



---

# BETA LACTAMASE DE ESPECTRO EXTENDIDO (ESBL) IMPORTÂNCIA CLÍNICA

VI CONGRESSO PAN-AMERICANO E X  
CONGRESSO BRASILEIRO DE CONTROLE DE  
INFECÇÃO E EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR

AUREA PASTE  
RS, SETEMBRO DE 2006

# HISTÓRICO

---

- As enzimas beta lactamases são as maiores defesas das bactérias gram negativas contra os antibióticos beta lactâmicos
- :Enzimas c/ resíduo de serina no sitio ativo
- :metaloenzimas c/ zinco como cofator

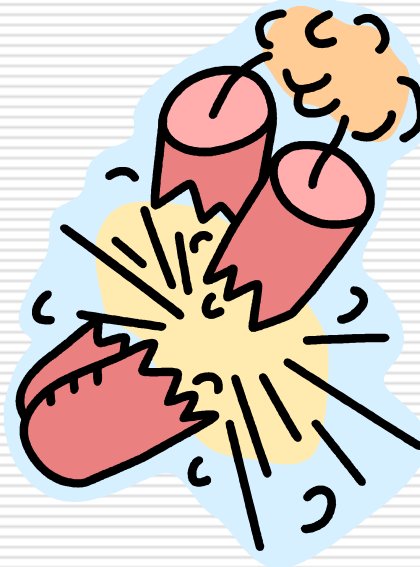
□ ( NEJM, 352,4,2005)

---

- 
- A primeira  $\beta$  lactamase cromossômica foi identificada em *E. coli* em 1940<sub>NATURE,1940</sub>
  - A primeira  $\beta$  lactamase mediada por plasmídio em gram – (**TEM1**) descrita em 1965, Grécia paciente **Temoneira**<sub>NATURE,1965</sub>
  - O 1º microorganismo ESBL foi identificado na Alemanha 1983

# HISTÓRICO

S. AUREUS  
RESISTENTE  
PENICILINA  
MEDIADA  
 $\beta$  LACTAMASE



NECESSIDADE  
DE  
ANTIBIÓTICOS  
 $\beta$  LACTÂMICOS

DRUGS, 2003, 63(4)  
NEJM, 2005, 352

CEFALOSPORINAS  
DE 3ª GERAÇÃO  
ESTÁVEIS ÀS  
 $\beta$  LACTAMASES  
TEM1 E SHV 1

NOVAS  
BETALACTAMASES:  
ESBL,  
AMPI C MEDIADA POR  
PLASMIDIO  
CARBAPENEMASES  
E OUTRAS

1983 IDENTIFICADAS  
 $\beta$  LACTAMASES  
QUE HIDROLISAM  
CEFALOSPORINAS  
OXAMINO

# DEFINIÇÃO DE ESBL

- São enzimas  $\beta$  lactamases capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de amplo espectro e monobactams, e são inibidas pelo ácido clavulânico

**Table 1. Selected  $\beta$ -Lactamases of Gram-Negative Bacteria.**

$\beta$ -Lactamase	Examples	Substrates	Inhibition by Clavulanic Acid*	Molecular Class
Broad-spectrum	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Benzylpenicillin (penicillin G), aminopenicillins (amoxicillin and ampicillin), carboxypenicillins (carbenicillin and ticarcillin), ureidopenicillin (piperacillin), narrow-spectrum cephalosporins (cefazolin, cephalexin, cefamandole, cefuroxime, and others)	+++	A
	OXA family	Substrates of the broad-spectrum group plus cloxacillin, methicillin, and oxacillin	+	D
Expanded-spectrum	TEM family and SHV family	Substrates of the broad-spectrum group plus oxyimino-cephalosporins (cefotaxime, cefpodoxime, ceftazidime, and ceftriaxone) and monobactam (aztreonam)	++++	A
	Others (BES-1, GES/IBC family, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1, and VEB-2)	Same as for TEM family and SHV family	++++	A
	CTX-M family	Substrates of the expanded-spectrum group plus, for some enzymes, cefepime	++++	A
AmpC	OXA family	Same as for CTX-M family	+	D
	ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY family, DHA-1, DHA-2, FOX family, LAT family, MIR-1, MOX-1, and MOX-2	Substrates of expanded-spectrum group plus cephamycins (cefotetan, cefoxitin, and others)	0	C
Carbapenemase	IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1	Substrates of the expanded-spectrum group plus cephamycins and carbapenems (ertapenem, imipenem, and meropenem)	0	B
	KPC-1, KPC-2, and KPC-3	Same as for IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1	+++	A
	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, and OXA-48	Same as for IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1	+	D

\* Plus signs denote relative sensitivity to inhibition.

