

Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido: su importancia como patógenos nosocomiales

RAYO MORFÍN OTERO,* EDUARDO RODRÍGUEZ NORIEGA*

RESUMEN

En el presente artículo se revisan las implicaciones causadas por enterobacterias que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) responsables de infecciones nosocomiales, cómo reconocerlas, tratarlas y controlarlas. Al inicio de la década de 1980, *Klebsiella pneumoniae* fue la primera bacteria capaz de producir una BLEE en una infección nosocomial. El aislamiento original ocurrió en un hospital universitario europeo. A partir de esa fecha los aislamientos de bacterias productoras de BLEE se fueron presentando en Francia, Inglaterra y al final de dicha década en el continente americano. Las bacterias que producen BLEE han ocasionado principalmente brotes nosocomiales que afectan a personas con ciertos factores de riesgo, pero pueden provocar infecciones en individuos sin éstos. Esta variedad de bacterias con multirresistencia es en la actualidad un problema mundial, se considera como una infección emergente y, por lo tanto, hace poco se diseñó una metodología de laboratorio práctica para su identificación rápida y a bajo costo por la mayor parte de los laboratorios de microbiología clínica. Los brotes nosocomiales causados por bacterias productoras de BLEE se han caracterizado por su identificación tardía e incompleta. El manejo global de un brote incluye dejar de usar los antibióticos que causan presión selectiva, los cuales son hidrolizados por la BLEE; sin embargo, el remplazo con nuevos antibióticos para el control de estos brotes puede provocar que otras bacterias se tornen resistentes. La producción de BLEE por bacterias es uno de los mecanismos más frecuentes de multirresistencia bacteriana en hospitales en donde la presión selectiva de antimicrobianos promueve este fenómeno. Las infecciones nosocomiales causadas por bacterias BLEE incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos.

Palabras clave: enterobacterias, betalactamasas de espectro extendido (BLEE), infecciones nosocomiales.

ABSTRACT

This article reviews the emergence evolution, epidemiology, laboratory detection and options for therapy and control of bacteria capable of producing extended spectrum betalactamases (ESBL). ESBL producing bacteria is now commonly found in nosocomial isolates like *Klebsiella pneumoniae*. ESBL mediated resistance first appeared in Europe in 1983, soon after oxymino-cephalosporins were introduced, and then spread to the America in 1988. ESBL bacteria are acquired by hospitalized patients that have risk factors that include duration of stay, invasive procedures and previous antibiotic exposure. Nosocomial infections caused by ESBL producing bacteria increase the morbidity, mortality and costs of the hospitalized patients. The therapeutic options are limited and complicated by the production of other mechanisms of resistance to the antibiotics of choice for the treatment of nosocomial isolates resistant to third-generation cephalosporins.

Key words: enterobacteriaceae, extended spectrum betalactamases (ESBL), nosocomial infections.

INTRODUCCIÓN

En los últimos cinco años, la resistencia de bacterias a los antimicrobianos es uno de los ejemplos que más ilustran los llamados síndromes o enfermedades infecciosas re-emergentes. Resulta sorprendente la rapidez con la cual el problema de la resistencia bacteriana se convirtió de un fenómeno localizado o de laboratorio a una epidemia mundial. En 1999 los hallazgos se han dirigido al tratamiento y manejo de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, para las cuales existen pocas posibilidades terapéuticas. Hace algunos años esta situación sólo se verificaba en los grandes hospitales universitarios de tercer nivel, pues a éstos se trasladaban dichos pacientes. Sin embargo, en nuestros días la atención al paciente con una infección por una bacteria multirresistente se da ya en todos los niveles. En la década de 1990, las infecciones

* Instituto de Patología Infecciosa y Experimental Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; Infectología, Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: enero, 1999. Aceptado: febrero, 1999.

nosocomiales causadas por enterobacterias productoras de BLEE, estafilococos meticilino resistentes, enterococos vancomicina resistentes y, más recientemente, *S. aureus* vancomicino resistente son una preocupación constante de los médicos responsables de la atención de tales infecciones. El fenómeno de la resistencia bacteriana ha alcanzado, en 1999, una magnitud colosal, al grado de que hay quienes llaman a esta problemática actual un desastre médico o el fin de los fármacos (antibióticos) milagrosos.

