



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**CARBAPENEMASAS: UN MECANISMO DE
RESISTENCIA BACTERIANA FRENTE LAS
CARBAPENEMAS, ANTIBIÓTICOS DE ÚLTIMO
RECURSO.**

Autor: Manuela Muro de Zaro Alcalá

Tutor: Víctor Jiménez Cid

Convocatoria: Junio

RESUMEN

La resistencia bacteriana supone la aparición de cepas refractarias al efecto bacteriostático y bactericida de los antibióticos. Se trata de un proceso de evolución natural, acelerado por el mal uso de antibióticos. Las bacterias pueden presentar múltiples mecanismos de resistencia, destacando la producción de enzimas, como las betalactamasas.

La reciente aparición de carbapenemasas, betalactamasas que hidrolizan carbapenemas, antibióticos de último recurso frente a bacterias multirresistentes, constituye un problema mundial de salud pública. Podemos distinguir tres grupos de enzimas, clase A, B y D. Por su elevada prevalencia y dispersión podemos destacar las siguientes enzimas:

- Clase A: carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*
- Clase B: *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase* (VIM), IMP y *New Delhi metallo-beta-lactamasa-1* (NDM-1)
- Clase D: OXA-48

Analizando la resistencia bacteriana a antibióticos en el ámbito tanto de la Unión Europea como de España podemos afirmar que ha habido un aumento significativo de estas resistencias, tomando *Klebsiella pneumoniae* como bacteria multirresistente más prevalente.

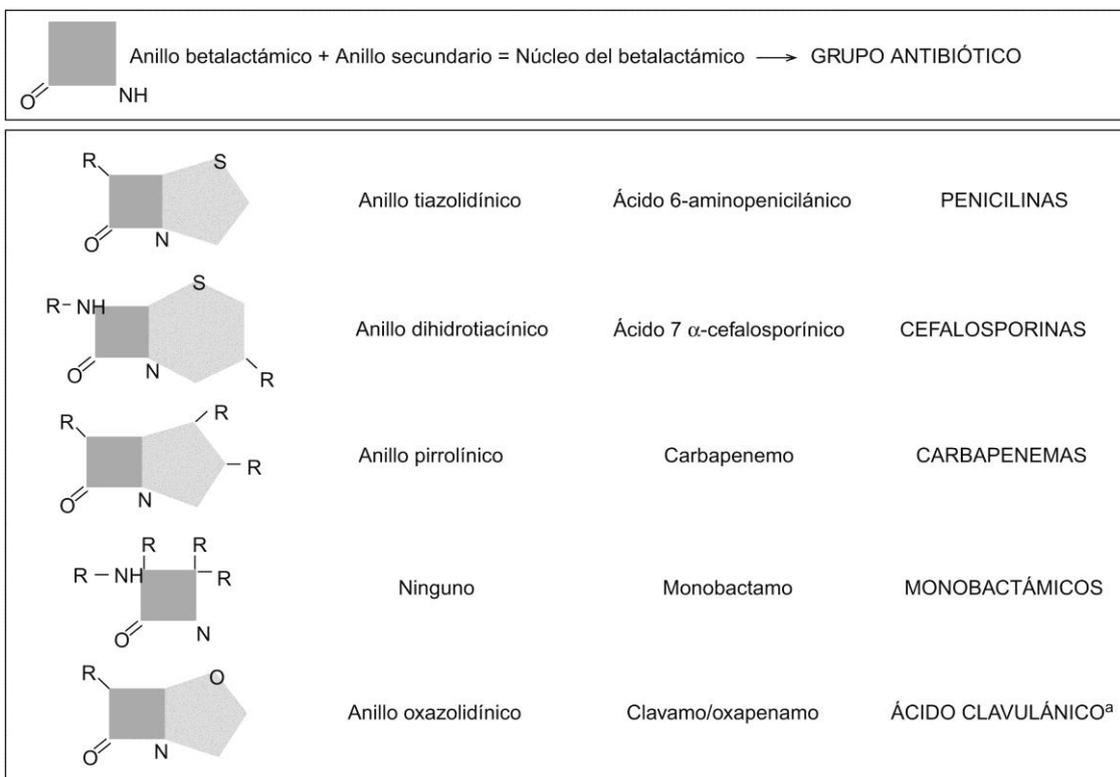
INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antibióticos es la aparición de cepas refractarias al efecto inhibitorio o letal del antibiótico, es decir, al efecto bacteriostático o bactericida respectivamente (1). Son las bacterias, y no los seres humanos ni los animales, las que se vuelven resistentes a los antibióticos (2). Es un fenómeno natural, aunque el uso indebido de antibióticos en el ser humano y animales está acelerando el proceso (3). Una pauta posológica incorrecta, el uso de estos fármacos en infecciones no bacterianas o la utilización de concentraciones menores a las inhibitorias ejercen una creciente presión selectiva sobre una población bacteriana, haciendo que mueran las bacterias susceptibles y sobreviviendo únicamente las resistentes (4).

Las bacterias son cada vez más resistentes a los antibióticos convencionales determinando un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas tanto en los países subdesarrollados como en los más avanzados (1).

Los antibióticos betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se definen químicamente por la

presencia del anillo betalactámico en su estructura. Este anillo determina el mecanismo de acción, que es la inhibición de la síntesis de la pared celular, la escasa toxicidad directa y el principal mecanismo de resistencia, las betalactamasas. Los diferentes grupos de antibióticos que forman parte de esta familia son: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas. Dentro de cada grupo, pequeñas alteraciones en la estructura química modifican las características del antibiótico, como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas (5). En la figura 1 se representa de forma esquemática la estructura básica de los diferentes grupos de betalactámicos.



^aTodos los inhibidores de las betalactamasas que se usan en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura betalactámica. El sulbactam y el tazobactam son derivados sulfónicos del ácido penicilánico.

Figura 1: estructura química de los betalactámicos. Fuente: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (5).

Tienen un espectro de actividad antimicrobiana que abarca a cocos gram positivos, excepto *Staphylococcus* resistente a metilina, y bacilos gram negativos, enterobacterias y no fermentadores, con excepción de los productores de enzimas que hidrolizan las moléculas de estos agentes como son las betalactamasas, betactalamasas de espectro extendido (BLEE), metalobetalactamasas y carbapenemasas (6).

Tal como se ilustra en la figura 2 este mecanismo de resistencia consiste en hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico, resultando un producto que carece de actividad antibacteriana.

