

# Prevalencia y patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* productora de beta lactamasas de espectro extendido en el Hospital EsSalud de Emergencias Grau, Lima

Prevalence and sensitivity pattern and of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in Hospital EsSalud de Emergencias Grau, Lima

Luis Novoa-Millones<sup>1</sup> y Elva Mejía-Delgado<sup>2</sup>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Conocer la prevalencia y patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* productora de  $\beta$  lactamasas de espectro extendido (ECBLEE). **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo microbiológico entre enero del 2009 y octubre del 2010 basado en cultivos positivos a *E. coli* procedentes de todo tipo de muestras de pacientes hospitalizados. La sensibilidad antimicrobiana y biotipo, fueron obtenidos mediante el sistema automatizado Micro Scan Walk Away 96 - Siemens. **RESULTADOS:** De 1 460 cultivos positivos a *E. coli*, el 24,59% fue ECBLEE. La resistencia antimicrobiana general fue 45,25%. El sitio donde más se aisló ECBLEE fue orina, 79,5% en el 2009 y 57% en el 2010. En el servicio de hospitalización-medicina más frecuentemente se aisló ECBLEE (35%). El biotipo más frecuente fue el 77115012 (22,98%) en el 2009 y el 77744372 (25,25%) en el 2010. Ciprofloxacina (91,2%), levofloxacina (83,5%), TMP/SMX (85,6%), tetraciclina (81,2%), ampicilina/sulbactam (70,4%) y tobramicina (70,0%) presentaron muy alta resistencia; gentamicina (52,29%) resistencia media; y, amoxicilina/ácido clavulánico (16,87%), nitrofurantoina (13,31%), amikacina (10,71%), piperacilina/tazobactam (9,41%), meropenem (0,6%) e imipenem (0%) muy baja resistencia. **CONCLUSIONES:** Se halló alta prevalencia y resistencia de ECBLEE.

**PALABRAS CLAVES:** Prevalencia, sensibilidad, biotipo, beta-lactamasa, *Escherichia coli*.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To know the prevalence and sensitivity pattern of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Escherichia coli* (ESBLEC). **METHODS:** A descriptive and retrospective microbiological study was carried out from January 2009 to October 2010 based in positive cultures to *E. coli* proceeding of all kinds of hospitalized patient's samples. The antimicrobial sensitivity and biotype were obtained by means of the automatized system Micro Scan Walk Away 96 - Siemens. **RESULTS:** Of 1 460 positive cultures to *E. coli*, 24,59 % were ESBLEC. The general antimicrobial resistance was 45,25 %. ESBLEC was isolated more frequently from urine, 79,5% in 2009 and 57% in 2010. Medicine ward had the most prevalence of ESBLE isolates (35%). The most frequent biotype was the 77115012 (22,98%) in 2009 and the 77744372 (25,25 %) in 2010. Ciprofloxacin (91,2 %), levofloxacin (83,5%), TMP/SMX (85,6%), tetracyclin (81,2%), ampicillin/sulbactam (70,4%) and tobramycin (70,0%) had very high resistance; gentamycin (52,29%) middle resistance; and, amoxicillin/ clavulanic acid (16.87%), nitrofurantoin (13,31%), amikacin (10.71%), piperacillin/tazobactam (9.41%), meropenem (0,6%) and imipenem (0%) very low resistance. **CONCLUSIONS:** It was found a high prevalence and resistance of ESBLEC.

**KEYWORDS:** Prevalence, sensitivity, biotype, beta-lactamase, *Escherichia coli*.

## INTRODUCCIÓN

Las cepas productoras de  $\beta$  lactamasas de espectro extendido (BLEEs) son usualmente encontradas

1. Médico internista, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Docente, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.  
2. Bióloga. Doctora en Ciencias Biomédicas. Docente, Universidad Nacional de Trujillo.



en aquellas áreas del hospital donde existe un frecuente uso de antibióticos de amplio espectro y la condición del paciente es crítica<sup>1</sup>. Un estudio encontró de 2 304 aislamientos, 202 (8.8%) productores de BLEEs, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*; y, con un incremento en la tasa de detección de bacterias productoras de BLEEs, que alcanzó un 17.1% y 10.5% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente<sup>2</sup>.

Otro estudio encontró que el 41% de las cepas de *E. coli* y el 70% de las de *K. pneumoniae* fueron productoras de BLEEs; además, el 5% de las *K. pneumoniae* productoras de BLEEs fueron resistentes a carbapenems<sup>3</sup>. Otro estudio encontró una prevalencia global de microorganismos productores de BLEEs del 12.6%<sup>4</sup>.

Así también, un estudio sobre la prevalencia de portadores fecales de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEEs en niños identificó al 21% de infantes en el momento del ingreso y el 57% al momento del alta, después de más de 48 horas de hospitalización. Las especies más frecuentes al ingreso fueron *E. coli* y *K. pneumoniae* (36.9%) y al alta *K. pneumoniae* (52.7%)<sup>5</sup>.

Varios factores de riesgo se han identificado en la selección y discriminación de microorganismos productores de BLEEs, que son similares a aquellos descritos para otros patógenos multirresistentes nosocomiales<sup>6</sup>. Así, el uso previo de cefalosporinas oximino, aminopenicilinas, ureidopenicilinas y fluoroquinolonas; uso crónico de sonda vesical; hospitalización previa en los últimos 12 meses; estancia hospitalaria prolongada; más de dos ciclos de tratamiento antimicrobiano previo; hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI); sexo masculino; edad mayor de 65 años; diabetes mellitus; enfermedad pulmonar crónica; neoplasias; e, infecciones recurrentes del tracto urinario<sup>7,8,9-11</sup>.

Desde su aparición, hace más de 20 años, los microorganismos productores de BLEEs han sido estudiados ampliamente. Primero fueron descritos como agentes intrahospitalario pero en los últimos años han comenzado a diseminarse a infecciones de la comunidad, la gran mayoría infecciones del tracto urinario, siendo el principal agente descrito *E. coli*, seguido por *K. pneumoniae*<sup>7,9,10</sup>.