# DISTRIBUIÇÃO

---

# DISTRIBUIÇÃO DAS ESBL

- \*Prevalência é subestimada devido dificuldade de detecção
- \*Varia de país para país

Holanda < 1% das *E.coli* e *Klebsiellas*

França e Itália 40% *Klebsiellas* R ceftazidima

# DISTRIBUIÇÃO DAS ESBL

- **América do Norte:** ESBL entre as enterobactérias varia de 0 a 25%  
? NNIS em UTIs E.coli aumento de 48% comparado com 1999

? *Klebsiella* R cefalo de 3<sup>a</sup> em UTI:10,4%  
NNIS,2003: AUMENTO DE 47% DE R CEFALO 3<sup>a</sup>  
Enterobactérias aumento de 31,1% R cefalo 3<sup>a</sup>

# DISTRIBUIÇÃO DAS ESBL

---

- América Latina: SENTRY+ de 10.000 bactérias encontrou:  
? 45% *klebsiella* ESBL e 8,5% *E.coli* ESBL

**Table 2. Percentage of organisms expressing an expanded-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) phenotype in the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) study, 1997–2003.**

Organism, geographic area	No. of isolates collected	Isolates with ESBL phenotype, %
<u><i>Escherichia coli</i></u>		
North America	2168	7.5
South America	580	18.1
Northern Europe	2869	6.2
Southern Europe	1838	16.0
Eastern Europe	1592	28.9
Asia-Pacific	366	14.2
<u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u>		
North America	1402	12.3
South America	549	51.9
Northern Europe	1203	16.7
Southern Europe	881	24.4
Eastern Europe	1310	58.7
Asia-Pacific	308	28.2
<u><i>Proteus mirabilis</i></u>		
North America	848	3.9
South America	97	6.2
Northern Europe	745	5.9
Southern Europe	662	20.5
Eastern Europe	235	21.3
Asia-Pacific	80	23.7

**Table 3.** Frequency of microorganisms per main sample source

Microorganism	N (%)			
	Blood/Catheter	Respiratory tract	Urinary tract	Skin/Soft tissue
<i>P. aeruginosa</i>	116 (28.5)	121 (45.7)	106 (21.9)	48 (36.9)
<i>E. coli</i>	32 (7.9)	17 (6.4)	162 (33.5)	23 (17.7)
<i>K. pneumoniae</i>	70 (17.2)	32 (12.0)	90 (18.6)	15 (11.5)
<i>A. baumannii</i>	68 (16.7)	24 (9.1)	23 (4.8)	10 (7.7)
<i>E. cloacae</i>	33 (8.1)	12 (4.5)	40 (8.3)	7 (5.4)
<i>P. mirabilis</i>	12 (2.9)	4 (1.5)	24 (5.0)	4 (3.1)
Others	76 (18.7)	55 (20.8)	38 (7.9)	23 (17.7)
<b>Total</b>	<b>407 (100)</b>	<b>265 (100)</b>	<b>483 (100)</b>	<b>130 (100)</b>

*E.coli* ESBL: 14,6% (centros de 0 a 83,3%)

*Klebsiella Pneumoniae* ESBL: 51,9% (centros de 0 a 100%)

# DISTRIBUIÇÃO DAS ESBL

□ **Ásia e Austrália:** prevalência varia entre países:

? *E.coli* R 5% na Coreia a 23,3% Indonésia

? *Klebsiella* ESBL 48,8% Coreia

20 a 40% Sul Ásia, Japão e  
e China

□ **África:** dados nacionais não existem  
descritos surtos

# FATOR DE RISCO

# Excesso do uso Cefalosporinas leva a resistência

Cefalosporina 3<sup>a</sup> geração

abuso

*Klebsiella* spp.  
*Escherichia coli*  
Com ESBL

Resistência

Imipenem/cilastatina

supercrescimento

*Acinetobacter* spp.