Los antibióticos betalactámicos, considerados un parteaguas histórico, comenzaron a usarse hace más de 50 años bajo la idea de que si una sustancia llega al sitio de la infección destruye la bacteria. Todo inició con el descubrimiento de las sulfas y la penicilina, y siguió con el uso clínico de esta última como primer antibiótico betalactámico. Durante los primeros años en que se usó la penicilina, los clínicos presenciaron curas milagrosas; pero pocos años después se detectaron *S. aureus* productores de penicilinas, los cuales provocaron problemas en los hospitales. Posteriormente apareció la pandemia de infecciones nosocomiales producidas por *S. aureus* penicilinoresistente. En los 20 años siguientes, las llamadas cefalosporinas de primera generación (por ejemplo la cefalotina), y otras penicilinas de amplio espectro, fueron los antibióticos de primera elección para una gran cantidad de síndromes infecciosos. Pero la problemática ocasionada por bacterias productoras de betalactamasas por bacilos gramnegativos que les conferían resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, fomentó el desarrollo, en un periodo de ocho años, de seis nuevas clases de antibióticos betalactámicos: cefamicinas, oxymino-betalactámicos, carbapenémicos, mobactámicos, ácido clavulánico y sulbactam.

La nueva presión selectiva de estos antimicrobianos provocó que a partir de 1983 aparecieran nuevos tipos de betalactamasas, llamadas BLEE, que inactivan a las cefalosporinas de tercera generación, así como otras que inactivan selectivamente a los carbapenémicos y a los inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico y el sulbactam, entre otros. En esta revisión la atención se centra en las BLEE, por ser las nuevas betalactamasas que producen con más frecuencia las enterobacterias, y porque son responsables de una gran cantidad de infecciones nosocomiales. Se describirán los conceptos básicos y la clasificación de las betalactamasas, para después abordar la problemática causada por las BLEE en los hospitales, su detección en el laboratorio y la discusión de cómo controlar y

tratar los síndromes infecciosos causados por bacterias productoras de BLEE.

Las infecciones por bacterias que producen BLEE, como las generadas por otras bacterias resistentes a través de otros mecanismos, son un problema mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, así como la estancia hospitalaria y los costos globales; igualmente nos obligan a manejar terapéuticas más tóxicas, costosas y de amplio espectro antibacteriano.

CLASIFICACIÓN

Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, carbapenémicos, mobactámicos y aun inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico.

Estas enzimas son una de las principales causas de resistencia bacteriana para los antibióticos betalactámicos. Existen más de 190 proteínas bacterianas con la habilidad de interactuar con una variedad de moléculas que contienen un anillo betalactámico.¹ La gran diversidad de betalactamasas existentes provocó la necesidad de un sistema de clasificación que orientara a los investigadores, microbiólogos y clínicos a reconocer, diagnosticar y tratar las infecciones provocadas por éstas. Los métodos de clasificación comenzaron cuando aparecieron, luego de las penicilinas, las cefalosporinas.² Entre algunas clasificaciones está la de Richmond y Sykes, la cual incluye todas las betalactamasas de bacterias gramnegativas clasificándolas en cinco grupos principales;³ en 1976 se añade su diferenciación a través del llamado punto isoelectrico;⁴ después se publica la clasificación de Mitsuhashi & Inove, donde aparecen nuevas categorías, como la de betalactamasas que hidrolizan cefuroxima.⁵ Existen también clasificaciones relacionadas con la estructura molecular de las betalactamasas.⁶⁻⁹

La clasificación actual se basa en las llamadas características funcionales de las betalactamasas (cuadro 1). Esta categorización es una modificación de las clasificaciones de Bush de 1988-1989.^{1,10-12} El grupo 1 incluye todas las betalactamasas que hidrolizan a las cefalosporinas y que no son inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2 reúne las betalactamasas que hidrolizan a la penicilina y son inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2b comprende las betalactamasas de amplio espectro que son inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2be conjunta a todas las BLEE

Cuadro 1. Clasificación funcional de β -lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros¹

