



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006)

Miguel Ángel Díaz^{a,*}, José Ramón Hernández^b, Luis Martínez-Martínez^c, Jesús Rodríguez-Baño^d, Álvaro Pascual^{a,b} y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH)¹

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^d Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de junio de 2008

Aceptado el 3 de septiembre de 2008

On-line el 28 de marzo de 2009

Palabras clave:

Betalactamasas de espectro extendido

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Resistencias antimicrobianas

Infección nosocomial

Infección comunitaria

Introducción: Durante el año 2000 se llevó a cabo el primer estudio nacional de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En 2006, los autores de este artículo desarrollaron el segundo estudio nacional para conocer la evolución de este problema en España.

Método: Estudio prospectivo multicéntrico sobre aislados consecutivos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en 44 hospitales españoles entre febrero y marzo de 2006. En el centro coordinador se comprobó la identificación y se confirmó la producción de BLEE según indicaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute.

Resultados: Se recogieron 1.021 cepas de *E. coli* y 162 cepas de *K. pneumoniae*. Se aislaron cepas de *E. coli* productora de BLEE en los 44 hospitales participantes y cepas de *K. pneumoniae* productora de BLEE en 34 hospitales. El porcentaje de producción de BLEE entre las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue del 4,04% (rango de 0,4 a 20,3) y del 5,04% (rango de 0 a 30), respectivamente. Entre los casos de *E. coli* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 32%, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 37% y se consideró nosocomial en el 29%. En los casos de *K. pneumoniae* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 10%, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y se consideró nosocomial en el 68% ($p < 0,001$). Las muestras más frecuentes fueron orinas (el 77% *E. coli* y el 48,2% *K. pneumoniae*) y exudado de herida (el 8,6% *E. coli* y el 14,8% *K. pneumoniae*).

Conclusiones: Desde el año 2000, el porcentaje de aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en España se ha multiplicado por 8 y por 2, respectivamente. El aumento de *E. coli* productora de BLEE en España se debe principalmente a cepas aisladas de pacientes no hospitalizados, en su mayoría de origen urinario.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)

Introduction: During the year 2000, the 1st nationwide project (GEIH-BLEE Project 2000) on *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL) was carried out in Spain. The 2nd nationwide study was developed in 2006 to investigate the evolution of this problem.

Methods: A prospective multicenter study was designed, including all ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated at 44 Spanish hospitals between February and March 2006. Identification was verified at the coordinating centre and ESBL production was confirmed following CLSI guidelines.

Results: A total of 1021 *E. coli* and 162 *K. pneumoniae* strains were collected. ESBL-producing *E. coli* strains were isolated in all the participating hospitals, whereas ESBL-producing *K. pneumoniae* were isolated in 34. The overall percentage (range) of ESBL production among *E. coli* and *K. pneumoniae* was 4.04% (0.4–20.3) and 5.04% (0–30), respectively. In ESBL *E. coli* (Ec) cases, acquisition was considered community-acquired in 32%, related to health care in 36%, and nosocomial in 30%; and in ESBL *K. pneumoniae* (Kp) cases, acquisition

Keywords:

Extended-spectrum β -lactamases

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Antimicrobial resistance

Nosocomial infections

Community-acquired infections

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diaz.guerrero.miguel@gmail.com (M. Ángel Díaz).

¹ Los participantes de Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) se listan al final.

by these routes was 10%, 18%, and 68% respectively. The samples most commonly showing these microorganisms were urine (77% *Ec* and 48.2% *Kp*) and wound exudate (8.6% *Ec* and 14.8% *Kp*).

Conclusions: Since 2000, the percentage of ESBL-producing strains among *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates in Spain has increased 8-fold and 2-fold, respectively. The increase in ESBL-producing *E. coli* mainly occurred in isolates from outpatients, and most commonly in urine samples.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos gramnegativos capaces de hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro y los monobactámicos, pero no las cefamicinas ni los carbapenémicos. Son betalactamasas mediadas generalmente por plásmidos y derivan de otras enzimas con menor espectro hidrolítico¹. La aparición de las BLEE ha dificultado enormemente el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas porque estas cepas presentan, además de resistencia a la gran mayoría de los betalactámicos, altas tasas de resistencia a antimicrobianos de otras familias¹.

Las primeras BLEE se describieron en 1983 en Alemania en diferentes aislados de enterobacterias que presentaban resistencia a cefotaxima y ceftazidima y que podían transferirse por conjugación². Desde entonces, estos microorganismos se han descrito cada vez con más frecuencia en diferentes países del mundo.

Los primeros aislados con BLEE reconocidos en España se detectaron en 1988 en 2 hospitales de Madrid y correspondían a cepas de *Escherichia coli* y de *Klebsiella pneumoniae*^{3–4}. Durante la década de 1990 se describieron epidemias importantes en distintos hospitales españoles, en las que estuvieron implicados aislados de *K. pneumoniae*, *Salmonella enterica* y *Enterobacter aerogenes*^{4–6}. Las cepas productoras de BLEE han ido aumentando en frecuencia progresivamente.

En un estudio realizado entre 1994 y 1996 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona se observó que tan sólo un 0,2% de los aislados de *K. pneumoniae* y un 0,1% de los aislados de *E. coli* presentaban BLEE⁷. Entre marzo y junio de 2000 se llevó a cabo el primer estudio nacional de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (proyecto GEIH-BLEE 2000), que mostró unos porcentajes de cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli* con BLEE del 2,7 y del 0,5%, respectivamente⁸. En 2006, para comprender mejor la diseminación reciente y rápida de estos microorganismos en España, los autores de este artículo han desarrollado el segundo estudio nacional de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE (proyecto GEIH-BLEE 2006).