A pesar que en la práctica clínica las bacterias BLEE son identificadas frecuentemente, se desconoce la prevalencia exacta en nuestro medio.

Por lo anterior, se realizó el presente estudio, para conocer la prevalencia y patrón de sensibilidad de ECBLEE en un centro hospitalario.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el Hospital III EsSalud Emergencias Grau, con 223 camas, entre enero del 2009 y octubre del 2010, basados en los resultados de cultivos obtenidos de pacientes hospitalizados durante dicho periodo. Se analizó todo tipo de muestra enviada al laboratorio cuyo resultado fue positivo a *E. coli*. Los resultados positivos fueron considerados dentro de la muestra independientemente de que hubieren sido contaminantes, colonizantes o causantes de infección.

Los datos se obtuvieron directamente desde el software LabPro Information Manager del Laboratorio de Microbiología del hospital a una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2007 para su procesamiento. La determinación de la sensibilidad antimicrobiana y biotipo fueron obtenidos mediante el sistema automatizado Micro Scan Walk Away 96 - Siemens con Paneles MIC combo NUC51y NC50.

- Análisis estadístico: La información fue recopilada en una hoja de cálculo de Excel, elaborando una base de datos que incluyó fecha, servicio, tipo de muestra, microorganismo aislado, biotipo, positividad para BLEEs y, sensibilidad y resistencia frente a 13 antibióticos distintos de las cefalosporinas, aztreonam y penicilinas, puesto que por definición los microorganismos productores de BLEEs son resistentes a estos. También se analizó la sensibilidad y resistencia a las combinaciones penicilinas/inhibidores de  $\beta$  lactamasas. Luego, se realizó análisis estadístico de tipo descriptivo y se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión de las variables en estudio. Los resultados de sensibilidad y resistencia se agruparon en categorías cualitativas, así: resistencia muy alta  $\geq 70\%$ ; alta: 60-69%; media: 40-59%; baja: 20-39%; muy baja  $< 20\%$ .
- Población objetivo: ECBLEE aislada de cultivos de todo tipo de muestras de pacientes hospitalizados durante el periodo 01/01/2009 al 31/10/2010.
- Muestra: Todos los casos encontrados en el periodo descrito.

- Variables y escala de medición: Sitio de infección, nominal; y, biotipo, nominal.

### Definición de términos

- Sitio de infección: Es el lugar de donde se aisló ECBLEE, tales como: secreción traqueo-bronquial, punta de catéter venoso central, orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, secreciones genitales y heridas.
- ECBLEE: Aquella tipificada como tal por el sistema automatizado Micro Scan Walk Away 96 y que es resistente a penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, y aztreonam pero no a cefamicinas ni carbapenems.
- Biotipo: Variante genotípica de una especie determinada.
- Prevalencia: Número de casos, nuevos y antiguos, en un área geográfica y periodo de tiempo determinados. Se calcula dividiendo el número de casos entre la población total del área considerada durante el periodo determinado.
- Patrón de sensibilidad: Susceptibilidad de un microorganismo a determinado grupo de antimicrobianos de acuerdo a concentraciones inhibitorias mínimas preestablecidas.
- Concentración inhibitoria mínima (CIM): Es la menor concentración del fármaco que impide el crecimiento visible después de 18 a 24 horas de incubación. En los sistemas automatizados se refiere a la concentración del fármaco a la que la densidad óptica permanece por debajo del umbral.

## RESULTADOS

Se analizaron los reportes de 1 460 cultivos positivos a *E.coli*, 639 (43,76%) fueron del 2009 y 821 (56,23%) fueron del 2010. Se aisló ECBLEE en 161 (25,2%) el 2009 y 198 (24,1%) el 2010, con una prevalencia global de 24,59%. La resistencia antimicrobiana general fue de 43,38% en el 2009 y 47,11% en el 2010 con una media de 45,25%.

En el 2009 y el 2010 procedieron de hospitalización de medicina 42 (26,09%) y 84 (42,42%); de UCIN

8 (4,97%) y 32 (16,16%); de tóxico de medicina 28 (17,39%) y 10 (5,05%); de observación de emergencia de adultos 16 (9,94%) y 29 (14,65%); de UCI 9 (5,59%) y 20 (10,10%); de hospitalización de urología 8 (4,97%) y 1 (0,51%); de hospitalización de obstetricia 5 (3,11%) y 1 (0,51%); de hospitalización de cirugía 3 (1,86%) y 13 (6,57%); de hospitalización de ginecología 3 (1,86%) y 2 (1,01%); de hospitalización de pediatría 2 (1,24%) y 2 (1,01%); y de observación de emergencia pediátrica 1 (0,62%) y 4 (2,02%), respectivamente. Además, 28 (22,36%) en el 2009 no tuvieron procedencia especificada.

Y, 37 (22,98%) y 22 (11,11%) fueron del biotipo 77115012; 0 (0%) y 50 (25,25%) del 77744372; 22 (13,66%) y 17 (8,57%) del 73115012; 14 (8,70%) y 12 (6,06%) del 77114012; en el 2009 y el 2010, respectivamente. Otros biotipos mostraron frecuencias menores. Además, 3 (1,86%) no tuvieron biotipo especificado en el 2009.

Los biotipos más frecuentes estuvieron distribuidos en los distintos servicios del hospital. Así, 7 (19%) del biotipo 77115012 provinieron de hospitalización de medicina en el 2009. Se presentaron frecuencias menores en tóxico de medicina (13,5 %), trauma shock (2,7%), UCI (2,7%), UCIN (2,7%) y otros servicios. En el 2010, 12 (24%) del biotipo 77744372 provinieron de UCI, 15 (30%) de UCIN, 17 (34%) de hospitalización de medicina, 3 (6%) de hospitalización de cirugía y de observación de emergencia de adultos.