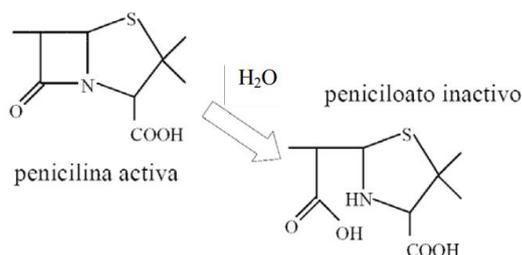
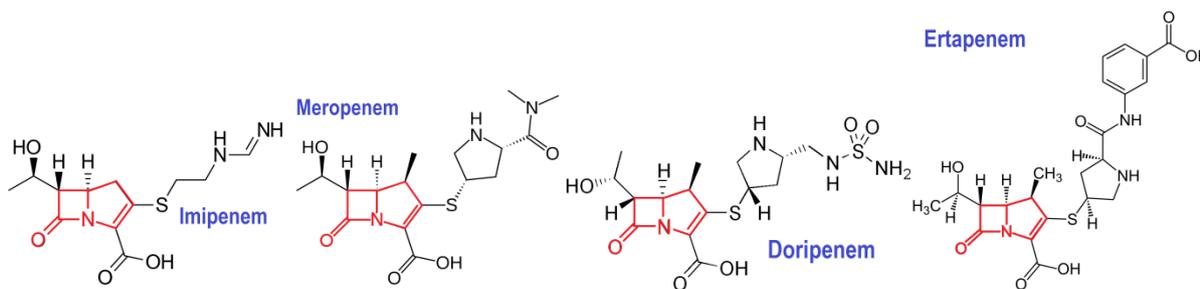


Figura 2: mecanismo de acción de betalactamasas (7)

Desde el 2000, la dispersión de enterobacterias productoras de BLEE adquiridas en comunidad ha sido notificada a nivel mundial. Estas enzimas hidrolizan casi todos los betalactámicos excepto las carbapenemas (8), de ahí la importancia de mantener la eficacia clínica de estos antibióticos.

Los carbapenemas son los antimicrobianos betalactámicos de más amplio espectro, mayor actividad y con resistencia a las betalactamasas, incluidas las BLEE. Todas comparten en su estructura el anillo de carbapenem, que observamos en las figuras 3-6 coloreado en rojo. Se dividen en dos grupos según tengan o no actividad frente a *P. aeruginosa*, perteneciendo al primero imipinem, meropenem y doripenem y al segundo ertapenem. Suelen ser la última línea de defensa frente a infecciones Gram-negativas (9).



Figuras 3-6: estructuras moleculares de diferentes carbapenemas.

Sin embargo, durante los últimos años se ha producido la aparición y dispersión de enterobacterias resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos, incluyendo las carbapenemas. Esto limita considerablemente el arsenal terapéutico disponible.

Se puede obtener un elevado nivel de resistencia a carbapenemas por combinación de mecanismos de resistencia, destacando la producción de enzimas como mecanismo más notable (4).

Estas enzimas reciben el nombre de carbapenemasas por ser un grupo específico de betalactamasas con una alta eficiencia catalítica para la hidrólisis de carbapenemas. No se limitan a éste grupo de antibióticos sino que reconocen e hidrolizan casi todos los betalactámicos (10).

Se ha producido un rápido aumento en la presencia de estas bacterias multirresistentes principalmente por sus dos vías de dispersión, en muchas ocasiones coexistentes: la rápida diseminación vertical de los clones productores de estas enzimas y la diseminación horizontal de los genes que las codifican, mecanismos que se muestran esquematizados en la figura 7. Lo que una vez fue considerado un problema de expansión clonal de ciertas especies ahora es un problema global de dispersión entre especies.

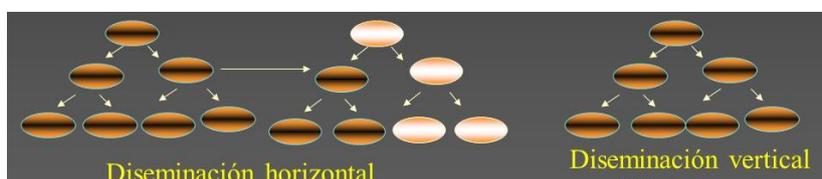


Figura 7: diseminación horizontal y diseminación vertical de los genes de resistencia entre especies bacterianas.

Intervienen en la transferencia horizontal transposones, que son elementos genéticos móviles, así como integrones, que son elementos genéticos implicados en la transferencia horizontal y adquisición de genes.

Además, el aumento de los movimientos poblacionales migratorios así como los viajes por aire contribuyen a esta dispersión, facilitando el transporte de clones bacterianos portadores de los genes de resistencia a diferentes países o continentes. Mucha de esta diseminación es indetectable, formando parte de la microbiota bacteriana humana y manifestándose únicamente cuando producen una infección endógena, normalmente como patógenos oportunistas de ámbito nosocomial, es decir, adquiridos en hospitales (11).

Las infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes son la principal causa de preocupación en hospitales. Entre las bacterias Gram negativas que producen estas infecciones destacan las de la familia *Enterobacteriaceae* y, algunos microorganismos multirresistentes, entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacteriaceas productoras de β -lactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas.

Desde un punto de vista clínico, los principales factores de riesgo para la colonización e infección por estas cepas son la estancia en la UCI, la administración de antibioterapia de amplio espectro de forma prolongada, la cirugía, los procedimientos instrumentales invasivos y la inmunosupresión (12).

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una exhaustiva revisión bibliográfica para analizar los tipos de carbapenemasas más prevalentes en la actualidad. Se tendrán en cuenta sus principales características, epidemiología y alternativas terapéuticas, disponibles o en estudio. Además se analizará la situación actual tanto en la Unión Europea como en España de la epidemiología de *Klebsiella pneumoniae*.

Todo ello con el fin de plasmar el creciente e inmediato problema que supone la resistencia bacteriana a carbapenemas.

METODOLOGÍA

Para asentar las bases de información sobre la materia se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando principalmente la plataforma Pubmed como buscador, acotando la búsqueda a un rango de antigüedad de 5 años y seleccionando principalmente trabajos completos de acceso gratuito. Con el mismo criterio se ha utilizado Google Scholar para la búsqueda de estudios científicos publicados, principalmente en revistas online.