Métodos

Centros participantes

En el estudio participaron 44 hospitales representativos de todo el territorio nacional español (fig. 1); de éstos, 30 habían participado en el proyecto GEIH-BLEE 2000⁸. Se incluyeron hospitales pertenecientes a cada una de las comunidades autónomas. Igualmente participaron hospitales tanto de tercer nivel como regionales, públicos y privados. El centro coordinador fue el Hospital Universitario Virgen Macarena y la Facultad de Medicina de Sevilla.

Microorganismos

Durante los meses de febrero y marzo de 2006, en cada centro participante se recogieron todos los aislados consecutivos de

muestras clínicas de *E. coli* y de *K. pneumoniae* con fenotipo de producción de BLEE según los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute⁹. Cada hospital participante utilizó la metodología que habitualmente se realiza en su centro para la selección de las cepas compatibles con fenotipo de producción de BLEE. A efectos de la recogida de cepas presumiblemente productoras de BLEE también se aceptaron los resultados obtenidos mediante tiras de E-test ESBL (AB Biodisk) y la técnica de doble disco.

Se excluyeron los aislados obtenidos de la misma muestra y del mismo paciente, en los que el antibiograma de rutina no indicó diferencias fenotípicas de interés. También se excluyeron los aislados obtenidos de muestras de vigilancia epidemiológica.

Datos demográficos y clínicos

De cada paciente en que se había aislado *E. coli* o *K. pneumoniae* productora de BLEE se recogieron datos clínicos y epidemiológicos, incluidos fecha de aislados del microorganismo, edad y sexo del paciente, muestra clínica y tipo de adquisición (comunitaria estricta, relacionada con los cuidados sanitarios o nosocomial).

Definiciones

La adquisición se consideró como comunitaria o nosocomial según los criterios clásicos del Center for Disease Control¹⁰. En el caso de la adquisición nosocomial se indicó el servicio y los días de ingreso hasta la fecha del cultivo. En los casos de adquisición comunitaria se consideró que ésta se relacionaba con los cuidados sanitarios si cumplía alguno de los siguientes criterios: hemodiálisis, trasplante, atención en hospitalización domiciliaria u hospital de día, más de 2 visitas en consultas externas hospitalarias, ingreso hospitalario de más de 48 h o ingreso en centro sociosanitario en los últimos 3 meses. El resto de los casos se consideró como adquisición comunitaria estricta.

Datos hospitalarios

Adicionalmente a los datos clínicos y demográficos, se solicitaron datos generales de cada centro participante, en los que se incluía el tipo de hospital, la población de referencia, si reciben todas las muestras del área, las camas de hospitalización y de cuidados intensivos, los ingresos y estancias en el período de estudio, así como el número total de cepas de *E. coli* y de *K. pneumoniae* aisladas en ese período.

Identificación de los microorganismos

Todas las cepas seleccionadas en cada hospital se enviaron al centro coordinador, en donde se comprobó la identificación mediante el sistema de pruebas bioquímicas API 20E (bioMérieux). La confirmación de producción de BLEE se realizó mediante microdilución con cefotaxima y ceftazidima con y sin ácido clavulánico (4 µg/ml). Una disminución de 8 o más veces de la concentración mínima inhibitoria de cefotaxima o de ceftazidima

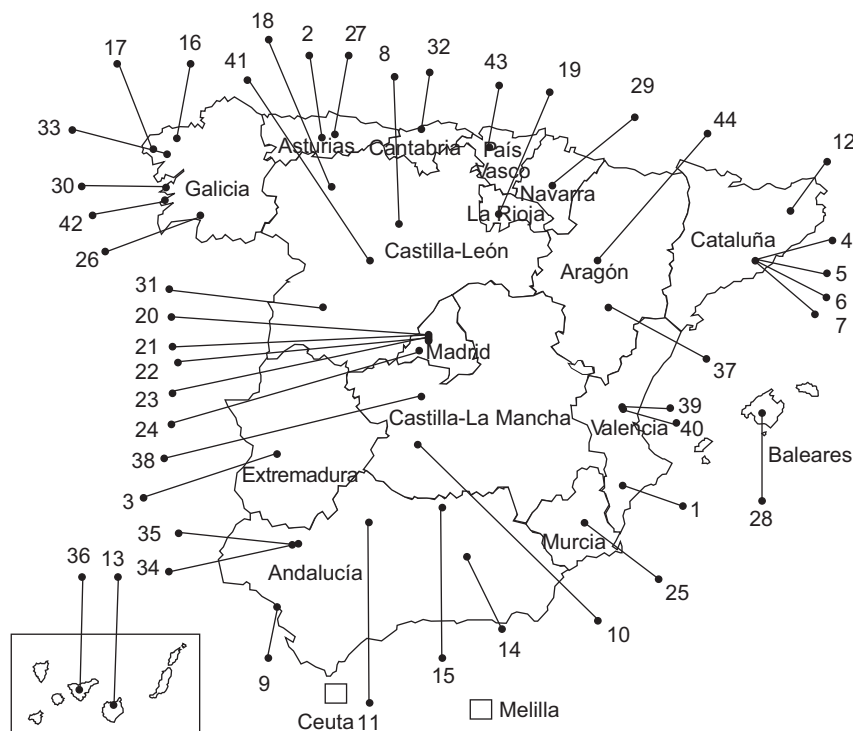


Figura 1. Distribución de centros participantes. La correspondencia de los números se detalla en la tabla 1.

en presencia de ácido clavulánico respecto a cefotaxima o ceftazidima sola indicó la presencia de producción de BLEE.