En el 2009, el tipo de muestras fueron 128 (79,5%) de orina, 13 (8,07%) de aspirado traqueal, 5 (3,1%) sin origen especificado, 4 (2,48%) de hemocultivos, 4 (2,48%) de heridas, 5 (3,1%) de secreciones genitales, 1 (0,62%) de catéter central y 1 (0,62%) de líquido peritoneal.

En el mismo año, en orina, Cp mostró una resistencia en el 93,75% de los casos seguido por Lvx y T/S con 92,97% y 83,59%, respectivamente. En aspirado traqueal Cp mostró la más alta resistencia con 92,3% de los casos seguido por Lvx y Te con 84,61% cada uno. En heridas, las quinolonas, Te y To mostraron una resistencia en el 100% de los casos. Las quinolonas mostraron resistencia en el 100% de los cultivos de líquido peritoneal y hemocultivos mientras que T/S y Te en los de líquido peritoneal y catéter central. En secreciones genitales, las quinolonas, T/S y Te mostraron resistencia en el 80% de los casos. (Tabla 1).



Tabla 1. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de ECBLFF según el tipo de muestra 2009. N = total de cepas analizadas para un antibiótico determinado; n = total de cepas resistentes.

Antibiótico	CC	HC	LP	Orina	Heridas	SG	AT	NE	Resistencia
	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	
Cp n = 149	1/0 (0)	4/4 (100)	1/1 (100)	128/120 (93,75)	4/4 (100)	5/4 (80)	13/12 (92,3)	5/4 (80)	92,55
Lvx n = 147	1/0 (0)	4/4 (100)	1/1 (100)	128/119 (92,97)	4/4 (100)	5/4 (80)	13/11 (84,61)	5/4 (80)	91,30
T/S n = 131	1/1 (100)	4/3 (75)	1/1 (100)	128/107 (83,59)	4/3 (75)	5/4 (80)	13/7 (53,84)	5/5 (100)	81,37
Te n = 125	1/1 (100)	4/2 (50)	1/1 (100)	128/99 (77,34)	4/4 (100)	5/4 (80)	13/11 (84,61)	5/3 (60)	77,63
A/S n = 89	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	117/87 (74,35)	0/0 (0)	1/0 (0)	0/0 (0)	2/2 (100)	74,17
To n = 100	1/0 (0)	4/1 (25)	1/0 (0)	128/82 (64)	4/4 (100)	5/2 (40)	13/7 (53,84)	5/4 (80)	62,10
Gm n = 75	1/0 (0)	4/1 (25)	1/0 (0)	128/64 (50)	4/1 (25)	5/0 (0)	13/7 (53,84)	5/2 (40)	46,58
Aug n = 17	1/0 (0)	4/1 (25)	1/0 (0)	128/11 (8,59)	4/0 (0)	5/1 (20)	13/3 (23)	5/1 (20)	10,56
Ak n = 15	1/0 (0)	4/0 (0)	1/0 (0)	128/13 (10,15)	4/1 (25)	5/0 (0)	13/0 (0)	5/1 (20)	9,32
P/T n = 10	1/0 (0)	4/0 (0)	1/0 (0)	128/9 (7)	4/0 (0)	5/0 (0)	13/0 (0)	5/1 (20)	6,2
Fd n = 6	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	117/6 (5,12)	0/0 (0)	1/0 (0)	0/0 (0)	2/0 (0)	5,0
Mer n = 2	1/0 (0)	4/1 (25)	1/0 (0)	128/0 (0)	4/0 (0)	5/0 (0)	13/1 (7,69)	5/0 (0)	1,24
Imp n = 0	1/0 (0)	4/0 (0)	1/0 (0)	128/0 (0)	4/0 (0)	5/0 (0)	13/0 (0)	5/0 (0)	0,0

Abreviaturas. CC: catéter central, HC: hemocultivos, LP: líquido peritoneal, SG: secreciones genitales (vaginal y peneana), AT: aspirado traqueal, NE: no especificado, Cp: ciprofloxacina, Lvx: levofloxacina, T/S: trimetoprim/sulfametoxazol, Te: tetraciclina, A/S: ampicilina/sulbactam, Aug: amoxicilina/ácido clavulánico, P/T: piperacilina/tazobactam, To: tobramicina, Gm: gentamicina, Ak: amikacina, Fd: nitrofurantoina, Mer: meropenem, Imp: imipenem.

En el 2009 el tipo de muestras fueron 113 (57,07%) de orina, 44 (22,22%) de aspirado traqueal, 16 (8,08%) de hemocultivos, 11 (5,55%) de heridas, 7 (3,53%) de líquido peritoneal, 5 (2,52%) sin origen especificado y, 2 (1,01%) de catéter central. En orina Cp mostró una resistencia de 92,92% seguido de T/S, Te y Lvx con 90,26%, 88,49% y, 87,61%; respectivamente.

En el 2010, en heridas las quinolonas y To mostraron resistencia en el 90,90% de los casos, seguidos por T/S y Te con el 81,81%. En aspirado traqueal, T/S demostró resistencia en el 88,62% de los casos, seguido por To y Cp con 81,81% y 79,54%, respectivamente. T/S, Cp, Te y To demostraron resistencia en el 100% de los cultivos de catéter central. En hemocultivos T/S mostró resistencia en el 100% de los casos seguido por Te y Cp con 93,75% y 87,5%, respectivamente. Finalmente, en líquido peritoneal Lvx mostró resistencia en el 100% de los casos, seguido por To y Gm con 57,14% y 28,57%, respectivamente. (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de ECBLFF según el tipo de muestra 2010. N = total de cepas analizadas para un antibiótico determinado; n = total de cepas resistentes.