Grupo	Tipo de enzima	Inhibición con ácido clavulánico	Clase molecular	Núm. enzimas
1	Cefalosporinasa	No	C	53
2a	Penicilinasas	Sí	A	20
2b	Espectro reducido	Sí	A	16
2be	Amplio espectro	Sí	A	38
2br	Resistente a inhibidores	±	A	9
2c	Carbenicilinasas	Sí	A	15
2d	Cloxacilinasas	±	D	18
2e	Cefalosporinasas	Sí	A	19
2f	No metalo- β -lactamasas carbapenemasas	Sí	A	3
3	Metallo- β -lactamasas carbapenemasas	No	B	15
4	Penicilinasas	No	?	7

que son inhibidas por el ácido clavulánico, en esta categoría se encuentran la mayor parte de las BLEE tipo TEM (3 a la 26) y las BLEE tipo SHV (2 a la 6); el grupo 2br incluye a las betalactamasas de espectro aumentado que no son inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2c a las que hidrolizan la carbenicilina y son inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2d a las que hidrolizan la cloxacilina; el grupo 2e a las cefalosporinasas inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2f a las carbapenemasas no metalo-betalactamasas; el grupo 3 reúne a las metallo-betalactamasas que hidrolizan las carbapenemasas; y finalmente el grupo 4, en donde están todas las penicilinasas no inhibidas por el ácido clavulánico.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA PRODUCCIÓN DE BETALACTAMASAS POR BACTERIAS

Es importante recordar que antes de que la penicilina se usara en la práctica clínica, ya había pruebas de la producción de una betalactamasa por bacterias. El reporte clásico de Abraham¹³ describe la enzima (betalactamasa) bacteriana producida por una *E. coli* y su capacidad para inactivar la penicilina. Asimismo, en 1942-1944 se describió por primera vez la resistencia de *S. aureus* en pacientes que recibieron penicilina,¹⁴ así como la producción de penicilinasas por *S. aureus* en cepas que provenían de pacientes que no

habían recibido penicilina previamente.¹⁵ La evolución de este tipo de betalactamasas ocurrió rápidamente. Para 1946, 14% de los *S. aureus* eran penicilinoresistentes, 38% en 1947 y 59% en 1948.¹⁶ Ya en 1953 el porcentaje de *S. aureus* penicilinoresistentes llegó a ser de 80% en portadores sanos y 33% entre el personal de salud. Su mecanismo de disseminación fue clonal, con genes que producían una betalactamasa inducible tipo A secretada extracelularmente en grandes cantidades. En ausencia de nuevos antibióticos, en ese tiempo se desarrolló una metodología para vigilar y prevenir infecciones nosocomiales, con lo que se controló parcialmente el problema.

La introducción de la ampicilina y la primera generación de cefalosporinas en 1960, medicamentos activos contra bacterias gramnegativas, provocó en bacterias como *S. aureus* la producción de nuevas betalactamasas. En 1963,¹⁷ en una *E. coli* aislada de la orina de una niña griega en Atenas fue identificado un nuevo tipo de betalactamasa denominada TEM-1, por las tres primeras letras del nombre de la niña (Temoniera).

Esta betalactamasa fue diseminándose mundialmente a través de plásmidos denominados transposones que afectaron a muchas especies bacterianas, incluyendo aquellas con resistencia intrínseca a los betalactámicos por medio de la producción de betalactamasas cromosómicas del grupo 1.¹⁸ Más de 30 tipos de betalactamasas mediadas por plásmidos se extendieron entre enterobacterias y *Pseudomonas* hospitalarias a partir de 1965. Las betalactamasas mediadas por plásmidos producen resistencia total a penicilinas y moderada a cefalosporinas de primera generación. Durante la década de 1970 las infecciones nosocomiales por *S. aureus* disminuyeron y las infecciones producidas por bacilos gramnegativos se incrementaron.

A partir de 1978, con la introducción de nuevas cefalosporinas, como cefoxitina, cefotaxima (1981), ceftriaxona (1984), ceftazidima (1985), y combinaciones de amoxicilina-clavulanato (1984), ticarcilina-clavulanato (1985), ampicilina-sulbactam (1986) e imipenem-cilastatina (1985), aparecieron nuevas betalactamasas producidas por bacterias nosocomiales. El primer problema se inició con la sobreproducción de betalactamasas cromosómicas específicas para una especie, clase A, por *K. oxytoca* en 1978, el mismo año en que comenzó el uso clínico de la cefoxitina.¹⁹ Las características de esta bacteria fueron resistencia a cefuroxima, ceftriaxona y aztreonam, así como sensibilidad a cefoxitina y ceftazidima.