Análisis estadístico

El porcentaje de aislados productores de BLEE se calculó en base al número total de aislados de *E. coli* y de *K. pneumoniae* obtenidos durante el período de estudio comunicados por los centros participantes. La incidencia mensual de infección y colonización por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE se estimó como la mitad del número de casos incluidos en cada centro (dado que el período de estudio fue de 2 meses) por cada 100.000 habitantes, considerando la población de referencia de cada centro. Las variables continuas se compararon mediante el uso del test de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se compararon mediante el uso del test de χ^2 o el test exacto de Fisher. Los datos se analizaron a través del programa informático SPSS.

Resultados

De los 44 hospitales participantes, 13 (29,5%) tenían más de 1.000 camas; 20 (45,5%) tenían entre 500 y 1.000 camas y 11 (25%) tenían menos de 500 camas. Treinta y seis (81,8%) eran hospitales públicos de tercer nivel; 6 (13,6%) eran hospitales públicos comarcales y 2 (4,5%) eran hospitales privados comarcales. Treinta y un hospitales recibían todas las muestras de sus áreas correspondientes.

Durante el período de estudio se enviaron 1.233 cepas: 1.051 (85,2%) fueron de *E. coli*, 173 (14%) fueron de *K. pneumoniae* y 9 (0,8%) fueron de otras enterobacterias. En el estudio se incluyeron 1.183 de las cepas enviadas: 1.021 (86,3%) cepas de *E. coli* y 162 (13,7%) cepas de *K. pneumoniae*. De las 50 cepas excluidas, 19 se aislaron en una fecha fuera del período de estudio, 9 fueron enterobacterias distintas a *E. coli* y a *K. pneumoniae*, una *E. coli* era

no productora de BLEE y 21 fueron cepas aisladas de muestras de vigilancia epidemiológica.

Se aislaron cepas de *E. coli* productoras de BLEE en todos los hospitales participantes, y cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE en 33 de los 44 hospitales (75%). Las cepas de *E. coli* productora de BLEE supusieron el 4,04% (rango de 0,4 a 20,3%) del total de *E. coli* aisladas en todos los centros (tabla 1). Cabe destacar el porcentaje elevado de cepas de *E. coli* productora de BLEE del Hospital Puerta del Mar de Cádiz con una frecuencia del 20,3% y del Hospital Paraplégicos de Toledo con una frecuencia del 10,9%. En el límite inferior, la frecuencia del Complejo Asistencial de León fue del 0,5% y la frecuencia del Hospital de Navarra fue del 0,4%. En el caso de *K. pneumoniae* el porcentaje fue del 5,04% (rango de 0 a 30%), con una diferencia importante de porcentaje entre hospitales, de tal forma que en 10 hospitales no se aislaron *K. pneumoniae* productoras de BLEE y hay 9 hospitales en los que más del 10% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron productoras de BLEE. Los porcentajes de *E. coli* y de *K. pneumoniae* productoras de BLEE de los hospitales comunes de este estudio y del estudio realizado en el año 2000 se comparan en las figuras 2 y 3.

Los resultados de los cálculos de la incidencia de cada hospital (expresada en casos por cada 100.000 habitantes por mes) de los aislados de *E. coli* y de *K. pneumoniae* productoras de BLEE se muestran en la tabla 1. La incidencia osciló entre 0,2 y 12 en el caso de *E. coli* productora de BLEE y entre 0 y 1,7 en el caso de *K. pneumoniae* productora de BLEE.

En la tabla 2 se muestran las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes en los que se aisló *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. En cuanto al sexo, el masculino predominó entre los pacientes con *K. pneumoniae* y el femenino entre aquéllos con *E. coli*. La edad inferior a un año y entre 14 y 60 años fue más frecuente en *K. pneumoniae*, mientras que la edad superior a 60 años fue más frecuente en *E. coli*. Ambos microorganismos se aislaron más frecuentemente de muestras de orina, pero la frecuencia fue mayor en *E. coli* que en *K. pneumoniae*, mientras que ocurrió lo contrario con exudados, sangre y

Tabla 1
Porcentaje de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido e incidencia de colonización/infección por estos microorganismos en los hospitales participantes