Fungo, levedura

*Enterococcus* spp.

Não cobertura

Vancomycin

seleção

VRE

# Análise multivariada fator de risco para infecções com organismos ESBL

VARIÁVEL	OR AJUSTADA	95% IC	VALOR P
USO ATB PRÉVIO	7,06	3,2-15,2	<.001
CIRURGIA RECENTE	3,34	1,4-9,9	.010
CATETER URINÁRIO	3,20	1,2-8,1	.015
VENTILAÇ. MECÂNICA	2,79	1,0-7,7	.049

EXPOSIÇÃO PRÉVIA A ANTIBIÓTICOS ENTRE CASOS E CONTROLES  
DE ESBL

AJIC,2005,33

ATB	CASO	CONTROLE	P
Cefalo 3 <sup>a</sup>	23,4	1,1	<.001
Aminoglico	19,1	1,1	<.001
Carbapenem	18,1	1,1	<.001
Aminopenicili	14,9	1,1	.001
Cefalo 2 <sup>a</sup>	22,3	2,2	<.001
Monobactan	8,5	1,1	.02
Quinolonas	20,2	4,3	.001
Cefalo 1 <sup>a</sup>	9,6	3,3	.08
Amox/clavula	11,7	4,3	.07
Pipe/tazo	20,2	0	<.001
Cefalo 4 <sup>a</sup>	8,5	0	.004
Sulfa/trimet	4,3	0	.04

# Fator de risco Enterobactérias ESBL x Não ESBL, 1994-2002

JAC,2005,56,139-145

	ESBL 75	N ESBL 83	OR	P
Cvc/dia	26,1	7,1	1,09	<0,001
Vm/dia	13,1	3,5	1,11	<0,001
Sv/dia	20,4	8,5	1,06	<0,001
Perman	29,8	14,2	1,05	<0,001
SNG	62,7	31,3	3,68	<0,001
Cefalo 3	33,3	3,6	13,3	<0,001
Quinolo	29,3	7,2	5,33	<0,001
Sulfa/tr	26,7	4,8	7,18	<0,001

Enterobactérias: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli*

- 
- Administração prévia de cefalo de 3ª geração é mais provável de estar associada com *Enterobacter* multirresistente em hemocultura positiva que administração de outro antibiótico
    - 22 de 32 (69%) vs. 14 de 71 (20%) (P<0.001)

---

**Chow JW, et al. *Ann Intern Med.*  
1991;115:585-590.**

- 
- ❑ Emergência de resistência a cefalo de 3<sup>a</sup> ocorre com mais frequência que resistência a aminoglicosídeos ou outra terapia beta-lactâmica
  
  - ❑ Cefalo de 3<sup>a</sup> : 6 of 31 (19%)
  - ❑ aminoglicosídeo: 1 de 89 (0.01%, P = 0.001)
  - ❑ Outra terapia com beta-lactâmico: 0 of 50 (P = 0.002)

---

**Chow JW, et al. *Ann Intern Med.* 1991;115:585-590.**

---

❑ Restrição do uso de cefalo 3<sup>a</sup> (80,1%) reduziu Klebsiella ESBL em 44% nas enfermarias, 71% na UTI cl, 87,5% na UTI cir **JAMA,1998,280(14)**

- ❑ Redução do uso de ceftazidima reduziu:
- ❑ Hosp A: Klebsiella R ceftaz. 22% para 15%
- ❑ Hosp. B: Klebsiella R ceftaz. de 10% para 5%

**ICHE,2000,21(71)**

---

# Comorbidades associadas com ESBL Infecção

---

- Insuficiência hepática
- Neoplasia
- Diabetes mellitus
- Insuficiência renal
- Infecção pelo HIV
- Neutropenia
- Prévio transplante de órgão
- Uso de imunossupressores (incl. corticosteroids)  
" 30 dias
- Procedimento cirúrgico ou trauma  
" 30 dias

# Fatores de Risco infecção ESBL

---

- Duração da internação
- Gravidade da doença
- Tempo de UTI
- Intubação e ventilação mecânica
- Cateter urinário ou arterial
- Exposição prévia a antibióticos

---

*Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933-951.