En 1979 se inician los problemas clínicos causados por betalactamasas cromosómicas clase C producidas por *E. cloacae*.²⁰⁻²⁵ La producción de esta betalactamasa es inducida por antibióticos como cefoxitina. Estas betalactamasas producen resistencia clínica importante a cefamicinas, oxymino-betalactámicos, mobactámicos, ácido clavulánico, sulbactam y tienen sensibilidad sólo a carbapenémicos por hidrólisis lenta de estos compuestos y su rápida penetración en el espacio periplásmico. Como era de esperarse, las infecciones nosocomiales por *E. cloacae* se incrementaron a partir de esa fecha.

El año de 1983 marca el inicio de la aparición de las BLEE; es cuando ocurren mutaciones en la estructura genética de los genes responsables de la producción de betalactamasas mediadas por los plásmidos TEM, SHV y OXA. El problema comienza con una *K. pneumoniae* productora de una betalactamasa mutante denominada SHV-2 con resistencia a la cefotaxima.²⁶ La problemática de las betalactamasas mutantes de tipo TEM se inició entre 1985 y 1986 en Francia.^{27,28} La mutación es similar a la ocurrida en betalactamasas tipo SHV, con sustitución de serina por glicina en la posición 238. La resistencia alta a la cefotaxima provocada por una mutación única sugiere que el uso indiscriminado de cefotaxima provocó la presión selectiva necesaria para su surgimiento. Las betalactamasas mutantes de la enzima TEM son las responsables de una gran cantidad de brotes nosocomiales en Estados Unidos, con resistencia importante a la ceftazidima.²⁹⁻³¹ Las betalactamasas mutantes de TEM y SHV son susceptibles a los inhibidores de betalactamasas como clavulanato, sulbactam, tazobactam y cefamicinas. Sin embargo, puede existir resistencia a estos compuestos cuando hay hiperproducción de betalactamasa.

Un año previo a la aparición de las BLEE surgen las betalactamasas (carbapenemasas), que pueden hidrolizar imipenem. El reporte original proviene de Londres, en donde se encontró una *S. marcescens* productora de esta nueva betalactamasa clase A.³² Estas carbapenemasas no se han extendido a todo el mundo, como las BLEE.³³ Para 1988 aparecen *K. pneumoniae* capaces de producir betalactamasas clase C, que provocan resistencia a cefoxitina, ceftibuten y combinaciones con inhibidores de betalactamasas, así como a oxymino-betalactámicos.³⁴ En ese mismo año se descubren los plásmidos que determinan la producción de metalo-betalactamasas, que hidrolizan los carbapenémicos.³⁵ Finalmente, en 1991 aparecen los mutantes de TEM con afinidad disminuida al clavulanato y sulbactam en *E. coli*.

Como es evidente, la evolución histórica de las betalactamasas está íntimamente ligada al uso clínico de los antibióticos betalactámicos. La presión selectiva de betalactamasas (ácido clavulánico), desde el año en que empezó el uso clínico de la penicilina hasta la década de 1990, ha provocado la aparición de diferentes tipos de betalactamasas, así como de diversas mutaciones de las betalactamasas originales en bacterias responsables de infecciones nosocomiales graves.

EPIDEMIOLOGÍA

La primera bacteria productora de BLEE fue aislada en 1983 en un hospital universitario de Frankfurt, Alemania.²⁶ En el reporte original se describieron tres *K. pneumoniae* y una *S. marcescens* productoras de una BLEE transmitida por plásmidos, que confería resistencia a cefotaxima, cefoxitina, cefamandol y cefuroxima. En un reporte posterior se confirmó, en una de las *klebsiellas* aisladas en 1983 (*K. ozaenae*), una BLEE determinada por un plásmido denominado pBP60 con un punto isoeléctrico de 7.6 muy similar a la BLEE denominada SHV-1. Un análisis genético posterior demostró que esta BLEE tenía algunas diferencias con SHV-1 y, por lo tanto, fue denominada SHV-2, como una mutante de SHV-1.³⁶ En los siguientes cinco años las bacterias productoras de BLEE fueron reportadas en Francia,^{27,28,37-42} Alemania⁴³ e Inglaterra.^{41,44} Durante esos cinco años de descubrimiento de nuevas BLEE se reconocieron más de 30 plásmidos responsables de su transmisión con predominio de BLEE tipo TEM-1 o SHV-1.^{45,46} Estos dos tipos de BLEE son capaces de hidrolizar ampicilina, carbenicilina, oxacilina, cefalotina y tienen algo de actividad contra cefotaxima, ceftazidima y aztreonam.