| Nº | Hospital | Ciudad | <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE | | Incidencia de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE ^b | Incidencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE ^b |
|-------|--|------------------------|---|----------------|--|----------------|---|--|
| | | | n | % ^a | n | % ^a | | |
| 1 | Marina Baixa | Villajoyosa | 18 | 5,1 | 0 | 0,0 | 4,6 | 0,0 |
| 2 | Severo Ochoa | Cangas del Narcea | 1 | 1,4 | 0 | 0,0 | 1,4 | 0,0 |
| 3 | Infanta Cristina | Badajoz | 7 | 3,6 | 8 | 12,7 | NM | NM |
| 4 | Bellvitge | Barcelona | 19 | 3,7 | 4 | 4,6 | 0,7 | 0,2 |
| 5 | Sant Pau | Barcelona | 22 | 5,4 | 5 | 12,2 | NM | NM |
| 6 | Vall d'Hebron | Barcelona | 21 | 2,1 | 3 | 2,2 | 2,3 | 0,3 |
| 7 | Clínico | Barcelona | 24 | 6,0 | 1 | 2,0 | 2,7 | 0,1 |
| 8 | General Yagüe | Burgos | 9 | 1,6 | 7 | 17,5 | 1,3 | 1,0 |
| 9 | Puerta del Mar | Cádiz | 27 | 20,3 | 4 | 4,4 | 1,2 | 0,2 |
| 10 | La Mancha Centro | Alcázar de San Juan | 10 | 2,9 | 3 | 30,0 | 2,2 | 0,7 |
| 11 | Reina Sofía | Córdoba | 14 | 2,5 | 9 | 6,3 | 1,4 | 0,9 |
| 12 | Figueras | Figueras | 3 | 0,9 | 0 | 0,0 | NM | NM |
| 13 | Doctor Negrín | Gran Canaria | 31 | 9,2 | 6 | 15,4 | 3,3 | 0,6 |
| 14 | San Cecilio | Granada | 8 | 1,7 | 1 | 2,3 | 1,1 | 0,1 |
| 15 | General Ciudad de Jaén | Jaén | 14 | 1,5 | 4 | 3,1 | 2,3 | 0,6 |
| 16 | Juan Canalejo | La Coruña | 18 | 1,9 | 3 | 3,2 | 1,8 | 0,3 |
| 17 | Arquitecto Marcide | Ferrol | 13 | 2,5 | 0 | 0,0 | 3,1 | 0,0 |
| 18 | Complejo Asistencial de León | León | 3 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0,4 | 0,0 |
| 19 | Complejo Hospitalario San Millán y San Pedro | Logroño | 13 | 2,0 | 0 | 0,0 | NM | NM |
| 20 | Ramón y Cajal | Madrid | 45 | 3,4 | 7 | 3,8 | 4,2 | 0,6 |
| 21 | Gregorio Marañón | Madrid | 52 | 6,3 | 11 | 8,7 | NM | NM |
| 22 | 12 de Octubre | Madrid | 35 | 5,7 | 1 | 1,3 | NM | NM |
| 23 | Clínico San Carlos | Madrid | 70 | 4,5 | 4 | 1,4 | 6,8 | 0,4 |
| 24 | De Alarcón | Alarcón | 60 | 8,4 | 0 | 0,0 | 12,0 | 0,0 |
| 25 | Morales Meseguer | Murcia | 37 | 7,4 | 2 | 2,4 | NM | NM |
| 26 | Santa María Nai | Orense | 22 | 3,3 | 2 | 4,0 | 4,2 | 0,4 |
| 27 | Central de Asturias | Oviedo | 26 | 4,4 | 1 | 2,2 | NM | NM |
| 28 | Son Dureta | Palma de Mallorca | 30 | 3,9 | 9 | 9,6 | 5,8 | 1,7 |
| 29 | De Navarra | Pamplona | 1 | 0,4 | 0 | 0,0 | NM | NM |
| 30 | Provincial de Pontevedra | Pontevedra | 18 | 2,8 | 7 | 11,3 | 3,1 | 1,2 |
| 31 | Clínico de Salamanca | Salamanca | 14 | 2,6 | 1 | 1,6 | NM | NM |
| 32 | Marqués de Valdecilla | Santander | 31 | 3,4 | 3 | 3,2 | 5,2 | 0,5 |
| 33 | Clínico Universitario de Santiago | Santiago de Compostela | 23 | 3,4 | 3 | 6,5 | 2,6 | 0,3 |
| 34 | Virgen Rocío | Sevilla | 70 | 6,2 | 8 | 3,5 | 6,0 | 0,7 |
| 35 | Virgen Macarena | Sevilla | 34 | 6,1 | 2 | 3,3 | 3,1 | 0,2 |
| 36 | Virgen Candelaria | Tenerife | 15 | 4,1 | 16 | 22,9 | NM | NM |
| 37 | Hospital de Alcañiz | Teruel | 4 | 1,4 | 0 | 0,0 | 2,7 | 0,0 |
| 38 | Parapléjicos | Toledo | 17 | 10,9 | 13 | 22,8 | NM | NM |
| 39 | Clínico de Valencia | Valencia | 20 | ND | 0 | ND | ND | ND |
| 40 | La Fé | Valencia | 53 | 6,1 | 4 | 2,9 | 7,8 | 0,6 |
| 41 | Clínico de Valladolid | Valladolid | 10 | 3,2 | 5 | 16,1 | 1,9 | 1,0 |
| 42 | Xeral Cies | Vigo | 13 | 8,7 | 0 | 0,0 | 2,6 | 0,0 |
| 43 | Txagorritxu | Vitoria | 14 | 3,3 | 0 | 0,0 | 3,5 | 0,0 |
| 44 | Lozano Blesa | Zaragoza | 32 | 4,5 | 5 | 7,2 | 5,7 | 0,9 |
| TOTAL | | | 1.021 | 4,04 | 162 | 5,04 | - | - |

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ND: no determinado (por no disponer de los datos de aislados totales); NM: no recibe todas las muestras del área.

^a Datos expresados como porcentajes sobre el total de cepas aisladas en cada hospital durante el período de estudio.

^b Casos cada 100.000 habitantes por mes.

muestras respiratorias. La adquisición comunitaria estricta y la adquisición relacionada con los cuidados sanitarios fue más frecuente en *E. coli* y la adquisición nosocomial fue más frecuente en *K. pneumoniae*. Entre los casos nosocomiales predominaron las adquisiciones en unidad de cuidados intensivos (UCI) en el caso de *K. pneumoniae* y en servicios médicos en el caso de *E. coli*.

