

Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú

Extended-spectrum beta lactamasa-producing Enterobacteriaceae: The current situation in Latin America and Peru

Coralith García^{1,2}, Lizeth Astocondor¹, Claudia Banda^{2,1}

RESUMEN

La enterobacterias entre ellas la *E. coli* y *Klebsiella* vienen mostrando un aumento a la resistencia contra cefalosporinas en el mundo. En el Perú existen escasos estudios sobre este problema. El presente artículo pretende realizar una revisión basada en la evidencia científica sobre este preocupante tema.

Palabras clave: Enterobacteriaceae, Infecciones por Enterobacteriaceae, cefalosporinas, resistencia antibiótica, farmacorresistencia microbiana. (DeSC)

SUMMARY

Enterobacteriaceae, particularly E. coli and Klebsiella spp. show an increasing resistance to cephalosporins all over the world. There very few studies in Peru about this situation. This paper tries to perform a scientific evidence based review about this increasingly serious problem.

Keywords: Enterobacteriaceae, Enterobacteriaceae Infections, cephalosporins, drug resistance, microbial. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado un aumento en la tasa de aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas en el mundo. El principal mecanismo involucrado es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que confiere resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación así como al aztreonam (monobactámico). Si bien este es un problema global, varios estudios han demostrado que es más frecuente en los países latinoamericanos ya que *Klebsiella* y *E. coli* tienen una frecuencia más alta de producción de BLEE en esta región cuando se compara con las otras regiones del mundo¹⁻³. A continuación describimos la clasificación, epidemiología con mayor énfasis en lo que ocurre en Latinoamérica (LA), métodos diagnósticos, tratamiento y medidas de control de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.

CLASIFICACIÓN DE LAS β -LACTAMASAS

Según la clasificación molecular de Ambler, las β -lactamasas se dividen en dos clases A y B. Las de clase A se caracterizan por tener serina en su centro activo por lo que son llamadas serin- β -lactamasas; mientras las de la clase B o metalo- β -lactamasas, requieren un ion metálico bivalente como el zinc para su actividad⁴. Años más tarde se descubrió que existía poca similitud en la secuencia de aminoácidos entre las serin- β -lactamasas de clase A, por lo que se tuvo que designar nuevas clases dentro de este mismo grupo como son las de clase C y D⁵.

SERIN- β -LACTAMASAS

Clase A: Estas enzimas se caracterizan por incluir en su clasificación a β -lactamasas de espectro reducido, BLEE y carbapenemasas. Las β -lactamasas de espectro reducido tienen actividad frente a un grupo pequeño de antimicrobianos tales como ampicilina y cefalotina⁶, las primeras en ser descubiertas pertenecen al tipo TEM-1 y SHV-1⁷, posteriormente estos genes empezaron a presentar mutaciones dando origen a las BLEE que incluyen a las nuevas variantes del grupo TEM (TEM-3, TEM-52), SHV (SHV-5, SHV-12) y un grupo de genes conocidos con el nombre de CTX-M del cual se conoce hasta hoy 95 variantes⁶. Por otro lado, las carbapenemasas caracterizadas también por hidrolizar a los carbapenems, incluyen cuatro grupos de genes diferentes conocidos como SME, IMI, GES Y KPC.

Clase C: Esta clase incluye principalmente las β -lactamasas de tipo AmpC, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico⁸ y no son inhibidas por los inhibidores de las β -lactamasas. Estas enzimas son activas frente a penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, oximinocefaloporinas y monobactams e inactivas a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, sin embargo, en la actualidad existen las llamadas enzimas ESAC (AmpC de espectro extendido) que pueden llegar a ampliar su efecto hidrolítico sobre cefalosporinas de cuarta generación⁹.

Las β -lactamasas de tipo AmpC cromosómicas se caracterizan por ser sintetizadas en bajos niveles y de dos formas, inducida en especies como *Enterobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*,

1. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia
2. Hospital Nacional Cayetano Heredia

Pseudomona aeruginosa y constitutiva en *E. coli*, *Shigella* y *Acinetobacter baumannii*.