Asimismo se ha utilizado la página web de “European Centre for Disease Prevention and Control” (ECDC) para obtener datos epidemiológicos referentes a la Unión Europea. Permite la obtención estos datos en forma de atlas entre otros formatos. Además reúne un gran número de publicaciones de elaboración propia con información actualizada sobre la resistencia bacteriana a antibióticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Según la clasificación de Ambler, que divide las betalactamasas en función de su estructura molecular y secuencia de aminoácidos, podemos distinguir cuatro grupos, nombrados de A hasta D. Aquellas enzimas incluidas en los grupos A, C y D tienen un resto de serina en el centro activo y son inhibidas por inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico. Las

enzimas del grupo B tienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa, son metaloenzimas, y son inhibidas por agentes quelantes, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (13).

La gran mayoría de las carbapenemasas pertenecen a tres de estos grupos A, B y D.

1. Carbapenemasas de clase A

Entre ellas podemos distinguir las codificadas en cromosomas y aquellas codificadas en plásmidos, destacando de este último grupo la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) por ser la enzima de mayor importancia en la práctica clínica (14).

Está codificada por el gen *blaKPC*, localizado en un transposón con capacidad de inserción en plásmidos diferentes de bacterias Gram-negativas. Esto le confiere una gran capacidad de diseminación tanto geográfica como entre especies. Además suele asociarse con determinantes de resistencia para otros antibióticos.

La primera notificación sobre una *K. pneumoniae* productora de KPC data de 2001, en Carolina del Norte, EEUU. Tras brotes esporádicos en el noreste de Estados Unidos las bacterias productoras de KPC se diseminaron por todo el continente y por la mayoría del mundo. Actualmente, como observamos en la figura 8, las cepas productoras de estas enzimas son especialmente endémicas en Nueva York, Grecia e Israel (8).

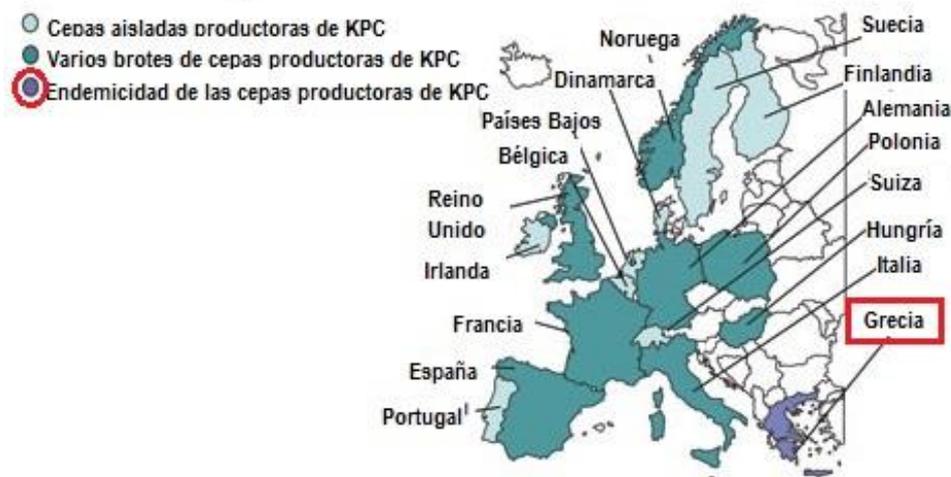


Figura 8: distribución en Europa de productores de carbapenemasa *Klebsiella pneumoniae* (14).

Aunque *K. pneumoniae* es la bacteria productora de KPC más prevalente, la enzima se ha identificado en otros bacilos Gram-negativos. Pueden ser enterobacterias como *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter gergoviae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella entérica* o no enterobacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* o *Acinetobacter spp*

1.1 Identificación errónea

La detección de bacterias productoras de KPC puede ser complicada porque las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), aunque elevadas, suelen estar dentro del rango de susceptibilidad según los criterios del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) (15). Por tanto pueden ser erróneamente identificadas como susceptibles a carbapenemas, especialmente mediante los test de susceptibilidad rutinarios.

El objetivo principal de estos test es evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos. El antibiograma define la actividad *in vitro* de un antibiótico frente a un microorganismo determinado y refleja su capacidad para inhibir el crecimiento de una bacteria o población bacteriana.

Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica los métodos básicos más utilizados y aceptados para el estudio de la sensibilidad son (16):

- Métodos de difusión: antibiograma disco-placa y método del Epsilon test
- Métodos de dilución: dilución en agar y dilución en caldo

El panorama actual de las resistencias a antibióticos hace imprescindible su determinación. Por ello, que la resistencia no sea detectada por estos test supone un grave problema en la práctica clínica ya que *in vitro* se consideran erróneamente susceptibles a carbapenemas.

Ertapenem es el antibiótico carbapenémico frente al que KPC presenta mayor afinidad. Por esto, la resistencia a ertapenem se considera el test clínico más sensible para detectar la producción de KPC, independientemente del método de detección utilizado, y está aprobado por la CDC. Esto implica que si una bacteria se muestra resistente a ertapenem se deberá suponer una resistencia cruzada con el resto de antibióticos carbapenémicos (8).

En dos estudios realizados sobre 28 casos de *Enterobacter spp.* productora de KPC y 33 casos de *K. pneumoniae* productora de KPC respectivamente, la determinación de las CMI frente a ertapenem por test automatizados identificó todos los casos como resistentes a ertapenem (17, 18).

Además, la producción de carbapenemasas podría ser confirmada con el test de Hodge modificado, que ha demostrado un 100% de sensibilidad y especificidad en la detección de la presencia de KPC (15). Es un test fenotípico de screening y se puede esquematizar en los siguientes puntos (8):

- siembra de *E. coli* susceptible al antibiótico en placa Mueller-Hinton
- se añade disco con antibiótico carbapenémico
- se siembran las bacterias aisladas en estudio
 - Test positivo: gracias a la presencia de cepas productoras de carbapenemasas, que hidrolizan el antibiótico, se observa crecimiento de *E. coli*.
 - Test negativo: el antibiótico no es hidrolizado por ninguna enzima por lo que *E. coli*, al ser susceptible, no crece.

Un ejemplo de este tipo de test lo podemos observar en la figura 9. El test da positivo para la cepa A porque, tal como observamos en la zona de placa cercana a ella, *E. coli* ha crecido prácticamente hasta la zona de contacto con el disco de ertapenem, el antibiótico carbapenémico utilizado. Sin embargo, el test es negativo para la cepa C, ya que *E. coli* muestra un halo de inhibición por la presencia de ertapenem (31).