Discusión

La aparición de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro y a aztreonam se ha convertido en un gran problema de salud pública mundial. En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de enterobacterias

productoras de BLEE (principalmente *E. coli*) y se ha encontrado una epidemiología que difiere en líneas generales de la de *K. pneumoniae*. Hasta hace algunos años se caracterizaba por un comportamiento predominantemente no clonal^{11,12}, aunque recientemente se están describiendo brotes por *E. coli* productora de BLEE en hospitales o áreas sanitarias debido a una única cepa clonal¹³.

Hace 2 décadas, la mayoría de los microorganismos productores de BLEE eran *K. pneumoniae*, poseían enzimas de las familias SHV y TEM y se asociaban a brotes nosocomiales epidémicos. Se aislaban con más frecuencia en las UCI (tanto de adultos como neonatales) y como factores de riesgo asociados a infecciones por estas cepas estaba el ingreso en UCI, la cirugía reciente, el cateterismo, el sondaje urinario, la hospitalización prolongada y la

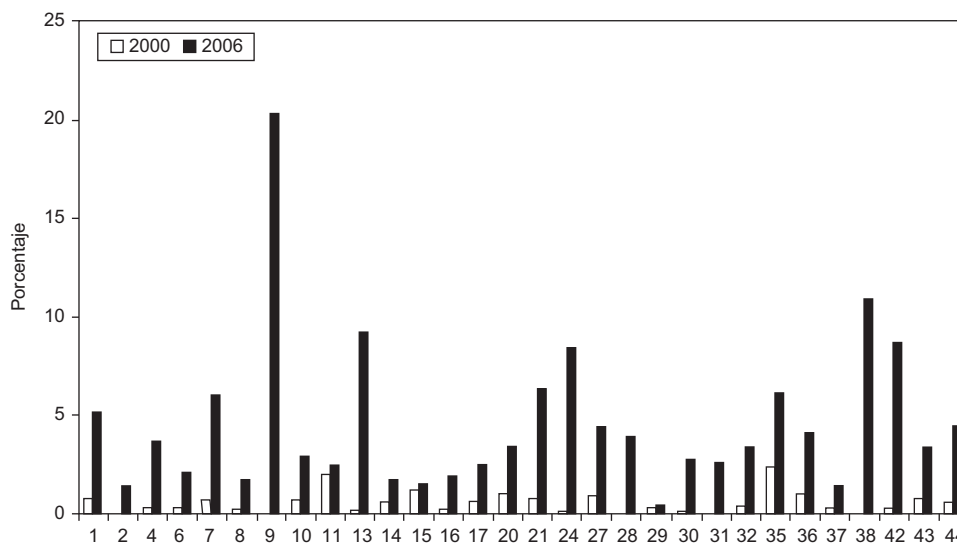


Figura 2. Porcentaje de aislados productores de betalactamasas de espectro extendido respecto del total de *Escherichia coli* en el año 2000 en comparación con el año 2006. La correspondencia de los números de los hospitales se detalla en la tabla 1.

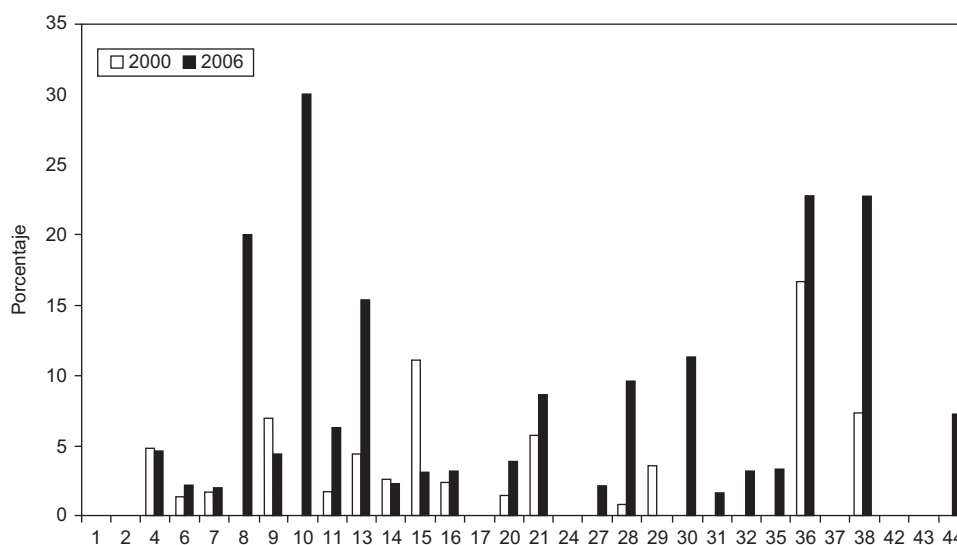


Figura 3. Porcentaje de aislados productores de betalactamasas de espectro extendido respecto del total de *Klebsiella pneumoniae* en el año 2000 en comparación con el año 2006. La correspondencia de los números de los hospitales se detalla en la tabla 1.

utilización previa de cefalosporinas y aminoglucósidos^{2,14}. Sin embargo, este panorama ha cambiado y en la actualidad la mayoría de los aislados con BLEE expresa enzimas de tipo CTX-M; éstas se reconocen con mayor frecuencia en *E. coli* que en el resto de las enterobacterias, incluida *K. pneumoniae*^{15,16}. En general, los aislados que expresan las enzimas CTX-M en este medio no suelen diseminarse clonalmente, aunque se ha reconocido una clara asociación a determinados tipos de plásmidos y elementos genéticos de transmisión¹⁴. Recientemente se ha constatado en varios continentes la expansión de un clon virulento de *E. coli* (O25:H4ST131) productor de CTX-M-15¹⁷.