*J Hosp Infect.* 1997;35:9-16.

# Fatores de risco para desenvolvimento de bactérias produtoras de ESBL em pacientes não hospitalizados

FATOR DE RISCO	Odds Ratio	95% CI	valor P
Tratamento com cefalo de 2ª	15.8	1.7-143.0	<0.0001
Tratamento com cefalo de 3ª	10.1	4.2-24.0	0.009
Hospitalização nos últimos 3 meses	8.95	3.77-21.25	<0.0001
Tratamento com quinolonas	4.1	1.8-9.0	<0.0001
Tratamento com penicilina	4.0	1.6-9.0	<0.0001
Tratamento com antibiótico nos últimos 3 meses	3.23	1.76-5.91	<0.0001
Idade maior ou igual 60 anos	2.65	1.45-4.83	<0.0001
Diabetes	2.57	1.20-5.51	<0.0001
Gênero masculino	2.47	1.22-5.01	<0.0001
Infecção com <i>Klebsiella</i> spp.	2.31	1.17-4.54	<0.0001

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

- Desde a primeira identificação no começo da década de 1980, Enterobactérias produtoras de ESBL têm se disseminado pelo mundo, por rota hospitalar

JAC,2004,53; Ann Inter Med, 2004,140

# ITÁLIA, 1999-2002, ***PROVIDENCIA STUARTII***

ESBL X NÃO ESBL 223 PACIENTES

---

- ❑ 525 ESBL, 87% URINA, 10% SANGUE  
3% SECR. TRAQ.
- ❑ Análise com PCR sugere disseminação  
de 3 Clones de *PROVIDENCIA STUARTII*
- ❑ 1º isolado foi em 1999 quando 31%  
eram ESBL, em 2002 62% eram ESBL

- 
- Transferência entre pacientes nos hospitais em que não se isolou o paciente (70%)

PREVALÊNCIA DE ESBL

Turquia: 78%

Argentina: 59%

África Sul: 37%

USA: 36%

Bélgica: 25%

Austrália: 12%

Taiwan: 7%

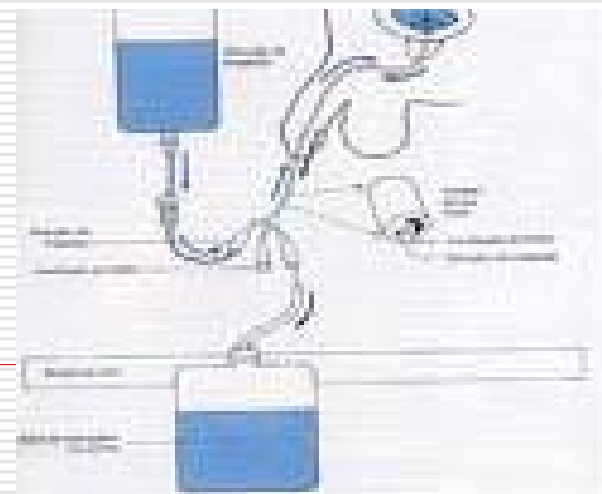
Ann Intern Med, 2004,140

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

- Colonização é frequentemente precursora da infecção e a duração dos **dispositivos invasivos** (fatores de risco) aumenta o risco de desenvolver infecção

JAC, 2005,56,139-145



# Impacto da emergência de resistência a cefalosporina em Pacientes com infecção por *Enterobacter*

RESULTADOS	CASOS (%) (n = 46)	CONTROLES (%) (n = 113)	P VALOR
ÓBITO	12 (26.1)	15 (13.3)	0.06
PERMANÊNCIA DIA	29.5 (20-60)	19.0 (13-27)	0.001
CUSTO HOSPITALAR	79.323 (34.546- 161.384)	40.406 (18.470- 79.005)	<0.001