Las β -lactamasas de tipo AmpC de origen plasmídico son derivadas de las AmpC cromosómicas, los genes que sintetizan la producción de esta enzima son integrados en elementos genéticos móviles como plásmidos y son transferidas a microorganismos que no producen estas enzimas de forma natural como *Klebsiella pneumoniae* o en especies que expresan bajos niveles de AmpC como *E. coli*^{6,10}. Se han descrito hasta la actualidad 20 familias entre las que destacan: ACC, FOX, MOX, DHA, CIT y EBC.

Clase D. Inicialmente las β -lactamasas de clase D fueron llamadas "oxacilinasas" por su capacidad de hidrolizar oxacilinas y benzilpenicilinas¹¹. En esta clase se involucran a las OXA tipo BLEE responsables de generar resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido (OXA-11, OXA-16, OXA-17) y las OXA tipo carbapenemasas que confieren resistencia a carbapenems (OXA-48). Los genes responsables de la producción de la enzima pueden ser de origen cromosómico como en *Acinetobacter baumannii* o de origen plasmídico como ocurre en algunas enterobacterias¹².

METALO- β -LACTAMASAS (MBL)

Clase B. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenémicos y a la mayoría de β -lactámicos, sin embargo tiene poca afinidad de hidrólisis con monobactámicos⁸. Pueden ser inhibidas por iones queladores como EDTA o ácido dipicolínico. Según su estructura se subdividen en 3 subgrupos B1, B2 y B3. En el subgrupo B1 se incluyen carbapenemasas de tipo IMP, VIM, GIM y SPM-1¹³.

EPIDEMIOLOGÍA

Varias publicaciones como parte del Estudio de Monitoreo de la Resistencia Antimicrobiana (SMART por sus siglas en inglés), que fue financiado por Merck, han evaluado la susceptibilidad de bacterias Gram-negativas en infecciones intraabdominales en más de 100 centros distribuidos en todo el mundo. En los últimos ocho años este estudio ha documentado una elevación importante en las tasas de resistencia a ceftriaxona así como en la producción de BLEE tanto en *E. coli* como en *Klebsiella* en América Latina. Rossi et al. publicaron resultados obtenidos con aislamientos del 2004, en los que se encontró una resistencia a ceftriaxona de 11 % y 18,1 % en el caso de *E. coli* y *Klebsiella* respectivamente, y la producción de BLEE fue de 9,7 % en el caso de *E. coli* y 17,5 % en *K. pneumoniae*. Asimismo, se observó que *K. pneumoniae* tenía una mayor tasa de detección de BLEE en los países de LA³. Una publicación más reciente que evaluó 2841 aislamientos de *K. pneumoniae* del periodo 2008 - 2009, encontró una resistencia global a ceftriaxona del 26 % y determinó que el 22,4 % de aislamientos eran productores de BLEE. La tasa más alta de producción de BLEE fue encontrada en aislamientos

provenientes de América Latina (34,6 %), comparado con Europa (19,7 %) y Norte América (10 %)¹. Asimismo, otra publicación que incluyó 504 aislamientos de *E. coli* del 2008 sólo de instituciones de América Latina, encontró una tasa de 26,8 % de producción de BLEE¹⁴. Otros estudios multinacionales revelan las mismas tendencias en la elevación de la proporción de producción de BLEE entre las enterobacterias^{2,15}.