Durante los meses de marzo a junio de 2000 se llevó a cabo un estudio multicéntrico (en el que participaron 40 hospitales de todo el ámbito nacional español) que mostró una frecuencia de producción de BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE del 0,5 y el 2,7% respectivamente, y la presencia de aislados productores de BLEE en el 90% de los centros que participaron en

el estudio. Asimismo, la mayoría de las cepas de *K. pneumoniae* (93%) se detectaron en pacientes hospitalizados, mientras que el 51% de los aislados de *E. coli* procedían de pacientes extrahospitalarios⁸. El presente estudio se diseñó de tal forma que fuera lo más parecido al estudio realizado en el año 2000, con el fin de que la comparación de los resultados fuera también lo más fiable posible. Sin embargo, el número elevado de aislados recibidos obligó a acortar la duración en 2 meses.

En este trabajo, la frecuencia global de producción de BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae* fue del 4,04 y del 5,04% (0,5 y 2,7%, en el año 2000) respectivamente, lo que supone que los aislados de *E. coli* y de *K. pneumoniae* productoras de BLEE se han multiplicado por 8 y por 2, respectivamente, en 6 años. Este aumento se ha constatado en diferentes estudios multicéntricos europeos. Los datos del estudio EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) del año 2005 muestran, en algunos países, aumentos considerables de aislados de *E. coli* con resistencia a

Tabla 2
Datos demográficos y epidemiológicos de los sujetos con aislado de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido

| | <i>Escherichia coli</i> (n = 1.021) | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 162) | OR (IC del 95%) | p |
|---|-------------------------------------|--|-----------------|--------|
| Edad | | | | |
| Mediana en años (rango intercuartílico) | 70 (53–80) | 59 (31–75) | – | <0,001 |
| < 1 año | 21 (2,1) | 26 (16,4) | 0,1 (0,06–0,2) | <0,001 |
| 1 a 13 años | 40 (4,1) | 3 (1,9) | 2,1 (0,6–8,8) | 0,1 |
| 14 a 60 años | 271 (27,6) | 56 (35,2) | 0,6 (0,4–0,9) | 0,03 |
| > 60 años | 649 (66,2) | 74 (46,5) | 2,0 (1,4–2,9) | <0,001 |
| Sexo | | | | |
| Varones | 405 (39,7) | 108 (66,7) | 0,3 (0,2–0,4) | <0,001 |
| Mujeres | 610 (59,7) | 53 (32,7) | 3,0 (2,1–4,4) | <0,001 |
| Desconocido | 6 (0,6) | 1 (0,6) | 0,9 (0,1–21,1) | 1,0 |
| Muestras | | | | |
| Orina | 786 (77) | 78 (48,2) | 3,6 (2,5–5,1) | <0,001 |
| Exudado de herida | 88 (8,6) | 24 (14,8) | 0,5 (0,3–0,9) | <0,001 |
| Sangre | 57 (5,6) | 19 (11,7) | 0,4 (0,2–0,8) | <0,001 |
| Muestras respiratorias | 34 (3,4) | 28 (17,3) | 0,1 (0,09–0,2) | <0,001 |
| Otras | 56 (5,4) | 13 (8) | 0,6 (0,3–3,0) | 0,2 |
| Adquisición | | | | |
| Comunitaria estricta | 322 (31,5) | 17 (10,5) | 3,9 (2,2–6,8) | <0,001 |
| Relacionada con la asistencia sanitaria | 364 (35,7) | 29 (17,9) | 2,5 (1,6–3,9) | <0,001 |
| Nosocomial | 303 (29,7) | 111 (68,5) | 0,1 (0,1–0,2) | <0,001 |
| Desconocida | 32 (3,1) | 5 (3,1) | 1,0 (0,3–3,0) | 0,9 |
| Tipo de servicio* | | | | |
| Médicos | 145 (47,9) | 34 (30,6) | 2,0 (1,2–3,3) | 0,001 |
| Quirúrgicos | 107 (35,3) | 26 (32,4) | 1,7 (1,0–3,0) | 0,02 |
| UCI | 49 (16,2) | 51 (46) | 0,2 (0,1–0,3) | <0,001 |
| Desconocido | 2 (0,6) | 0 (0) | – | 0,5 |

Los datos se presentan como número de casos (porcentaje), excepto donde se especifica.

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio* 'oportunidad relativa'; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* Sólo casos nosocomiales.

cefalosporinas de amplio espectro; así pues se han observado cifras del 12% en Portugal, del 16% en Chipre y Rumania y hasta del 28% en Bulgaria¹⁸. Asimismo, entre 1997 y 2004 en el programa MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) se evidenció un aumento importante en la prevalencia de *E. coli* y de *K. pneumoniae* productoras de BLEE, que pasó del 2,1 al 10,8% y del 9,0 al 13,6%, respectivamente. Estos datos observados en Europa difieren sustancialmente de los datos observados en EE. UU., e incluso se puede apreciar una disminución considerable tanto en *E. coli* (del 5,1 al 1,4%) como en *K. pneumoniae* (del 7,2 al 4,4%)¹⁹.