Antibiótico	CC	HC	LP	Orina	Heridas	AT	NE	Resistencia
	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	
Cp n = 176	2/2 (100)	16/14 (87,5)	7/7 (100)	113/105 (92,92)	11/10 (90,90)	44/35 (79,54)	5/5 (100)	89,90
T/S n = 178	2/2 (100)	16/16 (100)	7/1 (14,28)	113/102 (90,26)	11/9 (81,81)	44/39 (88,63)	5/4 (80)	89,90
Te n = 168	2/2 (100)	16/15 (93,75)	7/1 (14,28)	113/100 (88,49)	11/9 (81,81)	44/33 (75)	5/3 (60)	84,85
To n = 154	2/2 (100)	16/12 (75,0)	7/4 (57,14)	113/86 (76,10)	11/10 (90,90)	44/36 (81,81)	5/4 (80)	77,78
Lvx n = 150	2/1 (50,0)	16/7 (43,75)	7/7 (100)	113/99 (87,61)	11/10 (90,90)	44/22 (50)	5/4 (80)	75,76
A/S n = 75	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	110/73 (66,36)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (100)	66,67
Gm n = 115	2/1 (50,0)	16/9 (56,25)	7/2 (28,57)	113/63 (55,75)	11/9 (81,81)	44/29 (65,90)	5/2 (40)	58,08
Aug n = 46	2/1 (50,0)	16/3 (18,75)	7/1 (14,28)	113/25 (22,12)	11/2 (18,18)	44/14 (31,81)	5/0 (0)	23,23
Fd n = 24	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	110/24 (21,81)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/0 (0)	21,62
P/T n = 25	2/1 (50)	16/0 (0)	7/0 (0)	113/14 (12,38)	11/1 (9,09)	44/9 (20,45)	5/0 (0)	12,63
Ak n = 24	2/0 (0)	16/0 (0)	7/0 (0)	113/17 (15,04)	11/3 (27,27)	44/4 (9,09)	5/0 (0)	12,12
Imp n = 0	2/0 (0)	16/0 (0)	7/0 (0)	113/0 (0)	11/0 (0)	44/0 (0)	5/0 (0)	0,00
Mer n = 0	2/0 (0)	16/0 (0)	7/0 (0)	113/0 (0)	11/0 (0)	44/0 (0)	5/0 (0)	0,00

Abreviaturas. CC: catéter central, HC: hemocultivos, LP: líquido peritoneal, SG: secreciones genitales (vaginal y peneana), AT: aspirado traqueal, NE: no especificado, Cp: ciprofloxacina, Lvx: levofloxacina, T/S: trimetoprim/sulfametoxazol, Te: tetraciclina, A/S: ampicilina/sulbactam, Aug: amoxicilina/ácido clavulánico, P/T: piperacilina/tazobactam, To: tobramicina, Gm: gentamicina, Ak: amikacina, Fd: nitrofurantoina, Mer: meropenem, Imp: imipenem.

La resistencia general de ECBLFF para Cp fue la más alta (91,2%) durante todo el periodo de estudio, seguido por T/S (85,6%) y Lvx (83,5%). Otros antibióticos con muy alta resistencia fueron Tc (81,2%), A/S (70,4%) y To (69,9%). El único con resistencia media fue Gm (52,29%) y, amoxicilina/ácido clavulánico (16,87%), nitrofurantoina (13,31%), amikacina (10,71%), piperacilina/tazobactam (9,41%), meropenem (0,6%) e imipenem (0%) presentaron muy baja resistencia. (Fig. 1)

La resistencia para Cp en el 2009 fue 92,5%, reduciéndose a 89,9% en el 2010. T/S mostró resistencia en el 81,37%, y 89,9% de los casos en el 2009 y 2010, respectivamente. Para Lvx, Te, A/S y To la resistencia varió como sigue; 91,3% y 75,76%; 77,63% y 84,85%; 74,17% y 66,67%; y, 62,1% y 77,78%, en el 2009 y 2010; respectivamente. La resistencia a Imp fue 0% en ambos periodos, mientras que Mer mostró 1,24% y 0% de resistencia durante el 2009 y el 2010, respectivamente. La resistencia a Gm se incrementó de 46,5% en el 2009 hasta 58,08% en el 2010. De otro lado Aug, Ak, P/T y

Fd mostraron muy baja resistencia con 10,5% y 23,23%; 9,3% y 12,12%; 6,2% y 12,63%; 5% y 21,62%; en el 2009 y 2010, respectivamente. (Figs. 1-3)

Las CIMs para Cp variaron de un año a otro; así, del total de cepas resistentes, el 70,19% y 51,01% de los casos tuvo una CIM > 4 µg/ml el 2009 y 2010, respectivamente. Sin embargo, hubo un incremento de 22,36% a 37,88% de las cepas con CIM > 2 µg/ml, así como de 0% a 1,01% de aquellas con CIM = 4 µg/ml. Además, las cepas con resistencia intermedia también se incrementaron del 1,24% al 4,04%, mientras que las cepas sensibles con CIM ≤ 1 µg/ml disminuyeron ligeramente del 6,21% al 6,06%.

Para Lvx, las cepas con CIM = 4 µg/ml se incrementaron de 1,24% a 5,05% y, la CIM ≤ 2 µg/ml se incrementó de 7,45% a 19,19%. Para T/S, las cepas con CIM ≤ 2/38 µg/ml disminuyeron de 18,63% a 10,10%. Para Te la CIM ≤ 4 µg/ml disminuyó de 21,74% a 14,14%, mientras la resistencia intermedia se incrementó de 0,62% a 1,01%. (Fig. 3).