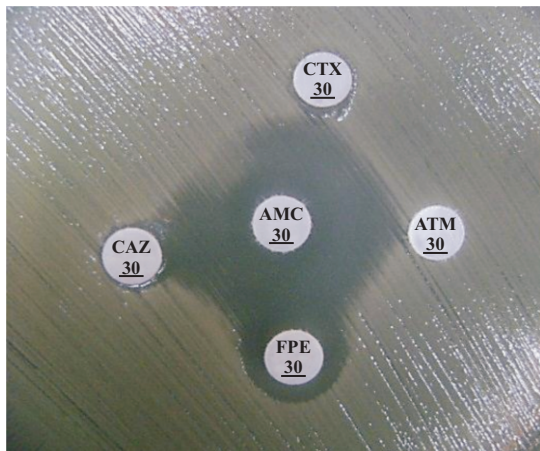
Estas publicaciones no permiten definir las variaciones entre los diferentes países de América Latina. Por otro lado, ninguno de los estudios multinacionales incluyó centros del Perú. En Brasil, un estudio analizó 237 aislamientos de *Klebsiella* de bacteremias nosocomiales de varios hospitales demostrando una resistencia global a ceftriaxona de 55 %. En este estudio no se definió el porcentaje de BLEE, pero de 94 aislamientos productores de BLEE, se determinó la presencia de los genes de las tres familias más importantes CTX-M (91,4 %), TEM (89,3 %), y SHV (72,3 %)¹⁶. Asimismo en Colombia, un estudio que incluyó 144 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* demostró una resistencia a cefalosporinas de 48,6 %¹⁷.

En el Perú, hay muy pocos estudios que han evaluado este tema. En un estudio realizado en niños de comunidades rurales de la selva peruana que no se exponen a antimicrobianos, se determinó que las *E. coli* comensales en heces presentaban una tasa de resistencia a ceftriaxona de 0.1% (2002) y de 1,7 % (2005). Asimismo se determinó la presencia de BLEE tipo CTX-M del grupo 9 (CTX-M-14 y CTX-M-15)^{18,19}. En una publicación reciente, hemos mostrado que la producción de BLEE en *Klebsiella* y *E. coli* aisladas de hemocultivos de nueve hospitales de Lima durante el 2008-2009 fue de 75,1 % y 76,8 %, respectivamente. Además, se demostró que las enterobacterias productoras de BLEE tenían niveles de resistencia mayores a los otros grupos de antimicrobianos, hallazgo que se ha visto en casi todos los otros estudios mencionados. Ninguna cepa fue resistente a carbapenems²⁰.

DIAGNÓSTICO

Las enzimas de tipo BLEE se caracterizan por ser resistentes a penicilinas, monobactams, y cefalosporinas de tercera generación pero son inhibidas por los inhibidores de β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam)⁶. El tamizaje de los aislamientos productores de BLEE puede hacerse a través del método de disco de difusión. Los aislamientos sospechosos de BLEE muestran los siguientes diámetros en los halos de inhibición: aztreonam (30 ug) \leq 27 mm, cefotaxima (30 ug) \leq 27 mm, ceftazidima (30 ug) \leq 22 mm y ceftriaxona (30ug) \leq 25 mm²¹. El método confirmatorio conocido como el 'método americano' consiste en comparar los diámetros de los halos de ceftazidima (30 ug) con ceftazidima-ácido clavulánico o cefotaxima (30 ug) con cefotaxima-ácido clavulánico; la diferencia de los halos de los discos combinados > de 5mm en comparación con los halos de los discos solos, indica la presencia de

BLEE²¹. Otro de los métodos confirmatorios propuesto por la Sociedad Francesa de Microbiología es aquel en que se observa el efecto de expansión que genera el disco inhibidor amoxicilina-ácido clavulánico sobre los halos de ceftazidima, cefotaxima, aztreonam y cefepima cuando se encuentran a una distancia de 2 cm del disco inhibidor (Ver Figura 1).



CAZ: Ceftazidima, CTX: cefotaxima, FEP: cefepima, ATM: Aztreonam, AMC: amoxicilina-ácido clavulánico.

FIGURA 1. Muestra la expresión del fenotipo BLEE positivo. Nótese la expansión que genera AMC sobre el halo de cefepime.

TRATAMIENTO

Las enterobacterias productoras de BLEE por definición hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y el monobactam aztreonam pero no cefamicinas y carbapenems^{22,23}. Sin embargo, el grado de actividad hidrolítica puede variar de acuerdo al tipo de BLEE, por ejemplo TEM y SHV hidrolizan mejor a ceftazidima que a cefotaxima y a la inversa en el caso de las de tipo CTX-M^{22,24}. Por otro lado, es frecuente la coexpresión de resistencia a otros antimicrobianos que no son hidrolizados por las BLEE, como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas, y trimetoprim-sulfametoxazol²⁵.