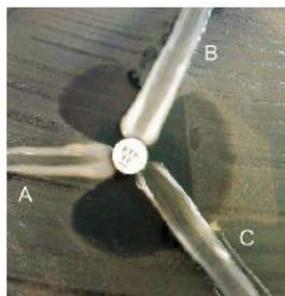


Figura 9: Test de Hodge modificado con disco de ertapenem (31).

1.2. Opciones terapéuticas disponibles y alternativas en desarrollo

Aunque la incidencia de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes está en aumento, el tratamiento óptimo para esta patología aun es desconocido. Ante esa falta de tratamiento ha sido necesaria la re-evaluación del uso de algunos agentes que raramente han sido utilizados anteriormente por las preocupaciones respecto al balance eficacia-toxicidad, como son las polimixinas, entre otros (19).

Las polimixinas son antibióticos producidos de manera natural por una bacteria, *Paenibacillus polymyxa*. Es un grupo que tiene cinco diferentes compuestos, polimixinas A, B, C, D y E, pero sólo dos, B y E, son de uso terapéutico.

In vitro, la susceptibilidad de cepas productoras de KPC a polimixinas es de un 90-100%. El principal problema de este tratamiento reside en la nefrotoxicidad y neurotoxicidad asociada.

Para solucionar los problemas de toxicidad de las polimixinas se están desarrollando derivados sintéticos, incluidos NAB739 y NAB740, que pretenden ser menos nefrotóxicos manteniendo la actividad antibacteriana (8). Se cree que la toxicidad de las polimixinas está relacionada con su carga catiónica. Estos nuevos derivados reducen dicha toxicidad al tener 3 cargas positivas en vez de las 5 cargas que tienen las polimixinas convencionales (20).

Por otro lado, son escasas las publicaciones sobre ensayos que evalúen las alternativas terapéuticas con medicamentos ya existentes. La mayoría de las evidencias provienen de revisiones de informes de casos, series de casos y pequeños estudios retrospectivos. Teniendo en cuenta estas limitaciones, las estrategias frente al tratamiento de estas infecciones suelen ser la optimización de la dosis y la terapia combinada.

Según una revisión de estudios publicados e informes sobre los resultados de tratamientos de infecciones por KPC, usando MEDLINE, se ha comprobado que la terapia combinada de polimixinas y carbapenemas es más eficaz que la monoterapia (21).

Como ya hemos mencionado este grupo de carbapenemasas son parcialmente inhibidas por los inhibidores para betalactamasas como el ácido clavulánico. Inhiben parcialmente la actividad de la enzima, restaurando la actividad de los antibióticos frente a los productores de KPC *in vitro*. Sin embargo no disminuyen las CMI de los betalactámicos al rango susceptible por lo que no deberían ser usados.

Como alternativa de los inhibidores de betalactamasas comerciales se está desarrollando un nuevo inhibidor, NXL104, que tiene actividad frente a KPC (8). Es un nuevo inhibidor de betalactamasas con una estructura no betalactámica, como observamos en la figura 10, a diferencia de los anteriores aprobados.

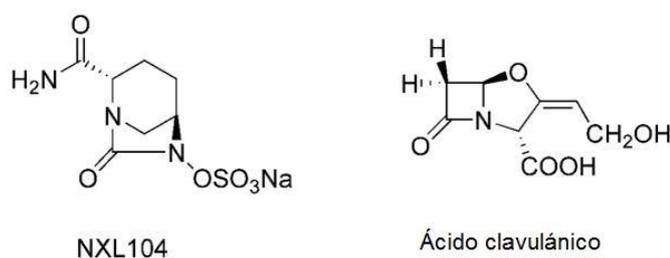


Figura 10: estructura química de NXL104 y ácido clavulánico (32)

Tiene un espectro de actividad más amplio, ya que no solo inhibe las betalactamasas de clase A, sino que también es eficaz frente a las de clase C, betalactamasas que no son inhibidas por los inhibidores comerciales como tazobactam, ácido clavulánico o sulbactam (22).

En combinación con ceftazidima, un antibiótico del grupo de las cefalosporinas, ha demostrado actividad frente a muchas bacterias Gram-negativas, incluyendo enterobacterias y *Pseudomonas* (22).

2. Carbapenemasas de clase B: metalo-beta-lactamasas

La mayoría de estas enzimas son del tipo *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase* (VIM), IMP y más recientemente del tipo *New Delhi metallo-beta-lactamase-1* (NDM-1). Todas ellas hidrolizan todos los antibióticos betalactámicos excepto aztreonam. Sin embargo muchas de las bacterias portadoras poseen además mecanismos de resistencia complementarios que las hacen también resistentes a éste antibiótico (23). A menudo se identifican en estas bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que si son capaces de hidrolizar el aztreonam.

Se caracterizan por su resistencia a los inhibidores de betalactamasas comerciales, y su susceptibilidad a los agentes quelantes como el EDTA, debido a la estructura metálica de su centro activo metálico como ya hemos comentado.

2.1 *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamasa (VIM) e IMP*

Las carbapenemasas de tipo IMP fueron identificadas por primera vez en una cepa de *P. aeruginosa*, recogida en Japón en 1988. Su nombre hace referencia a la resistencia a imipinem, antibiótico carbapenémico, que presentaba dicha cepa. El gen que codificaba la enzima, *blaIMP*, estaba localizado en un plásmido por lo que su transmisión entre cepas de *P. aeruginosa* fue muy rápida. A los 5 años de esta primera notificación el gen fue encontrado entre enterobacterias en otros hospitales japoneses.

Por otro lado, las enzimas de tipo VIM fueron aisladas en Francia en 1996 y en Verona, Italia, en 1997, en cepas de *P. aeruginosa* (9).

Actualmente las cepas productoras de enzimas de tipo VIM e IMP son endémicas de Grecia, Taiwan y Japón, tal como observamos en la figura 11, aunque también se han notificado brotes esporádicos así como casos aislados en otras partes del mundo. *Klebsiella pneumoniae* multirresistente nosocomial es la bacteria productora de estas enzimas más prevalente (14).

