsiella* spp especialmente cuando ocurren brotes. En América latina en general 8% de *E. coli* y de 40% de *Klebsiellas* spp están en esta situación. En Brasil la frecuencia de BLEE es de 8,9 y 48% respectivamente, con una pequeña variación de acuerdo con los centros estudiados ([Tabla 5](#)).

Tabla 5. Prevalencia de cepas productoras de β lactamasas de espectro extendido en Latinoamérica Programa SENTRY Enero/1997 - Diciembre/1999 (3,060 cepas)

Sitio	% BLEE (BLEE/total)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Bacteremia	7,7% (74/960)	45,4% (251/553)
Neumonía	25,2% (23/91)	36,9% (80/217)
ITU	5,9% (47/801)	31,9% (53/166)
Herida	11,6% (21/181)	41,8% (38/91)
Total	8,1% (165/2,033)	41,1% (422/1,027)

3,060 cepas de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela recolectadas desde 1997 a 1999 y evaluadas por microdilución (NCCLS)

Se han publicado varios estudios evaluando los factores de riesgo para la adquisición y diseminación de ese tipo de resistencia en *Klebsiella* spp y la mayoría confirma que el uso

indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación, en especial ceftazidima, constituye un importante factor de riesgo para la aparición de ese tipo de bacterias multiresistentes.

Algunos ensayos como la sustitución de cefalosporinas de tercera generación por penicilina con inhibidores de β lactamasa, permiten disminuir estas elevadas tasas de prevalencia de BLEE, son estudios preliminares. Muchos hospitales están eliminando las cefalosporinas de tercera generación y sustituyéndolas por otros antibacterianos como piperacilina/tazobactam o cefalosporinas de cuarta generación para intentar disminuir las tasas de prevalencia de BLEE. En SENTRY se analizan usualmente las cepas que son productoras de β lactamasa, los perfiles de susceptibilidad de *E. coli* y *Klebsiella* que producen ese tipo de BLEE. Cefamecinas y piperacilina/tazobactam no tienen buena actividad *in vitro*, probablemente las bacterias producen una gran cantidad de enzima o tienen otro mecanismo asociado de β lactamasa espectro extendido.

Las quinolonas presentan alguna actividad sobre *Klebsiella* pero inferior que sobre *E. coli* obligando a recurrir a carbapenémicos y amenazando con inducir una mayor resistencia a los carbapenémicos. De ser así, pronto comenzaremos a ver enterobacterias con sensibilidad disminuida a carbapenémicos, lo que hoy en día es muy inhabitual. El mecanismo de esta resistencia es pérdida de porinas que se traduce en disminución en la permeabilidad de la membrana bacteriana para los carbapenémicos.

Tengamos presente que los tests *in vitro* de microdilución pueden dar falsa sensibilidad para cefalosporinas de tercera y cuarta generación en estas cepas con BLEE, los expertos norteamericanos recomiendan tratar estos pacientes con carbapenémicos o eventualmente quinolonas según institución.

Como se mencionara antes, la detección de BLEE es muy difícil, la única manera en que se pueden detectar con alta sensibilidad y especificidad (prácticamente 100% para ambas) es mediante la ejecución de tests de dilución *in vitro* para 5 β lactámicos: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima y cefpodoxima, eso no es posible para un laboratorio asistencial. Ciertos hospitales utilizan los puntos de corte establecidos en CLSI para detectar ese tipo de resistencia por difusión en disco y utilizan dos sustratos: cefotaxima y aztreonam (se puede utilizar ceftriaxona en vez de aztreonam o cefotaxima y ceftazidima), logrando un *screening* con buena sensibilidad y especificidad.

Si utilizamos todos los puntos de corte de disco para los 5 sustratos tendremos mucha falsa resistencia, especialmente cuando se usa cefpodoxima que tiene una especificidad muy baja, por lo tanto recomendamos que se utilice solamente dos discos con lo que se alcanza una buena sensibilidad y especificidad.

Estudios de Argentina con BLEE indican la predominancia de un tipo de enzima que no es muy común en EUA, la cefotaximasa. Este enzima hidroliza mejor cefotaxima que ceftazidima, hidroliza muy bien además cefalosporinas de cuarta generación.

Existe un test específico para detección de BLEE en ceftazidima que no detecta muy bien las cepas R en Argentina. Esta realidad argentina puede ser muy similar a la de Brasil y Chile. Acredita que el mal uso de ceftriaxona en Argentina como también en Brasil fue

importante para promover la diseminación de cepas productoras de BLEE (la ceftriaxona es de metabolización hepática e inhibe la flora del tracto gastrointestinal), podría seleccionar a las cepas productoras de BLEE.

En EUA se utiliza mucho más cefotaxima, tal vez ello explique por qué tenemos en América latina tasas tan altas de resistencia, además para cefoxitina y piperacilina/tazobactam.

Otra especie que puede producir BLEE más raramente es *Proteus mirabilis*. En más de 600 cepas evaluadas en los primeros 2 años, solamente 3 cepas fueron encontradas en EUA, pero en Latinoamérica un porcentaje mayor (todas fueron recuperadas en Argentina y Chile) con perfiles moleculares de PFGE diferentes. En Brasil no encontramos ninguna aunque tenemos que estar atentos también ante *P. mirabilis* que es más infrecuente que *E. coli*.

Entre las opciones terapéuticas se señala como la mejor para los pacientes el uso de carbapenémicos lo que inducirá un aumento de resistencia en *Pseudomonas* y en *Acinetobacter*, y un gran aumento de costos.

Las fluoroquinolonas se pueden utilizar contra infecciones ocasionadas por *Klebsiellas* dependiendo de cada hospital. Ante amino-glucósidos las cepas de *Klebsiella* exhiben altas tasas de resistencia cruzada, lo mismo sucede con los inhibidores de β lactamasa.

Sugerimos que los laboratorios pesquisen la producción de β lactamasa y que toda cepa resistente a una cefalosporina sea categorizada como resistente a todas las cefalosporinas, monobactams y penicilinas de amplio espectro. Existe cierta resistencia al uso de las cefamicinas, en Brasil poquísimos hospitales usan cefoxitina debido a su alto poder de inducción de β lactamasas.