En todos los hospitales que han participado en el presente estudio se ha constatado en mayor o menor grado un aumento en la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE respecto a los datos que se observaron en el año 2000. En algunos hospitales se han apreciado aumentos del 0 al 20%. En el caso de *K. pneumoniae* productora de BLEE se han observado diferencias más variables de unos hospitales a otros; así pues, mientras en un hospital se ha incrementado de un 0,0% a un 30,0% en otros ha disminuido de un 11,1% a un 3,1%. Estos resultados probablemente se deban a que *K. pneumoniae* presenta un comportamiento epidémico debido a la presencia habitual de uno o de escasos clones que se diseminan en un mismo hospital, entre hospitales o áreas sanitarias²⁰ y, por el contrario, *E. coli* presenta una distribución más uniforme, que responde más bien a un comportamiento epidémico policlonal o alodémico²¹. El estudio de clonalidad de los aislados y caracterización de las enzimas está actualmente en evaluación.

Se están detectando en diferentes áreas del mundo y cada vez con más frecuencia, infecciones comunitarias por *E. coli* produc-

tora de estas enzimas^{8,11,22–26}. En el estudio aquí descrito, el 67,2% de las cepas de *E. coli* productora de BLEE son de origen comunitario, porcentaje aún superior al observado en el año 2000 (51%). Cabe destacar que de todos los casos de origen comunitario, el 53,1% tuvo alguna relación con la asistencia sanitaria, lo que supone que el 31,5% del total de *E. coli* productora de BLEE son casos puramente comunitarios. Además, es importante remarcar que el 3,9% de las cepas de *E. coli* productora de BLEE comunitarias se han aislado de muestras de sangre, cifra nada desdeñable si se tiene en cuenta la morbimortalidad elevada que conlleva este tipo de infecciones, como muestra un estudio reciente²⁷. Los resultados obtenidos en ese estudio muestran que el 8,8% de las bacteriemias por *E. coli* se originaron por cepas productoras de BLEE; el 49% de esas bacteriemias fueron nosocomiales; el 32% se relacionaba con la asistencia sanitaria, y el 19% eran estrictamente comunitarias. La tasa bruta de mortalidad fue del 21%. Esta situación es preocupante, ya que la mayoría de estas infecciones de la comunidad se tratan con antimicrobianos que no son activos frente a estas cepas, lo que se asocia a una mayor mortalidad. Esto obliga a reconsiderar el tratamiento empírico de los cuadros de sepsis que se sospechan producidos por *E. coli* productora de BLEE, sobre todo en zonas con alta prevalencia y en pacientes con determinados factores de riesgo, como son el uso de quinolonas o cefalosporinas en los 2 meses previos, enfermedades de base y obstrucción de vías urinarias u obstrucción biliar²⁸.

K. pneumoniae productora de BLEE ha sido considerada un patógeno casi exclusivamente hospitalario, debido a su comportamiento epidemiológico. Recientemente, diversos estudios han

mostrado cómo *K. pneumoniae* productora de BLEE, además de seguir siendo un agente causal importante de infecciones hospitalarias, aparece implicado en procesos de origen comunitario. En un estudio de casos y controles realizado en 2006 en Taiwán²⁹, en el que se comparan las características clínicas de 54 niños con infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE frente a 54 niños con infección por *K. pneumoniae* no productora de BLEE, se observó que el 20,4% de las infecciones producidas por *K. pneumoniae* productora de BLEE son de adquisición comunitaria. En otro estudio reciente realizado en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid³⁰ analizaron todas las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE recuperadas desde 2001 a 2004, y compararon los datos de este período con otro estudio realizado en el mismo hospital durante el período de 1989 a 2000⁶. Entre los resultados obtenidos, cabe destacar que el 31% de los casos del período de 2001 a 2004 son extrahospitalarios en comparación con el 7% encontrado en el período de 1989 a 2000.

En el estudio aquí descrito, 46 cepas (28,4%) de *K. pneumoniae* fueron de origen comunitario (7% en el año 2000) y el 63% de éstas había tenido alguna relación con la asistencia sanitaria, lo que supone que el 10,5% del total de *K. pneumoniae* eran estrictamente comunitarias. En el estudio del año 2000 no se investigaron factores relacionados con la asistencia sanitaria, por lo que se desconoce qué porcentaje de cepas fueron estrictamente comunitarias.

Como se ha comentado, los resultados del presente estudio reflejan las importantes diferencias epidemiológicas entre *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Si bien las diferencias encontradas pueden deberse en gran parte a las diferencias intrínsecas entre ambos microorganismos (independientemente de la producción de BLEE), este hecho debe tenerse en cuenta para la investigación de los factores de riesgo o pronósticos asociados a la producción de BLEE, de manera que los estudios que incluyan ambos microorganismos de forma conjunta, que han sido y siguen siendo frecuentes, deben interpretarse con precaución.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque el número de hospitales es elevado y se seleccionaron para reflejar adecuadamente todo el territorio español, los resultados obtenidos no tienen por qué reflejar exactamente la situación en España. En segundo lugar, el número de hospitales en el presente estudio no coincide exactamente con los del estudio realizado en el año 2000 y, adicionalmente, las características de muchos de estos centros pueden haber cambiado de manera sustancial en 6 años. En tercer lugar, las estimaciones de las incidencias presentan limitaciones considerables al haberse calculado con un estudio de sólo 2 meses y en base a las poblaciones de referencia de los centros, que pueden no reflejar adecuadamente a la población en riesgo. A pesar de estas limitaciones, los resultados globales del estudio sí reflejan, al menos, las tendencias en cuanto a la evolución del problema.