Los carbapenems son los fármacos considerados de primera línea en el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, especialmente en infecciones serias pues no son afectadas por estas enzimas *in vitro* y por tener una buena disponibilidad en diferentes órganos. La eficacia del uso de carbapenems en estas infecciones ha sido evaluada por varios estudios²⁶⁻²⁹. Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, que evaluó 85 casos de bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de BLEE mostró que su uso en los cinco primeros días fue un factor independiente asociado con menor mortalidad³⁰. Asimismo, ertapenem ha sido evaluado en neumonías asociadas al ventilador causadas por enterobacterias productoras de BLEE mostrando una tasa de éxito de 80 %³¹.

Aunque algunos estudios han evaluado el uso de

cefalosporinas para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, en general no debe considerarse a éstas como terapia de primera elección salvo en circunstancias excepcionales. Bin et al. mostraron una tasa de éxito al tratamiento de bacteriemias causadas por *E. coli* productora de BLEE tipo CTX-M similar entre ceftazidime e imipenem (86 % vs 88 %)³². Otro estudio de tipo retrospectivo en pacientes de cuidados intensivos infectados por *Enterobacter aerogenes* productor de TEM-24 evaluó el uso de cefepime a altas dosis versus el uso de carbapenems, no encontrando diferencias significativas en los resultados clínicos, aunque sí un incremento de la falla en la erradicación bacteriológica en aquellos aislamientos que presentaban MICs elevados para cefepime³³. De otro lado, en un estudio aleatorizado de pacientes con neumonía nosocomial por organismos productores de BLEE, el uso de cefepime mostró resultados inferiores al uso de imipenem³⁴.

La resistencia a β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas varía con el tipo de BLEE y con el tipo de β -lactamasas. Así por ejemplo, tazobactam es mejor que ácido clavulánico en presencia de CTX-M y ambos son mejores que sulbactam en presencia de TEM y SHV³⁴. Aunque existe poca evidencia clínica, algunos resultados favorables fueron encontrados en relación al uso de piperacilina/tazobactam^{28,35}. Sin embargo, estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos muestran que piperacilina/tazobactam tiene menor actividad que cefepime³⁶. En un análisis *post hoc* realizado recientemente se encontró similares resultados en el tratamiento de bacteriemia por *E. coli* productora de BLEE con piperacilina/tazobactam, amoxicilina/ácido clavulánico y carbapenems³⁷. Amoxicilina/ácido clavulánico puede ser una alternativa en el tratamiento de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad^{38,29}.

El grupo de las cefamicinas que incluyen cefamicina, cefotetan y cefmetazol no son sustratos de las BLEE, sin embargo puede haber corresponsión por otros mecanismos. Los estudios clínicos son escasos; un estudio retrospectivo de 27 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* no mostró diferencias en la mortalidad con el uso de estos antimicrobianos comparándolos con carbapenems⁴⁰.

Los organismos productores de BLEE suelen portar mecanismos de resistencia para las fluoroquinolonas. Algunos estudios muestran que el uso de quinolonas en pacientes con bacteriemia por bacterias productoras de BLEE susceptibles a quinolonas *in vitro* presentaban resultados inferiores cuando se les compararon con los que recibieron carbapenems^{33,41}.

La tigeciclina, un derivado de la minociclina, tiene la propiedad de evadir mecanismos comunes de resistencia a otras tetraciclinas. Una revisión sistemática sobre el uso de tigeciclina muestra que tiene una excelente actividad contra *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, sin

embargo los estudios clínicos son limitados⁴². Así mismo, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de este antibiótico ponen en duda la potencial efectividad de este fármaco en infecciones urinarias y bacteriemias, ya que solo el 10-15 % es excretado como droga activa en orina y las concentraciones séricas son inadecuadas por su gran distribución en tejidos⁴³.