Las penicilinas combinadas con inhibidores de β lactamasas mostraron mucha variabilidad en sus CIMs. Así, para A/S las cepas con CIM = 16/8 µg/ml se incrementaron de 21,67% a 29,73%, mientras aquellas con ≤ 8/4 µg/ml disminuyeron de 4,17% a 3,60%. Para Aug, las cepas con CIM = 16/8 µg/ml disminuyeron de 63,35% a 47,47% y aquellas con CIM ≤ 8/4 µg/ml se incrementaron de 26,09% a 29,29%. Además, hubo un decremento de 88,2% a 77,27% de las cepas con CIM ≤

16 µg/ml para P/T, mientras aquellas con CIM = 64 µg/ml se incrementaron de 5,59% a 10,10%. (Fig. 3)

Tobramicina mostró un decremento de 29,19% a 13,3% para la CIM ≤ 4 µg/ml, mientras la CIM = 8 µg/ml aumentó ligeramente de 8,70% a 9,09%. Gm, que fue el único antibiótico con resistencia media, mostró un incremento de 50,93% a 58,08% para la CIM ≤ 4 µg/ml, mientras la CIM = 8 µg/ml disminuyó de 2,48% a 1,52%. La sensibilidad a Ak aumentó considerablemente; así, las cepas con CIM ≤ 16 µg/ml disminuyeron de 59,63% a 45,45%, aquellas con CIM = 16 µg/ml de 4,35% a 3,54% y, aquellas con CIM ≤ 8 µg/ml y CIM = 32 µg/ml se incrementaron de 16,15% a 33,84% y, de 10,56% a 12,12%; respectivamente.

De otro lado, la sensibilidad a Fd disminuyó. Así, la CIM ≤ 32 µg/ml disminuyó de 88,33% a 63,96%, mientras la CIM = 64 µg/ml se incrementó de 6,67% a 21,62%. (Fig. 4).

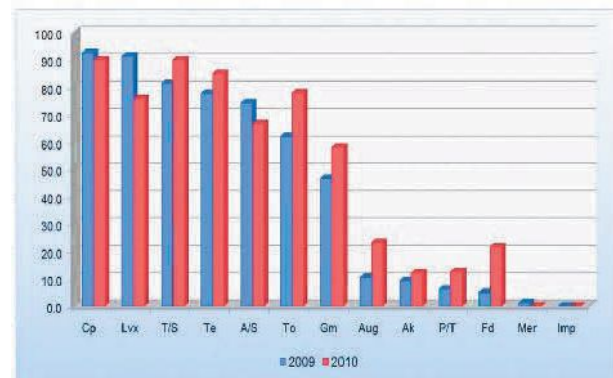
Meropenem mostró un incremento de 97,52% a 98,48% para la CIM ≤ 1 µg/ml, mientras las CIMs = 2 µg/ml, = 8 µg/ml e = 4 µg/ml mostraron una variación de 0,62, 0,62 y 0 a, 1,01, 0 y 0,51%; entre el 2009 y 2010, respectivamente. Finalmente, la sensibilidad de imipenem se mantuvo casi igual de un año a otro. La CIM ≤ 1 µg/ml aumentó de 98,76% a 99,49%, mientras las CIM = 8 µg/ml e = 4 µg/ml variaron de 1,24% y 0% a, 0 y 0,51%; entre el 2009 y 2010, respectivamente. (Fig. 4)

Figura 1. Resistencia antimicrobiana general de ECBLEE 2009-2010.



Cp: ciprofloxacina, Lvx: levofloxacina, T/S: trimetoprim/sulfametoxazol, Te: tetraciclina, A/S: ampicilina/sulbactam, Aug: amoxicilina/ac clavulánico, P/T: piperacilina/tazobactam, To: tobramicina, Gm: gentamicina, Ak: amikacina, Fd: nitrofurantoina, Mer: meropenem, Imp: imipenem; MAR: muy alta resistencia; RM: resistencia media; MBR: muy baja resistencia.

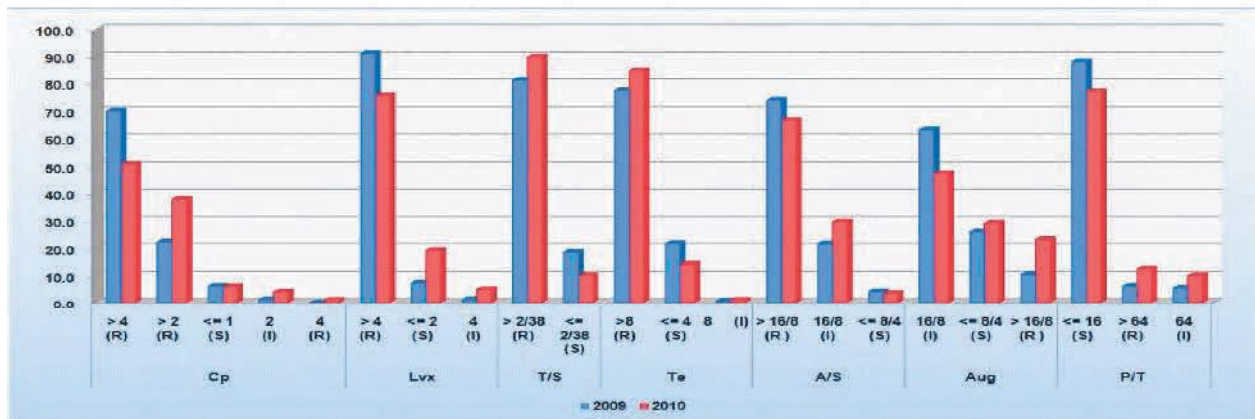
Figura 2. Patrón de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de ECBLEE2009-2010.



Cp: ciprofloxacina, Lvx: levofloxacina, T/S: trimetoprim/sulfametoxazol, Te: tetraciclina, A/S: ampicilina/sulbactam, Aug: amoxicilina/ac clavulánico, P/T: piperacilina/tazobactam, To: tobramicina, Gm: gentamicina, Ak: amikacina, Fd: nitrofurantoina, Mer: meropenem, Imp: imipenem.



Figura 3. Patrón de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de ECBLEE según CIMs, 2009-2010.



Cp: ciprofloxacina, Lvx: levofloxacina, T/S: trimetoprim/sulfametoxazol, Te: tetraciclina, A/S: ampicilina/sulbactam, Aug: amoxicilina/ac clavulánico, P/T: piperacilina/tazobactam, S: sensible, I: resistencia intermedia, R: resistente.

## DISCUSIÓN

Los microorganismos productores de BLEEs son un problema clínico a nivel mundial, particularmente en Latinoamérica donde se han reportado altas tasas endémicas de Enterobacteriaceae productoras de BLEE<sup>12-16</sup>.