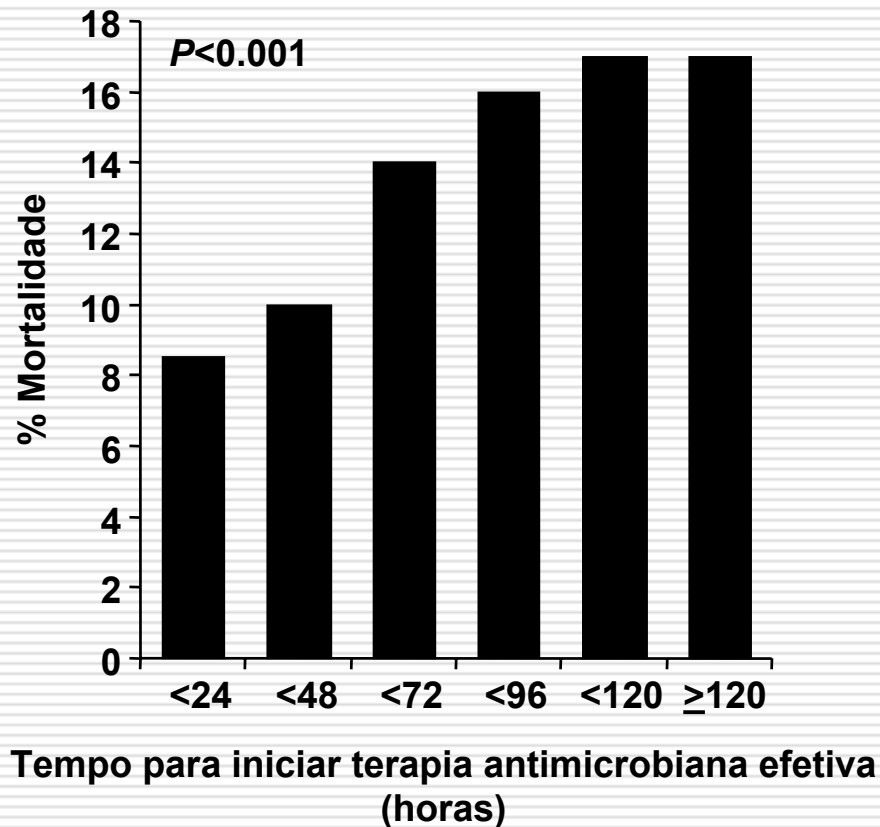
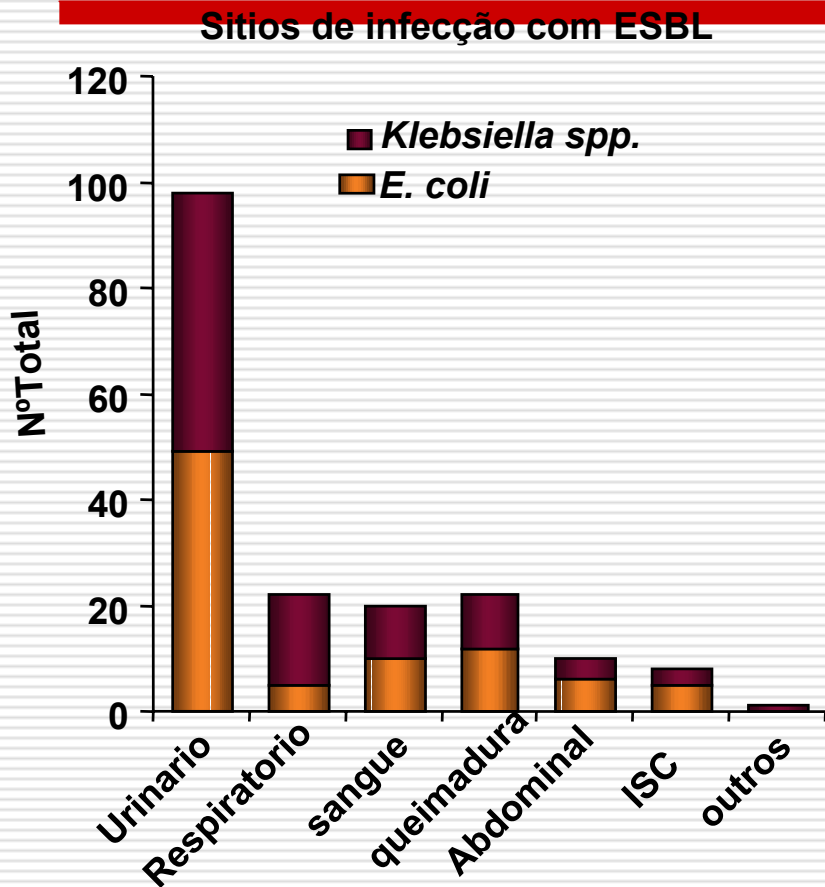
- 
- *Enterobacter* resistente foi associado com mais alta mortalidade que os mais sensíveis
    - 12 de 37 (32%) vs. 14 de 92 (15%; P = 0.03)