Por otro lado, la utilización de antimicrobianos antiguos como polimixinas (colistina y polimixina B) suelen reservarse para bacterias multidrogaresistentes o panresistentes^{44,45}. La fosfomicina tiene un rol en el tratamiento de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad, sin embargo, su uso puede generar resistencia y aún no se conoce bien su rol en infecciones sistémicas^{46,47}. La nitrofurantoína se puede utilizar en infecciones del tracto urinario no complicadas, pero puede haber corresponsabilidad⁴⁷.

MEDIDAS DE CONTROL

Los modos de diseminación de organismos productores de BLEE en los hospitales pueden ser de una fuente común ambiental (ej. equipos médicos, fómites, hasta insectos como cucarachas), a través de los trabajadores de salud que se convierten en portadores transitorios de estas bacterias en las manos⁴⁸⁻⁵³, o por la colonización de los pacientes. Así por ejemplo, se calcula que por cada paciente con infección clínicamente significativa por organismos productores de BLEE, existe al menos un paciente en la misma sala con colonización del tracto gastrointestinal por estos organismos^{54,56}.

Existen diferentes intervenciones para evitar la diseminación de microorganismos productores de BLEE dentro de un hospital, similares a las que se tienen en cuenta para otras infecciones nosocomiales. La identificación temprana de pacientes infectados por organismos productores de BLEE con el uso de métodos de detección apropiados, la identificación de pacientes colonizados a través de hisopado rectal, análisis epidemiológico-moleculares de cepas de pacientes colonizados o infectados, precauciones de contacto especialmente si se trata de una diseminación de tipo clonal son algunas de ellas. Sin embargo, la institución de programas de control en el uso de antimicrobianos que regulen el uso de cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas u otros fármacos inductores de resistencia es una de las medidas de control con mayor impacto. Así mismo, es de suma importancia evaluar la presencia de fuentes ambientales comunes de infección y realizar campañas para mejorar la higiene de manos^{22,35,44,57}.

CONCLUSIONES

Las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE son muy frecuentes en nuestros hospitales lo que limita el uso de cefalosporinas y deja pocas alternativas

terapéuticas disponibles, lo que puede llevar a mayores tasas de morbilidad y mortalidad, así como el aumento en los costos hospitalarios. A pesar de que las medidas de control para detener la transmisión de estas infecciones han sido bien estudiadas en países desarrollados, nuestros hospitales invierten recursos de manera limitada para la prevención de infecciones nosocomiales. ¿Qué podemos hacer en nuestros hospitales en los que más del 70 % de enterobacterias que causan bacteremia son productoras de BLEE? La instalación de programa educativos que promuevan la higiene de manos y la instalación de comités de uso de antibióticos deberían ser medidas costo-efectivas que limiten la transmisión de estas infecciones en nuestros hospitales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascos C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, Woodford N, Livermore DM. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization ofertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3917-21.
2. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44:273-80.
3. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, Satishchandran V, McCarroll K, DiNubile MJ, Chow JW. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:205-10.
4. Ambler. The structure of β -lactamases. *Philos T R Soc A*. 1980;289:321-31.
5. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:1050-1.
6. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in gram negative bacterial pathogens. *International J Med Microbiol*. 2010;300:371-9.
7. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-51.
8. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-76.
9. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídica (pAmpC ó cefamicinas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25:89-99.
10. Jacoby GA. AmpC β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:161-82.
11. Drawz S, Bonomo RA. Three decades of β -lactamase