El análisis conjunto de estos datos, de las características clínicas de los pacientes y la caracterización de las BLEE ayudarán a conocer mejor la epidemiología local tanto de *K. pneumoniae* como de *E. coli* productoras de BLEE, para poder establecer recomendaciones terapéuticas y medidas de control con el fin de asegurar el uso adecuado de los antimicrobianos de los que se dispone para hacer frente a estos microorganismos (datos actualmente en evaluación).

Como conclusión, puede decirse que en España desde el año 2000 el porcentaje de aislados de *E. coli* y de *K. pneumoniae* productoras de BLEE se ha multiplicado por 8 y por 2, respectivamente, que *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE se aislaron en el 100 y el 75% de los centros participantes, respectivamente, y que el aumento de *E. coli* productora de BLEE en España se debe principalmente a cepas aisladas de pacientes no hospitalizados, en su mayoría de origen urinario.

Agradecimientos

Este estudio se ha realizado con el auspicio científico de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008, Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III). Este proyecto ha sido parcialmente financiado por Laboratorios Wyeth y por el proyecto FIS PI070190. Los autores de este artículo agradecen al Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) la colaboración prestada para el desarrollo de este proyecto.

Participantes del GEIH de la SEIMC: Carmen Martínez Peinado (Villajoyosa, Alicante); José Francisco Ordás (Cangas de Nancea, Asturias); Eugenio Garduño (Badajoz); María Ángeles Domínguez (Barcelona); Ferrán Navarro (Barcelona); Guillermo Prats (Barcelona); Francesc Marco (Barcelona); Eva Ojeda (Burgos); Pilar Marín (Cádiz); Rafael Carranza (Alcazar de San Juan, Ciudad Real); Fernando Rodríguez (Córdoba); Carlos García Tejero (Figueras, Gerona); Fernando Artilles (Gran Canaria); Begoña Palop (Granada); Inocente Cuesta (Jaén); Mónica Cartelle (A Coruña); María Dolores Rodríguez (Ferrol, A Coruña); Isabel Fernández (León); Estíbaliz Ugalde (Logroño); Rafael Cantón (Madrid); Emilia Cercenado (Madrid); Fernando Chaves (Madrid); Juan José Picazo (Madrid); Alberto Delgado (Alcorcón, Madrid); Carmen Guerrero (Murcia); Begoña Fernández (Orense); Ana Fleites (Oviedo); Antonio Oliver (Palma de Mallorca); José J. García (Pamplona); Marta García (Pontevedra); José Elías (Salamanca); Luis Martínez (Santander); Mercedes Treviño (Santiago de Compostela); Maite Ruiz (Sevilla); Miguel Ángel Díaz (Sevilla); Magdalena Lara (Tenerife); Luis Torres (Teruel); Eugenia García (Toledo); David Navarro (Valencia); Miguel Gobernado (Valencia); Alberto Tenorio (Valladolid); Isabel Otero (Vigo); Lourdes Michaus (Vitoria), y Javier Castillo (Zaragoza).

Bibliografía

- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657–86.
- Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 1983;11:315–7.
- Baquero F, Reguera JA, Ojeda M, Cantón R, Martínez JL, Martínez Beltrán J, et al. *Escherichia coli* con resistencia a cefalosporinas de 3ª generación codificada por β lactamasas de tipo plasmídico: primer brote en España. *Rev Esp Microbiol Clin.* 1988;3:581–2.
- 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1992;10:456–61.
- Morosini MI, Blázquez J, Negri MC, Cantón R, Loza E, Baquero F. Characterization of a nosocomial outbreak involving an epidemic plasmid encoding for TEM-27 in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype Othmarschen. *J Infect Dis.* 1996;174:1015–20.
- Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a twelve-year period. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1237–43.
- Sabaté M, Miró E, Navarro F, Vergés C, Aliaga R, Mirelis B, et al. β -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.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:77–82.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 15th Informational Supplement. M100-S15, Vol. 25, No. 1. CLSI, Wayne, PA, USA, 2005.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988;16:128–40.
- Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Ramón-Hernández J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:625–31.

12. Machado E, Cantón R, Baquero F, Galán JC, Rollán C, Peixe L, et al. Integron content of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains over 12 years in a single hospital in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1823–9.
13. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi J, 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.
14. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36(Suppl A):19–34.
15. Pitout JD, Hanson N, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: Importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1736–41.
16. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;42:925–34.
17. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Canic a MM, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25: H4ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* 2008;6:273–81.
18. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual report 2005. Bilthoven, 2006.
19. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;53:257–64.
20. Rodríguez-Baño, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis.* 2006;42:935–7.
21. Baquero F, Coque TM, Cantón R. Allodemics. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:591–2.
22. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A. Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2122–5.
23. Munday CJ, Whitehead GM, Todd NJ, Campbell M, Hawkey PM. Predominance and genetic diversity of community- and hospital-acquired CTX-M extended-spectrum beta-lactamase in York, UK. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:628–33.
24. Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Rossolini GM, et al. Evolution of CTX-M-type betalactamases in isoaltes of *Escherichia coli* infecting hospital I and community patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:157–62.
25. Pournaras S, Ikonomidis A, Sofianou D, Tsakris A, Maniatis AN. CTX-M type beta-lactamases affect community *Escherichia coli* treatment, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1163–4.
26. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1089–94.
27. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, De Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: A new clinical challenge. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1407–14.
28. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, De Cueto M, Gálvez J, et al. Risk factors for emerging bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:180–3.
29. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: A case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:248–54.
30. Valverde A, Coque TM, García-San Miguel L, Baquero F, Cantón R. Complex molecular epidemiology of extended-spectrum-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: A long-term perspective from a single institution in Madrid. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:64–72.