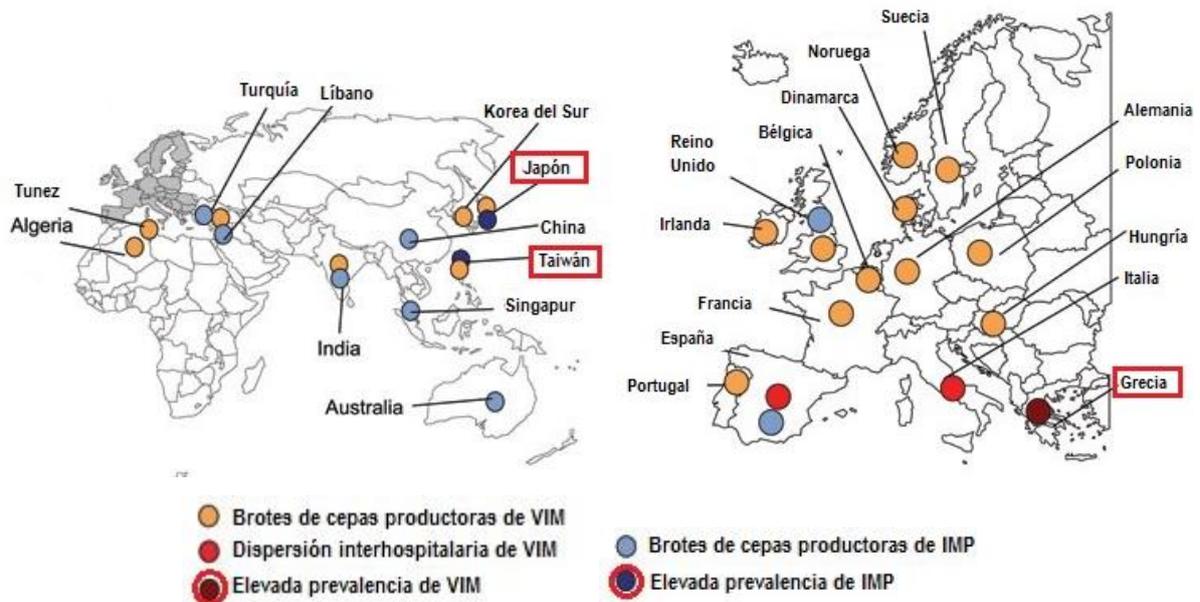


Figura 11: distribución geográfica de las enterobacterias productoras de VIM e IMP (14).

2.2 New Delhi metallo-beta-lactamasa-1 (NDM-1)

Es una resistencia enzima de reciente descubrimiento ya que el primer caso de una bacteria productora de NDM-1 se detectó en 2007. Se trataba de un paciente sueco previamente hospitalizado en Nueva Deli, que padecía una infección urinaria causada por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (24).

Desde 2010, los productores de NDM-1 se han identificado en todos los continentes, excepto en ciertas partes de América, con una relación directa con India, su principal reservorio. Además se comienzan a observar casos no relacionados con India, que provienen de diferentes localizaciones como la región de los Balcanes, y el medio oriente. Estas regiones podrían constituir un segundo reservorio de los productores de NDM-1.

En la figura 12 podemos observar estrellas de color rojo, que indican relación directa con India. Además podemos observar otros dos colores, el verde, si la infección está relacionada con los Balcanes o el medio oriente, y negro, si el origen es desconocido. Por otro lado, el tamaño de la estrella nos indica el número de casos en cada país, destacando así India, Pakistán, Bangladesh, Kenia y Reino Unido (14).

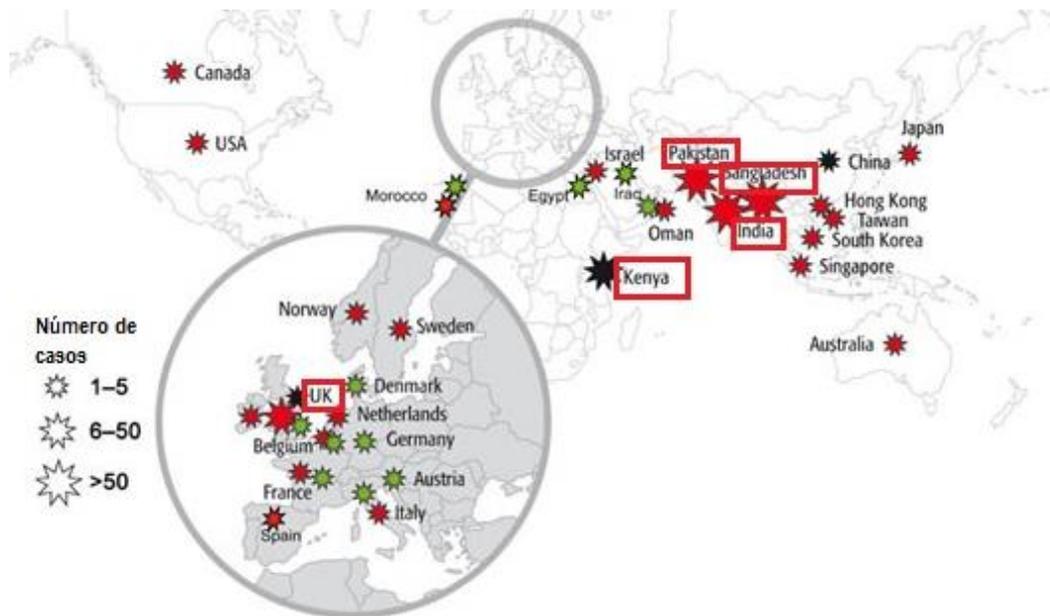


Figura 12: distribución mundial de bacterias productoras de New Delhi beta-lactamasa-1. (14)

Desde el año 2000, como muchas otras áreas del mundo, India ha presenciado un aumento de *E. coli* productoras de betalactamasas de amplio espectro. Las únicas alternativas terapéuticas eran en este caso carbapenemas, lo que favoreció su uso en todo tipo de infecciones, hasta en las más leves. Esta práctica inadecuada puede haber conducido a una selección de las bacterias más resistentes, las productoras de NDM-1, dando lugar a los niveles de prevalencia que actualmente se observan (26).

Considerando los rápidos intercambios poblacionales, la dispersión incontrolada de bacterias resistentes por producción de NDM-1 puede esperarse, no solo en India, sino también en países con un gran intercambio poblacional con el subcontinente indio, como pueden ser Reino Unido, Sudáfrica, Australia, Canada, EEUU.

2.2.1 Factores favorables para su rápida dispersión

Las características demográficas y la gran extensión territorial de este reservorio, India, influye considerablemente en su dispersión. La sobrepoblación combinada con una higiene pobre, dificultad para la obtención de agua potable, sanidad deficiente, automedicación de antibióticos y débiles políticas sobre antibióticos en hospitales pueden ser factores muy determinantes (26).