**Chow JW, et al. *Ann Intern Med.*  
1991;115:585-590.**

---

# Impacto da terapia inicial inadequada na mortalidade em infecções por ESBL

Associação entre **demora** de iniciar terapia antimicrobiana adequada e **mortalidade**



*Arch Intern Med.* 2005;165:1375-1380.

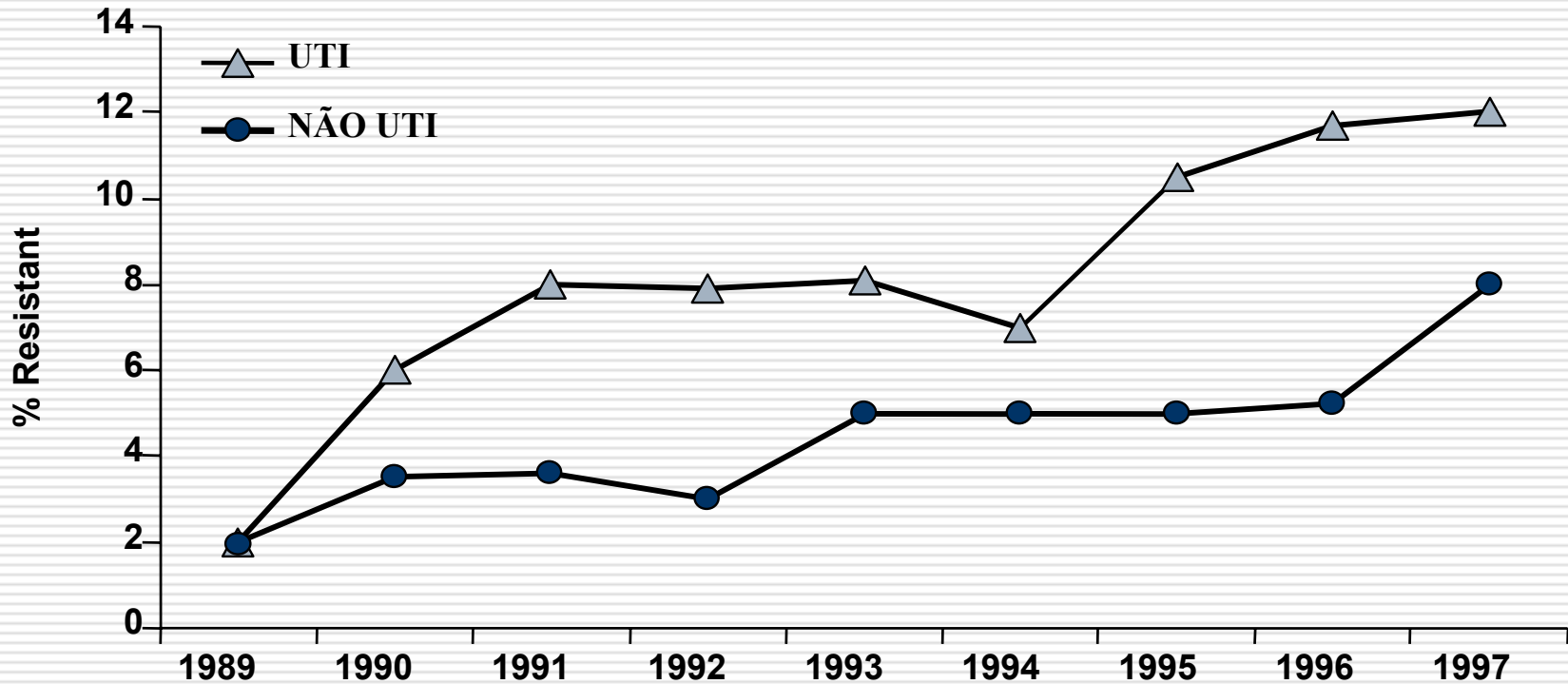
# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