- inhibitors. *Clinical Microbiol Rev.* 2010; 23:160-201.
12. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrobial Chemother.* 2007;60:470-82.
13. Hall BG, Salipante SJ, Barlow M. The metallo-β-lactamase fall into two distinct phylogenetic groups. *J Mol Evol.* 2003;57:249-54.
14. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis.* 2011;15:34-9.
15. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50:59-69.
16. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girão E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA, Tranches R, Barata CU, Edmond MB; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1866-71.
17. Gaitán C SL, Espinal M PA. Molecular characterization of extended-spectrum β-lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in hospitals of the Caribbean Region, Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26:239-46.
18. Bartoloni A, Pallecchi L, Benedetti M, Fernandez C, Vallejos Y, Guzman E, Villagran AL, Mantella A, Lucchetti C, Bartalesi F, Strohmeyer M, Bechini A, Gamboa H, Rodríguez H, Falkenberg T, Kronvall G, Gotuzzo E, Paradisi F, Rossolini GM. Multidrug-resistant commensal *Escherichia coli* in children, Peru and Bolivia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:907-13.
19. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, Gotuzzo E, Kronvall G, Paradisi F, Rossolini GM. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2720-5.
20. García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia R, Velásquez J, Medina V, Guevara JM, Urbina M, Espinoza E, Zevallos S, Samalvides F, Jacobs J. High antimicrobial resistance rates in bacteria causing bloodstream infections in Perú. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:520-1.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. 2011 31(1):48-49.
22. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657-86.
23. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect.* 2009;73:345-54.
24. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1-14.
25. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159-66.
26. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, Romand JA, Bille J, Aymon D, Stratchounski L, Krawczyk L, Rubinstein E, Schaller MD, Chiolerio R, Glauser MP, Cometta A; Cefepime Study Group. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3442-7.
27. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, Quinn JP, Bush K. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis.* 2002;34:135-46.
28. Burgess DS, Hall 2nd RG, Lewis 2nd JS, Jorgensen JH, Patterson JE. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2-year period. *Pharmacotherapy.* 2003;23:1232-7.
29. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, Amicosante G, Toniolo A. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 2004;38:243-51.
30. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004;39:31-7.
31. Bassetti M, Righi E, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Di Biagio A, Mussap M, Pallavicini FB, Viscoli C. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:433-5.
32. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, Yuanjue Z, Minjun C. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;56:351-7.
33. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, Van Herck K, Jorens PG, Demey HE, Ieven M, Bossaert L, Goossens H. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:56-62.
34. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum

- betalactamases. *Clin Infect Dis*. 2006;42 (Suppl. 4):153-63.
35. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl. 1):181-4.
 36. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1643-6.
 37. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual A; Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54:167-74.
 38. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1897-902.
 39. Falagas ME, Polemis M, Alexiou VG, Marini-Mastrogiannaki A, Kremastinou J, Vatopoulos AC. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece. *Med Sci Monit*. 2008;14: CR75eCR79.
 40. Lee CH, Su LH, Tang YF, Liu JW. Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1074-7.
 41. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4574-81.
 42. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:895-904.
 43. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline. *Curr Drug Metab*. 2009;10:13-21.
 44. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:751-62.
 45. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:315-21.
 46. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, Papafrangas EA. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:439-43.
 47. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 (Suppl. 1):198-202.
 48. 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.
 49. Cotton M F, Wasserman E, Pieper CH, Theron DC, van Tubbergh D, Campbell G, Fang FC, Barnes J. Invasive disease due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: the possible role of cockroaches. *J Hosp Infect*. 2000;44:13-7.
 50. 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.
 51. Rogues AM, Boulard G, Allery A, Arpin C, Quesnel C, Quentin C, Bebear C, Labadie JC, Gachie JP. Thermometers as a vehicle for transmission of extended-spectrum-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*. 2000;45:76-7.
 52. Revathi G, Shannon KP, Stapleton PD, Jain BK, French GL. An outbreak of extended-spectrum, beta-lactamase-producing *Salmonella senftenberg* in a burns ward. *J Hosp Infect*. 1998;40:295-302.
 53. 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;80:64-8.
 54. Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, Wolff M, Regnier B. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis*. 1996;22:430-6.
 55. Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect*. 1997;35:9-16.
 56. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, Perencevich EN. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:105-8.
 57. Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ.

Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. J Antimicrob Chemother. 2008;62:416-21.

CORRESPONDENCIA

Coralith García
coralith.garcia@upch.pe

**Consulte las ediciones anteriores de la
Revista ACTA MEDICA PERUANA en**



www.scielo.org.pe



www.redalyc.vaemex.mx



www.sisbib.unmsm.edu.pe

Latindex

www.latindex.unam.mx

Dialnet

<http://dialnet.unirioja.es/>



www.imbiomed.com.mx

HINARI
Investigación en Salud

www.who.int/hinari/es/