Las bacterias productoras de NDM-1 más prevalentes son *Klebsiella pneumoniae*, típico patógeno nosocomial, pero también *E. coli*, principal patógeno comunitario. La presencia de resistencia en esta última bacteria preocupa especialmente porque se transfiere fácilmente entre humanos, por contacto mano a mano, por el agua o por objetos inanimados.

Es posible que miles de Sur-asiáticos sean portadores de cepas de *E. coli* multirresistentes productoras de NDM-1 en su microbiota bacteriana. Estas cepas pueden ser las responsables de infecciones comunitarias, como infecciones del tracto urinario o diarrea adquirida en la comunidad (26). Esta última patología favorecería la liberación al medio de estas bacterias multirresistentes y por tanto la transmisión entre humanos. Recientemente se han encontrado bacterias productoras de NDM-1 en las aguas de New Delhi, lo que confirma el elevado riesgo de transmisión existente (14).

2.2.3 Alternativas terapéuticas

Actualmente se está diseñando un compuesto denominado PPMO, *Peptide-conjugated Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer*, que integra un fragmento de DNA con un péptido de argininas y alaninas. Este compuesto actúa inhibiendo la expresión de NDM-1 mediante la unión a unas secuencias reguladoras del gen, restaurando así la susceptibilidad a carbapenemas de las bacterias correspondientes.

En un estudio realizado para evaluar la capacidad de este péptido, PPMO, de restaurar la susceptibilidad de meropenem in vivo e in vitro se obtuvieron resultados que confirmaban dicha actividad sobre tres géneros de patógenos diferentes que expresaban la enzima NDM-1 (33).

Estos datos muestran que la combinación de PPMO y meropenem puede ser un tratamiento potencial frente a productores de ciertos tipos de carbapenemasas de tipo B como NDM-1.

3. Carbapenemasas de clase D: OXA

Las enzimas tipo OXA se pueden dividir en varios grupos según la homología de la secuencia. Uno de ellos es OXA-48, enzima que tiene una mayor actividad carbapenemasa que el resto de las OXA, con las cuales comparte menos de un 50% de homología en su secuencia de aminoácidos.

El primer productor de OXA-48 identificado fue una enterobacteria, *K. pneumoniae*, en Turquía en el año 2003. Desde entonces ha sido extensamente identificado en brotes nosocomiales.

Su distribución mundial incluye países de Europa y África, tal como observamos en la figura 13. Hay una creciente identificación de OXA-48 en brotes nosocomiales iniciados por el

traslado de pacientes desde áreas endémicas. Esto se ha producido en países como Francia, Alemania, España, Países Bajos y Reino Unido (14).

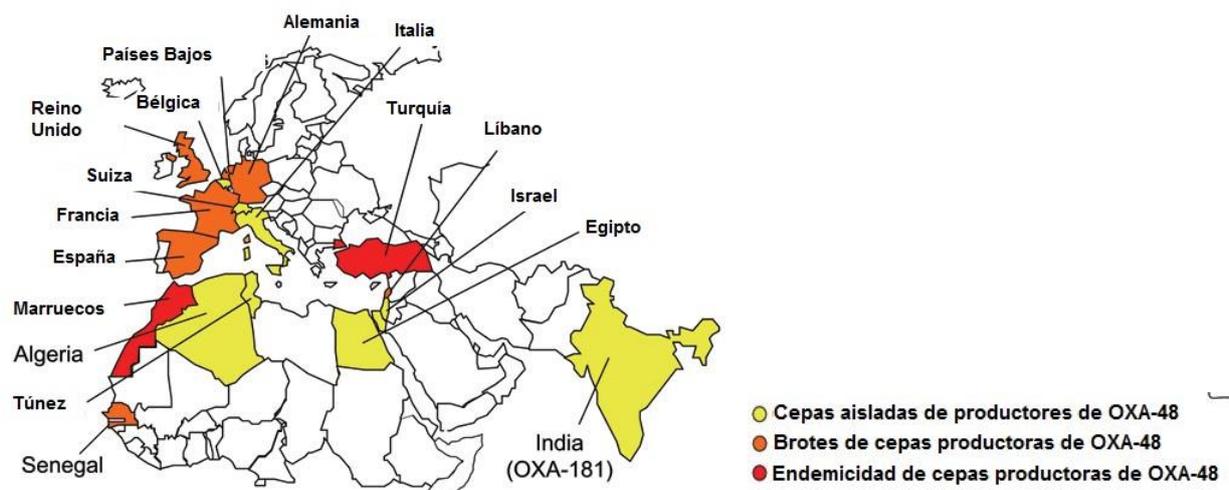


Figura 13: distribución de bacterias productoras de OXA-48 (14).

Concretamente en España ha habido una aparición y diseminación explosiva de esta enzima. Hasta abril de 2009 no se describió el primer caso en España, pero desde entonces se han descrito varios grandes brotes y casos aislados de enterobacterias, fundamentalmente *K. pneumoniae*, productores de OXA-48, a lo largo de la geografía española (12).

Las enterobacterias productoras de OXA-48 han superado así las notificaciones sobre enterobacterias productoras de otras carbapenemasas en España, como observamos en la figura 14, situándose por delante de la producción de enzimas como VIM-1, IMP o KPC.

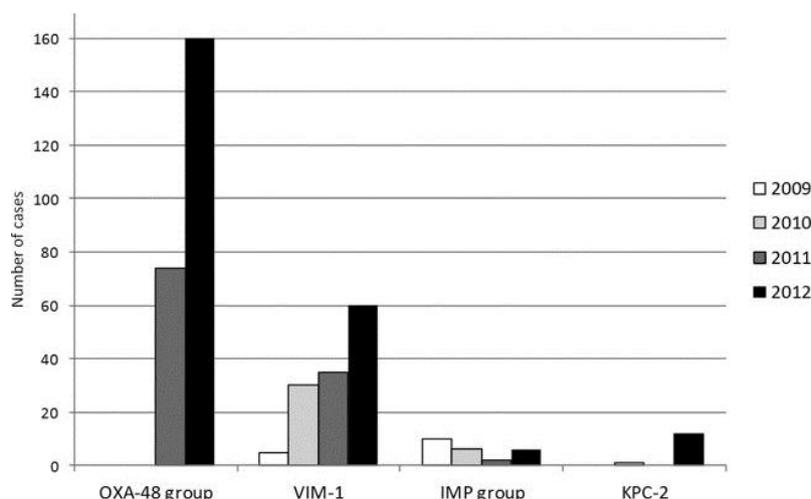


Figura 14: casos individuales de hospitales comunicados al programa nacional de vigilancia del Instituto de Salud Carlos III de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en España, entre los años 2009 y 2012 (27).