- ESBL são mais encontradas em *Klebsiella*, *E.coli*, mas tem sido reportadas em *citrobacter*, *morganela*, *enterobacter*, *proteus*, *serratia*, *providencia*, *salmonela* e outros não entéricos como *acinetobacter* e *pseudomonas aeruginosa*
- Mais isolados nas UTIs

# *Klebsiella pneumoniae*

## Taxas de resistência



# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

- 36% das ESBL *K. pneumoniae* isoladas em hemoculturas eram reportadas como sensíveis a ceftriaxone e 79% eram sensíveis ao cefepime
- 54% de falência clínica (15/28) quando cefalo de 3ª geração foi usada para produtores de ESBL para o qual eles eram "sensíveis"

ALTA TAXA DE FALÊNCIA  
QUANDO CEFALOSPORINAS  
SÃO PRESCRITAS  
SEM SUSPEITA DE ESBL

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

- ❑ A resistência é particularmente difícil de detectar em Enterobactérias que não *E.coli* e *Klebsiella*, porque não há critérios para a sua identificação pelo CLSI
- ❑ Efeito inóculo
- ❑ Pode não ser identificada até que se torne amplamente disseminada pelo hospital

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

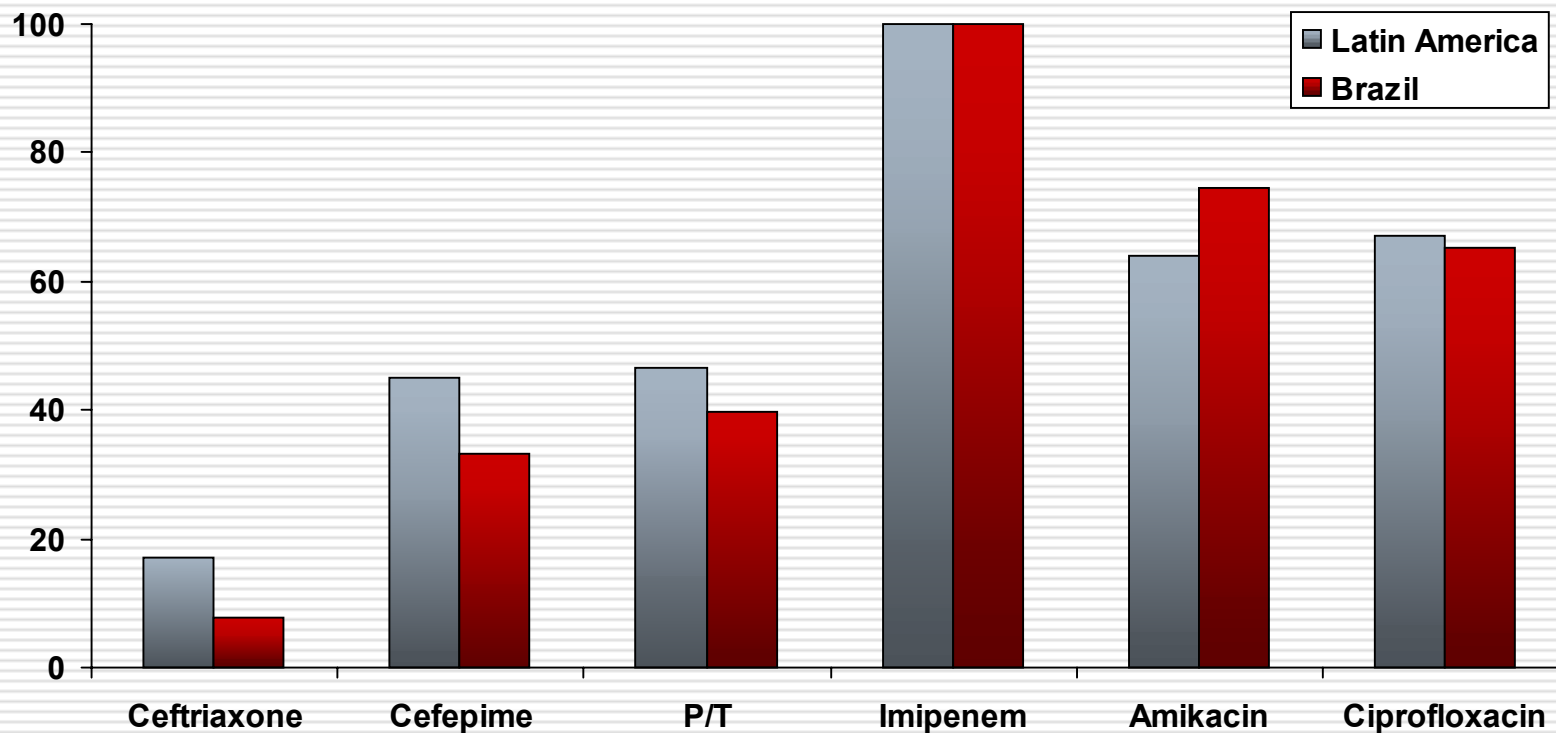
---

- Os organismos produtores de ESBL são geralmente **resistentes a outros** antimicrobianos pelo mesmo ou por diferentes plasmídios

**Cenário: paciente que responde inicialmente seguido de Recorrência da infecção**

# Atividade in vitro na América Latina e Brasil

## ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*



# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

- Enterobactérias ESBL responsáveis por surtos em UTI neo, UTI cl, cirúrgicas, neutropênicos, transplantados, Home Care, nursing care e outros

