

Las β -lactamasas

Dr Estuardo Tercero Muxi. etercero@ufm.edu
Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

Objetivos:

Conocer la importancia en resistencia antimicrobiana.

Conocer la diversidad de enzimas que degradan los antibióticos beta-lactámicos

Las β -lactamasas son enzimas producidas tanto por bacterias gram-positivas como gram-negativas como mecanismo de defensa ante los antibióticos de este grupo¹. La primera β -lactamasa fue descubierta en 1960 en Grecia y nombrada TEM por *Temoniera*, nombre del paciente². A partir de entonces han sido encontradas casi 900 diferentes genes codificadores de β lactamasas a la fecha³. Estas enzimas son codificadas genéticamente, pueden ser constitutivas o inducidas, estar incorporadas en el cromosoma bacteriano o localizarse en un plásmido extra-cromosómico^{3,4}. El clasificar las β -lactamasas suele generar confusión dado que se pueden estudiar desde diferentes ópticas. Por lo tanto, el intento de agruparlas puede llevarse a cabo desde una arista secuencial genética, características moleculares o por el patrón de sensibilidad que se encuentra en el laboratorio⁵. Lo anterior ha llevado a varias clasificaciones siendo las de Ambler y Bush las más difundidas. Para complicar más esto suelen escucharse nombres como BLEE, AmpC, KPC, TEM1, TEM2, OXA, etc.^{2,3,4,5}.

A manera de hacer práctico el tema lo analizaremos desde el punto de vista de sensibilidad de laboratorio clínico. Entre los gérmenes gram-positivos el estafilococo es uno de los principales motivos de vigilancia dado que desde que se usa la penicilina como tratamiento muestran la capacidad para inactivarla por medio de penicilinasas⁶. De igual forma los enterococos⁷. En el caso de los Estafilococos denominados “Meticilino Resistentes” estos son productores de β -lactamasas y por lo regular de tipo “OXA” cuya marca en el laboratorio es la resistencia al disco de oxacilina³. Este patrón obliga a buscar una alternativa de tratamiento fuera del grupo β -lactámico dado que estas enzimas también inactivan penicilinas y cefalosporinas⁸.

En el caso de los gram-negativos, las enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae* son literalmente fábricas de β -lactamasas⁴. La capacidad de estas bacterias de producir enzimas se ha ido incrementando de forma marcada. Estas β lactamasas como las TEM, AmpC, SHV, etc. suelen conferir resistencia en forma variopinta a penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenems y a ácido clavulánico y tazobactam^{3,9}. Las de tipo KPC (denominadas así por su origen *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) y las metalo- β -lactamasas (denominadas así porque requieren zinc para actuar y por lo tanto son inhibidas por EDTA), son las carbapenemasas de mayor preocupación puesto que las bacterias que

las poseen son muy resistentes a antibióticos β -lactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta así como carbapenems¹⁰. Un ejemplo es la NDMB (New Dehli Metalo β -lactamasa) la cual constituye un problema serio en vigilancia epidemiológica. Denominada así por haber sido encontrada en India en una *Klebsiella pneumoniae* y luego su patrón genético ha sido confirmado en otros países y bacterias. Esta enzima confiere una resistencia muy amplia por lo que se le ha denominado con el sobrenombre de “Superbug”^{11,12}.

Debido a que las β -lactamasas pueden ser inducibles por la presencia a antibióticos el uso racional y controlado de β -lactámicos así como cualquier antibiótico (principalmente vancomicina y piperacilina-tazobactam)¹³ debe ser una cultura en hospitales en particular en las unidades de Cuidado Crítico que es donde suelen acontecer los mayores riesgos para generar una “Superbacteria”¹⁴.

Declaración de conflictos de interés: El Dr. Estuardo Tercero es catedrático de Farmacología y miembro de la Unidad de Investigación y no tiene ningún conflicto de interés que declarar con patrocinadores de ninguna índole.

REFERENCIAS

1. Navon-Venezia S, Leavitt A, Ben-Ami R, Aharoni Y, Schwaber MJ, Schwartz D, Carmeli Y. Evaluation of an accelerated protocol for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing gram-negative bacilli from positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2005 Jan;43(1):439-41.
2. Patricia A. Bradford, Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat *Clin Microbiol Rev*. 2001 October; 14(4): 933–951. doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001
3. Karen Bush and George A. Jacoby, Updated Functional Classification of β -Lactamases, *Antimicrob. Agents Chemother* 2010, 54(3):969. DOI: 10.1128/AAC.01009-09.
4. Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana / autores, Stephen J. Cavalieri et al.; editora coordinadora, Marie B. Coyle, http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/labs_sucep_antimicro.pdf
5. Jacoby G, Bush K, β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes <http://www.lahey.org/Studies/>
6. Polisena J, Chen S, Cimon K, McGill S, Forward K, Gardam M, Clinical effectiveness of rapid tests for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011 Dec 12;11:336.
7. Metzidie E, Manolis EN, Pourmaras S, Sofianou D, Tsakris A., Spread of an unusual penicillin- and imipenem-resistant but ampicillin-susceptible phenotype among *Enterococcus faecalis* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jan;57(1):158-60. Epub 2005 Nov 24.
8. Lambert M. IDSA guidelines on the treatment of MRSA infections in adults and children. *Am Fam Physician*. 2011 Aug 15;84(4):455-63.
9. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P., Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *Antimicrob Chemother*. 2012 Aug;67(8):1865-9. doi: 10.1093/jac/dks156.
10. Queenan AM, Bush K, Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jul;20(3):440-58
11. Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R., New Delhi Metallo- β lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. *Assoc Physicians India*. 2010 Mar;58:147-9.
12. Pittalis S, Ferraro F, Puro V. [NDM-1: the superbug?]. *Infez Med*. 2011 Dec;19(4):224-34.

13. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2007 Aug [date cited]. Available from <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/8/07-0071.htm>
14. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;42:925–34.

Video educativo: http://akademeia.ufm.edu/lms/UFM/UFM_sitio_farmacologia/UFM_Farmacologia_Tema_3_html/