El nivel de actividad hidrolítica exhibida por las carbapenemasas OXA es bastante débil comparada con la de las metalo-betalactamasas, betalactamasas de clase B. Esto, junto al hecho de que las bacterias productoras de estas enzimas son a menudo susceptibles *in vitro* a las cefalosporinas de amplio espectro y a los monobactámicos, hace que sean difíciles de identificar. Así, su verdadera prevalencia puede que esté subestimada (28).

La principal bacteria productora de OXA con actividad carbapenémica es *Acinetobacter spp.* aunque también está incrementando el número de enterobacterias productoras de este tipo de enzimas, principalmente *K. pneumoniae* y en menor medida *E. coli*.

4. Situación Europea y Española

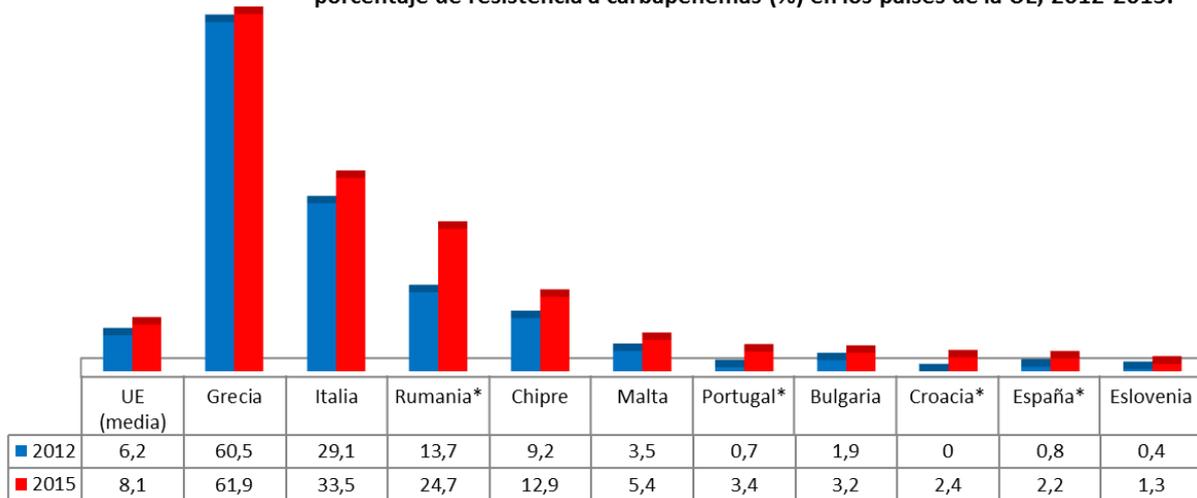
Durante los 2-3 últimos años la situación en España ha cambiado drásticamente respecto a la resistencia bacteriana a antibióticos. Hasta 2005 no se produjo la primera notificación de enterobacterias productoras de carbapenemasas, y esta fue de una betalactamasa de clase B, tipo VIM-1. En los años posteriores se detectaron casos esporádicos y algún brote aislado de enterobacterias productoras de metalobetalactamasas, principalmente VIM e IMP. Sin embargo la situación se ha visto empeorada con un aumento global de los casos detectados, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Enterobacter spp.*, con un incremento del tipo de carbapenemasas y con un número mayor de hospitales afectados por grandes brotes a lo largo de la geografía española (12). El máximo impacto de esta problemática se debe a la dispersión de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de OXA-48 y VIM-1.

Por esto, y para analizar la situación epidemiológica española respecto al resto de la Unión Europea (UE), tomaré como bacteria de referencia la bacteria *K. pneumoniae*.

Aunque los porcentajes de resistencia a carbapenemas de *K. pneumoniae* para la mayoría de los países de la UE han permanecido bajos, el nivel de resistencia a carbapenemas ha aumentado de forma significativa en los últimos 4 años, tal como nos informa el resumen de los últimos datos de resistencia a antibióticos elaborado por ECDC (29) y cuyos datos vemos plasmados en la figura 15. El porcentaje medio de la UE, teniendo en cuenta la población de cada país, se ha visto incrementado desde un 6,2% en 2012 hasta un 8,1% en 2015.

Concretamente, el aumento ha sido significativo en los siguientes países: España, Croacia, Portugal y Rumania.

***Klebsiella pneumoniae*:**
porcentaje de resistencia a carbapenemas (%) en los países de la UE, 2012-2015.



(*): aumento significativo de la proporción de cepas resistentes de *K. pneumoniae*.

Figura 15: Representación gráfica de los 10 países de la Unión Europea con mayores valores de proporción de cepas resistentes de *K. pneumoniae* en 2012 y 2015. Fuente: ECDC (30).

Elaboración propia.

Como hemos visto en el gráfico anterior en España se ha producido un aumento significativo en el periodo comprendido entre 2012 y 2015. Para analizar la evolución de manera más exhaustiva y gracias a los datos proporcionados por ECDC sobre la proporción de cepas aisladas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenemas en España podemos observar la evolución en el periodo 2005-2015 en la figura 16. Desde 2005 hasta 2010 los valores de resistencia se mantuvieron prácticamente constantes. A partir de 2010 aumentó rápidamente, hasta valores máximos de 2,3% en 2014. El último dato del que disponemos es de un 2,2% en el año 2015.

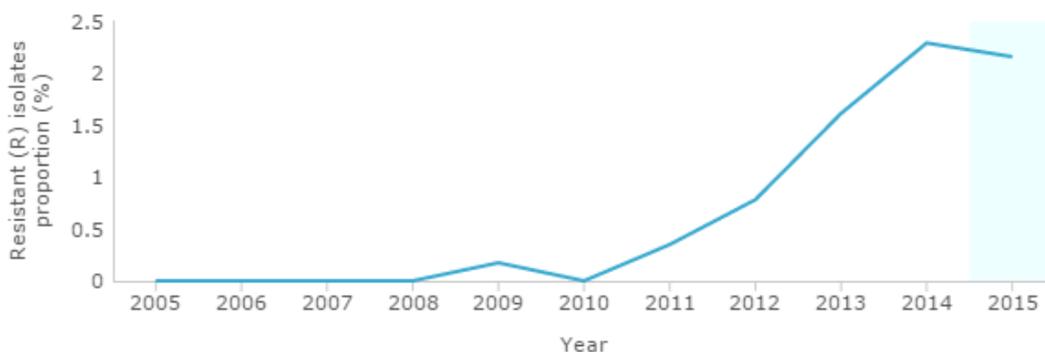


Figura 16: representación gráfica de la evolución de la proporción de cepas resistentes de *K. pneumoniae* en España. Fuente: ECDC (30).