El presente estudio mostró que el 24,7% de las *E. coli* aisladas entre el 2009 y 2010 fueron productoras de BLEEs, cifra alta como en otros estudios<sup>3-5,17,18</sup>. Factores que potencialmente podrían afectar la frecuencia de BLEEs incluyen los métodos de detección para BLEEs y la proporción de cepas nosocomiales o clones epidémicos en las muestras bacterianas colectadas<sup>19-21</sup>.

Nuestros resultados muestran un porcentaje de resistencia antimicrobiana para ECBLEE similar a lo publicado en otros trabajos<sup>3-5</sup>. Además, se observó un incremento en la resistencia antimicrobiana general del 2009 al 2010, lo cual posiblemente se debe a factores como uso indiscriminado de cefalosporinas oximino, uso crónico de sonda vesical, permanencia hospitalaria prolongada, estancia previa en UCI, edad avanzada, disrupción de las barreras físicas a la invasión bacteriana (líneas intravenosas, catéteres centrales, tubos endotraqueales), inmunosupresión relativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, hemodiálisis, desnutrición, neoplasia activa, etc.) y otros factores no controlados en este estudio, que impiden establecer la causa del incremento de la resistencia y la alta prevalencia de este microorganismo<sup>7,8,9-11</sup>.

Los biotipos más frecuentes estuvieron distribuidos principalmente en aquellos lugares del hospital donde existe una elevada tasa de uso de antibióticos de amplio espectro como hospitalización de medicina y UCI. Asimismo, los biotipos más frecuentes están distribuidos en casi todos los servicios del hospital, lo cual demuestra una posible diseminación clonal. Dicha diseminación se ha relacionado con muchos factores, por ejemplo la contaminación del gel de ultrasonido, broncoscopios, mangos de presión arterial y termómetros (medida axilar de la temperatura)<sup>22-25</sup>. Así también, los organismos productores de BLEEs han sido aislados de jabones de pacientes, lavamanos y bañeras de bebés<sup>26</sup>; sin embargo, la contribución de esta contaminación ambiental a la infección ha sido imposible de determinar.

La evidencia actual sugiere que el transporte transitorio a través de las manos del personal de salud es el medio más importante de transferencia de paciente a paciente<sup>27</sup>. El transporte manual por el personal de salud usualmente es eliminado con el uso de clorhexidina o antisépticos a base de alcohol<sup>15</sup>. Además, el uso de uñas artificiales podría también promover el transporte a largo plazo y se ha asociado con al menos un brote de microorganismos productores de BLEEs<sup>28</sup>.

De otro lado, las quinolonas tuvieron la mayor tasa de resistencia durante el 2009, reduciéndose en 2,6% y 15,54% para Cp y Lvx, respectivamente; manteniendo, a pesar de ello, una tasa de resistencia muy alta. Además, observamos que para Cp la CIM > 2 µg/ml se incrementó en un 15,52%, CIM = 2 µg/ml en 2,80% y aparecieron

cepas con CIM = 4 µg/ml, lo cual hace suponer que muchas cepas con CIM > 4 µg/ml en el 2009 redujeron su CIM a > 2 µg/ml y otras se tornaron con resistencia intermedia o sensibles. Algo similar sucedió con Lvx, cuyas CIMs = 4 µg/ml y ≤ 2 µg/ml presentaron un incremento, sujeto a la reducción de las cepas resistentes con CIM > 4 µg/ml. (Fig. 3)

En el 2010, los antibióticos con mayor tasa de resistencia fueron Cp y T/S, sin embargo la resistencia para T/S se incrementó en 8,53% de un año a otro. Así, la resistencia para T/S es comparable, para Gm menor y, para Cp mucho mayor que lo reportado en otros estudios<sup>22</sup> (Fig. 3).

La resistencia a T/S, quinolonas y aminoglucósidos se explica porque las BLEEs son transportadas en un plásmido que transporta información suficiente para resistencia a tales antibióticos<sup>29-31</sup>.

En la práctica clínica la inactivación de fármaco es, con mucho, la explicación más importante de la resistencia adquirida de los microorganismos a los aminoglucósidos. Los genes que codifican a las enzimas que modifican a los aminoglucósidos se adquieren principalmente por conjugación y transfieren los plásmidos de resistencia de la misma manera que se transfieren las BLEEs<sup>31-34</sup>.

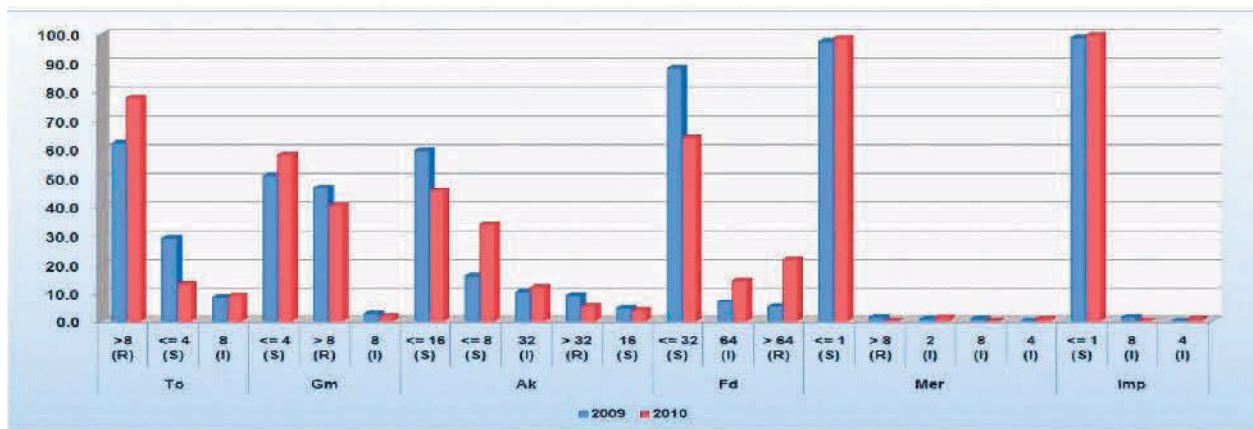
La Ak constituye un sustrato apropiado solo para unas cuantas enzimas inactivadoras; así, las cepas que son resistentes a muchos otros fármacos tienden a ser sensibles a la Ak. Además, la resistencia a Gm indica resistencia cruzada a To, Ak, kanamicina y netilmicina porque la enzima inactivadora es bifuncional y puede