Ped Inf Dis J, 1999,18(11), AJIC,2006,34 *J Clin Microbiol.* 2001

---

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA

---

- Reservatórios intra hospitalar: termômetro, sabão, gel, mãos, profissionais

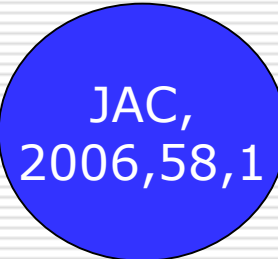
Ann Inter Med, 2004, Drugs, 2003

---

# Análise da presença de Enterobactérias ESBL em diferentes meios, ESPANHA

---

- ❑ Infecção em humanos: 1,9%
- ❑ Portadores são: 6,6%
- ❑ Dejetos humanos: 5 amostras
- ❑ Porcos: 8/10
- ❑ Coelhos : 2/10
- ❑ Amostras de alimentos: 3/738
- ❑ Surto de diarreia: 19/61



JAC,  
2006,58,1

COMUNIDADE PODE ATUAR COMO RESERVATÓRIO E A ALIMENTAÇÃO  
PODE COLABORAR PARA A DISSEMINAÇÃO

# ITU comunitária por E.coli ESBL ESPAÑA

1 caso x 3 controles 2000/01 x 2003

- Prevalência 0,4 x 1,7%
- E.coli ESBL 50% x 79,5%
- Uso prévio de cefalo 2ª geração  
OR:21,4

TAMBÉM NA COMUNIDADE AUMENTO DE PATÓGENOS  
PORTADORES DE ESBL

JAC,  
2006,57,4

---

CID, 2006,42  
In vivo development of  
ertapenem resistance in a patient  
with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*  
ESBL

---

# CONCLUSÕES

---

- ❑ Identificação de ESBL na comunidade
  - ❑ Uso abusivo de antimicrobianos extra e intra hospitalar
  - ❑ Pacientes com mais comorbidades, com mais longa permanência e mais invadido
  - ❑ Aumento de ESBL intra hospitalar
-

# CONCLUSÕES

- ❑ Dificuldade de identificação laboratorial
  - ❑ Reportado com “sensível”
  - ❑ Efeito inóculo
  - ❑ Permanência do patógeno no meio
  - ❑ Tratamento inadequado
  - ❑ Mortalidade e morbidade mais elevadas
-