CONCLUSIONES

La resistencia bacteriana a antibióticos está incrementando de manera incesante, lo que limita las posibilidades de emplear antibióticos que anteriormente eran eficaces, suponiendo un aumento de la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas tanto en los países subdesarrollados como en los más avanzados.

La reciente aparición de resistencias a carbapenemas, antibióticos de último recurso en infecciones por bacterias multirresistentes, supone un problema de salud mundial que requiere soluciones rápidas y eficaces.

Los datos obtenidos sobre el porcentaje de cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* tanto a nivel de la Unión Europea como de España revelan la tendencia a aumentar que la resistencia bacteriana a antibióticos está teniendo estos últimos años.

La falta de opciones terapéuticas para tratar infecciones multirresistentes es a día de hoy una realidad muy próxima. Concienciar a la población sobre el uso adecuado de antibióticos, así como invertir en investigación de nuevas alternativas terapéuticas son pasos necesarios para combatir este problema.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Oromí J. **Resistencia bacteriana a los antibióticos**. Med Integr. 2000; 36 (10): 367-370.
- (2) OMS. Centro de prensa. **Resistencia a los antimicrobianos**. Nota descriptiva. Septiembre de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- (3) OMS. Centro de prensa. **Resistencia a los antibióticos**. Nota descriptiva. Octubre de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>
- (4) Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. **Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM)**. BMC Microbiol. 2017; 17:101.
- (5) Suárez C, Gudiol F. **Antibióticos betalactámicos**. Enf Infecc Microb Clin. 2009; 27:116-129.
- (6) Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. **Los betalactámicos en la práctica clínica**. Revisión. Cátedra de Patología y Clínica Médica-Infecciosas. Dpto de Medicina Interna. Facultad de Medicina – Universidad de Murcia.
- (7) Asociación Española de Biopatología Médica. Taller del Laboratorio Clínico: **betalactamasas de espectro extendido. Importancia clínica**. Dic 2007.
- (8) Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Johnson JK, Morgan DJ. **Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria**. South Med J. 2011; 104(1): 40-45.

- (9) National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Division of Healthcare Quality Promotion. **Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)**. Noviembre 2015 Update – CRE Toolkit.
- (10) Queenan AM, Bush K. **Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases**. Clin Microbiol Rev. 2007 (Jul); 20(3): 440-458.
- (11) Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, et al. **Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study**. The Lancet, Infectious Diseases. 2010; 10(9): 597–602.
- (12) Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, Horcajada JP, del Pozo JL, Riera M, Sierra R, Bou G, Salavert M. **La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC**. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32: 666-670.
- (13) Cavalieri SJ, et al. **Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana**.
- (14) Nordmann P, Naas T, Poirel L. **Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae**. EIDjournal. 2011. 17(10).
- (15) McGettigan SE, Andreacchio K, Edelstein PH. **Specificity of Ertapenem Susceptibility Screening for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases**. J Clin Microbiol. 2009 (Mar); 47(3): 785-786.
- (16) García JA, Cantón R, García JE, Gómez-Lus ML, Martínez L, Rodríguez-Avial C, Vila J. **Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos**. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2000.
- (17) Marchaim D, Navon-Venezia S, Schawaber MJ, Carmeli Y. **Isolation of Imipenem-Resistant *Enterobacter* Species: Emergence of KPC-2 Carbapenemase, Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes**. Antimicrob Agents Chemother. 2008 (Apr); 52(4): 1413-1418.
- (18) Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, Larone DH. **Clinical outcomes of patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following treatment with imipenem or meropenem**. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 (Jun); 64(2): 233-235.
- (19) Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. **Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections**. Open Forum Infect Dis. 2015 (Apr); 2(2): ofv050.
- (20) Vara M, Fox J, Loidl G, Siikanen O, Apajalahti J, Hansen F, et al. **Novel Polymyxin Derivates Carrying Only Three Positive Charges Are Effective Antibacterial Agents**. Antimicrob. Agents. Chemother. 2008; 52(9): 3229-3236.

- (21) Lee GC, Burgess DS. **Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections.** Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012; 11: 32.
- (22) Novoxel: novel therapies for infectious disease. **NX104/ceftazidime combination.** http://www.novoxel.com/page_page=NXL104.html
- (23) Limbago BM, Rasheed JK, Anderson KF, Zhu W, Kitchel B, Waltz N, Munro S, Gans H, Banaei N, Kallen AJ. **IMP-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States.** J Clin Microbiol. 2011 (Dec); 49(12): 4239-4245.
- (24) Young D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. **Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, *bla*NDM-1, and Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India.** Antimicrob Agents Chemother. 2009 (Dec); 53(12): 5046-5054.
- (25) Berrazeg M, Diene SM, Parola P, Raoult D, Rolain JM. **New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an review using Google Maps.** Eurosurveillance. 2014 (May); 19(20).
- (26) Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. **Does broad-spectrum β -lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria?** J Antimicrob Chemother. 2011; 66(4): 689-692.
- (27) Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Campos J. **Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012.** Antimicrob Agents Chemother. 2013 (Dec); 57(12): 6344-6347.
- (28) Peña I. Tesis doctoral: **Enterobacterias productoras de carbapenemasas: tipos, epidemiología molecular y alternativas terapéuticas.** 2016.
- (29) **Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union.** EARS-Net surveillance data. November 2016.
- (30) **Surveillance Atlas of Infectious Diseases.** Disponible en: Atlas.ecdc.europa.eu
- (31) Cury AP, Andreazzi D, Maffucci M, Hehl H, Caiaffa-Junior HH, Rossi F. **The modified Hodge test is a useful tool for ruling out *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.** Clinics. 2012; 67(12)
- (32) Xu H, Hazra S, Blanchard JS. **NXL104 irreversibly inhibits the β -lactamase from *Mycobacterium tuberculosis*.** Biochemistry. 2012 (Jun); 51(22): 4551-4557.
- (33) Sully EK, Geller BL, Li L, Moody CM, Bailey SM, Moore AL, et al. **Peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomer (PPMO) restores carbapenem susceptibility to NDM-1-positive pathogens in vitro and in vivo.** J Antimicrob Chemother. 2017; 72(3): 782-790.