inactivar todos estos aminoglucósidos<sup>35</sup>; no obstante, el 80% de las cepas resistentes a Gm fueron sensibles a Ak y, solo el 6,31% a To, lo cual indica que la enzima inactivadora de aminoglucósidos, que por cierto se transfiere en el mismo plásmido que las BLEEs<sup>29-33</sup>, tiene muy poca afinidad por Ak, dejando a este antibiótico como una buena alternativa para el tratamiento de infecciones por cepas productoras de BLEEs. Además, su promedio de resistencia fue 10,71%, a diferencia de Gm con 52,92%. Así mismo, debemos considerar que hubo un incremento anual de 11,50% en la resistencia a Gm, mientras para Ak, solo 2,82%.

Respecto de las CIMs, las cepas sensibles a Gm con CIM ≤ 4 µg/ml disminuyeron en 10,53%, mientras aquellas con CIM = 8 µg/ml permanecieron casi sin variación (0,97%). A diferencia de Gm, las CIMs para Ak disminuyeron considerablemente; así, las cepas con CIM ≤ 16 µg/ml se redujeron en 14,17%, mientras aquellas con CIM ≤ 8 µg/ml se incrementaron en 17,69%. Además las cepas con resistencia intermedia (CIM = 32 µg/ml) disminuyeron en 7%. A diferencia de los aminoglucósidos descritos anteriormente, las CIMs para To variaron muy poco; así el incremento de las cepas resistentes (15,67%) estuvo sujeto a una reducción similar de aquellas sensibles con CIM ≤ 4 µg/ml (16%). (Fig. 4).

La resistencia a la combinación de penicilinas con inhibidores de beta lactamasas varió considerablemente. Como se ha visto, muchas bacterias ahora sintetizan más de una BLEE, lo cual puede reducir la efectividad de las combinaciones beta lactámico/inhibidor de

Fig. 4. Patrón de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de ECBLEE según CIMs, 2009-2010.



To: tobramicina, Gm: gentamicina, Ak: amikacina, Fd: nitrofurantoina, Mer: meropenem, Imp: imipenem, S: sensible, I: resistencia intermedia, R: resistente.



beta lactamasa<sup>36,37</sup>. Así, la resistencia para P/T y Aug se duplicó incrementándose en 6,43% y 12,73%, respectivamente. De esta manera, la tasa de resistencia para P/T es mucho menor que la reportada por otros estudios que encontraron 31% de resistencia en 1994 y 63% entre 1997-1998<sup>38</sup>. Este incremento en la resistencia a P/T y Aug podría ser debido a la producción de más de una BLEE por un misma bacteria, como se mencionó anteriormente. No obstante, tanto P/T como Aug permanecen como buenas alternativas para el tratamiento de infecciones por ECBLEE, teniendo siempre en cuenta que estas combinaciones están sujetas a un incremento de la CIM a medida que el inóculo crece<sup>39</sup>.

La experiencia clínica publicada con combinaciones beta lactámico/inhibidor de beta lactamasas en el tratamiento de infecciones serias debidas a bacterias productoras de BLEEs es limitada a pocos pacientes<sup>40</sup>, y por esta razón no son recomendados como terapia de primera línea en infecciones serias causadas por bacterias productoras de BLEEs.

En cuanto a las CIMs, observamos que, a pesar que la resistencia a Aug aumentó, las cepas sensibles con CIM  $\leq 8/4$   $\mu\text{g/ml}$  se incrementaron ligeramente (3,21%), mientras aquellas con CIM = 16/8  $\mu\text{g/ml}$  disminuyeron en 15,88%. De esto, podemos inferir que hay una tendencia al incremento de las CIMs; así, un mayor número de cepas inicialmente con resistencia intermedia se tornaron resistentes, y solo unas pocas sensibles. No sucede lo mismo con P/T, puesto que las cepas sensibles con CIM  $\leq 16$   $\mu\text{g/ml}$  disminuyeron en 10,93%, sujeto a un incremento tanto de las cepas resistentes, como de aquellas con resistencia intermedia.

De otro lado, la resistencia para A/S se redujo en 7,5%; sin embargo las cepas sensibles con CIM  $\leq 8/4$   $\mu\text{g/ml}$  no variaron considerablemente, empero aquellas con CIM = 16/8  $\mu\text{g/ml}$  se incrementaron en 8%, sugiriendo que aquellas cepas resistentes disminuyeron su CIM hasta tornarse resistentes intermedias. (Fig. 3)

Es importante resaltar que nitrofurantoína mantiene buena actividad contra ECBLEE, con una sensibilidad del 78,38%, a pesar que la resistencia se cuadruplicó con un incremento en 16,62% del 2009 al 2010. Además, las cepas con CIM = 64  $\mu\text{g/ml}$  mostraron un incremento de 7,75%. Otro antibiótico con muy alta resistencia en ambos años fue tetraciclina, mostrando un incremento anual de 7,22%.

Los carbapenems son las drogas de elección para infecciones serias causadas por cepas productoras de BLEEs<sup>3-5, 15, 18, 41, 42</sup>. El término “infección seria” se refiere

generalmente a bacteriemia, neumonía intrahospitalaria, infección intraabdominal o meningitis, excluyendo la infección del tracto urinario<sup>15</sup>. Encontramos que los carbapenems permanecen como la mejor alternativa terapéutica para ECBLEE, con tasas de resistencia muy bajas e, incluso con 100% de sensibilidad para el caso de Imp en ambos periodos. Por su parte, Mer mostró solo 1,24% de resistencia durante el 2009, la misma que llegó a 0% en el 2010, lo cual coincide con otros estudios<sup>3-5</sup>. Sin embargo, Imp mostró CIMs ligeramente inferiores a Mer, a diferencia de otros reportes<sup>15</sup>. (Fig. 4)

Es recomendable realizar controles periódicos sobre el uso de antibióticos, principalmente en los servicios donde más frecuentemente se aisló ECBLEE (medicina y UCI) e incidir sobre los factores de riesgo conocidos, promoviendo el uso racional de antibióticos; adoptando medidas para reducir su diseminación; y, promover el lavado de manos entre el personal de salud.

En conclusión, se demostró alta prevalencia ECBLEE y los carbapenems se mantienen como los antibióticos de elección para el tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomson KS, Prevan AM, Sanders CC.  $\beta$ -lactamasas in Enterobacteriaceae: Emerging problem for new  $\beta$ -lactam antibiotics. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1996; 16: 151.
2. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a long-term study from Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Online First<sup>TM</sup>, 22 September 2010.
3. Taneja J, Mishra B, Thakur A, Dogra V, Loomba P. Nosocomial bloodstream infections from extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from GB Pant Hospital, New Delhi. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4: 517-20.
4. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and risk factors for extended spectrum Beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol*. 2010; 51: 492-7.
5. Andriatiana T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, Richard V. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:204.
6. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002; 136:834-44.
7. Superti S, Augusti G, Zavascki A. Risk factors for and mortality of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med trop S. Paulo*. 2009; 51(4): 211-216.
8. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1288-94.
9. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruiz M, Peña C, et al. Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50:40-8.



10. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:147-51.
11. Jacoby GA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- $\beta$ -lactams. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11: 875.
12. Gales A, Bolmström A, Sampaio J, Jones R, Sader H. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *Braz. J infect Dis.* 1997; 1: 196-203.
13. Marra A, Wey S, Castelo A. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 24.
14. Martins I, Pessoa-Silva C, Nouer S. Endemic extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* at an intensive care unit: risk factors for colonization and infection. *Microb Drug Resist.* 2006; 12: 50-8.
15. Paterson D, Bonomo R. Extended-Spectrum  $\beta$  Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 657-86
16. Marra AR, Wey SB, Castelo A. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 24.
17. Hsueh PR, Liu YC, Yang D, Yan JJ, Wu TL, Huang WK, et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. *Microb Drug Resist.* 2001; 7: 373-82.
18. Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al. regional variation in the prevalence of extended-espectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 52: 323-9.
19. Yu WL, Chuang YC, Jones RN. A pragmatic approach to identify extended-espectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: in vitro activity of newer and established antimicrobial agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 48: 277-82.
20. Yu WL, Jones RN, Hollis RJ, Messer SA, Biedenbach DJ, Deshpande LM, et al. Molecular epidemiology of extended-espectrum beta-lactamase-producing fluoroquinolone resistance isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 4666-9.
21. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-espectrum beta-lactamase-production in nosocomial infections. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 26-32.
22. Gaillot O, Maruejols C, Abachin E, Lecuru F, Arlet G, Simonet M, Berche P. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 1357-60.
23. Branger C, Bruneau B, Lesimple A, Bouvet P, Berry P, Sevali-Garcia J, Lambert-Zechovsky N. Epidemiological typing of extended- spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates responsible for five outbreaks in a university hospital. *J Hosp Infect.* 1997; 36:23-36.
24. Bureau-Chalot F, Drieux L, Pierrat-Solans C, Forte D, De Champs C, Bajolet O. Blood pressure cuffs as potential reservoirs of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect.* 2004; 58:91-2.
25. Rogues A, Boulard G, Allery A, Arpin C, Quesnel C, Quentin C, Bebear C, Labadie J, Gachie J. Thermometers as a vehicle for transmission of extended-spectrum-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect.* 2000; 45:76-7.
26. Szabo D, Filetoth Z, Szentandrassy J, Nemedi M, Toth E, Jeney C, Kispal G, Rozgonyi F. Molecular epidemiology of a cluster of cases due to *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in the premature intensive care unit of a Hungarian hospital. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:4167-9.
27. Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G, Dalton D, Jelfs P, Isaacs D. Outbreak of extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80:F64-8.
28. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, Rubenstein D, Saiman L. Outbreak of extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25:210-5.
29. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:31-7.
30. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:473-8.
31. Patterson JE. Extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Infect.* 2000; 15(4): 299.
32. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftaxime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 1983; 11:315-317.
33. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:1211-33.
34. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994; 264: 375-82.
35. Murray KR, Mc Kinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy.* 1999; 19: 1252-60.
36. Baraniak A, Sadowy E, Hryniewicz W, Gniadkowski M. Two different extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in one of the first ESBL-producing *Salmonella* isolates in Poland. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:1095-7.
37. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Xiong JH, Hawkey PM. Three cefotaximases, CTX-M-9, CTX-M-13, and CTX-M-14, among Enterobacteriaceae in the People's Republic of China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:630-7.
38. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob. Chemother.* 2000; 45:183-9.
39. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45:3548-54.
40. Paterson DL, Singh N, Gayowski T, Marino IR. Fatal infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: implications for antibiotic choice for spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:683-4.
41. Paterson DL. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the European experience. *Curr Opin Infect Dis.* 2001; 14: 697-701.
42. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamases: Implications for the Clinical Laboratory and Therapy. *Korean J Lab Med.* 2008; 28:401-12.

Correspondencia: Dr. Luis Novoa Millones,

e-mail: luisnm8@gmail.com

Declaración de Financiamiento: Autofinanciado.

Declaración de Conflicto de Intereses: Ninguno, según los autores.

Fecha de recepción del trabajo: 29-01-17

Fecha de aprobación para publicación: 28-02-17