Las bacterias productoras de BLEE provienen regularmente de aislamientos hospitalarios de sangre, orina, heridas o esputo; ocurren principalmente en unidades de cuidados intensivos y con menor incidencia en el resto de las salas de un hospital. Las bacterias productoras de BLEE son principalmente *K. pneumoniae* y *E. coli*, pero *K. oxytoca*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *E. cloacae* y *E. aerogenes* pueden producir las también.⁴⁶ Algunas bacterias pueden generar más de una BLEE.

La mayor parte de las BLEE son derivadas de tres tipos principales de enzimas: TEM, SHV y OXA.^{47,48} Dentro de la familia de las BLEE tipo TEM se han descrito más de 36 derivados, 10 tipo SHV, 5 tipo OXA y una cantidad menor de BLEE de familia no conocida

por el momento.⁴⁸ Las BLEE encontradas con más frecuencia son las tipo SHV 4 y 5.⁴⁹ En la actualidad es difícil definir la prevalencia de bacterias productoras de BLEE, ya que cada día se modifica la metodología en el laboratorio, en especial los puntos de corte, para distinguir mejor las bacterias productoras de BLEE. En Francia más de 14% de las *K. pneumoniae* son resistentes a cefotaxima,⁵⁰ y en algunos hospitales 51% de las *K. pneumoniae* producen una BLEE. En Estados Unidos existe más de 5% de resistencia a la ceftazidima, y en algunos hospitales se da incluso más de 60%.^{51,52}

Resistencia agregada

Las bacterias que producen BLEE, además de ser resistentes a los antibióticos betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de tercera generación, pueden oponer resistencia a otros antibióticos no betalactámicos, como los aminoglucósidos. Este fenómeno se explica por los mecanismos de diseminación que tienen los genes de resistencia.⁵³ El genoma bacteriano consiste de DNA cromosómico, en donde reside la información genética general responsable de las características celulares, las vías metabólicas y la reparación celular. En este genoma también se encuentran pequeños elementos circulares de DNA conocidos como plásmidos, en donde se codifica para otras actividades bacterianas suplementarias como factores de virulencia, de resistencia y genes para la movilización y transmisión de los plásmidos. La mayor parte de los genes de resistencia son mediados por plásmidos, pero éstos pueden combinarse con otros elementos del cromosoma bacteriano. La transferencia de material genético de un plásmido a un cromosoma puede ocurrir por un episodio de recombinación/transformación (incorporación directa de DNA libre por células bacterianas), aunque el proceso se facilita por pequeños elementos móviles de DNA que pueden insertarse y removerse del cromosoma o de un plásmido, conocidos como transposones. La mayor parte de los genes de resistencia, como los plásmidos que transmiten resistencia a los betalactámicos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos se organizan dentro de un transposón. Los transposones tienen además un espectro de diseminación más amplio que los plásmidos.

Un mismo transposón de la información genética responsable de la producción de BLEE y de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos, por ejemplo, tiene como consecuencia la aparición de bacterias multirresistentes, como una *K. pneumoniae* que es simultáneamente resistente a ceftazidima y a otras

cefalosporinas de tercera generación, así como a amikacina y otros aminoglucósidos.

Los genes de resistencia pueden transmitirse de manera vertical en una familia (clonal), así como por conjugación aun entre especies.⁵⁴

Una variante de un plásmido es un integrón, éste es un elemento móvil de DNA que tiene una estructura específica con dos segmentos conservados en los flancos de una región central en donde se insertan "cassettes" que codifican para resistencia. Los "cassettes" son estructuras no homólogas de genes de multirresistencia.

En el ciclo de adquisición de resistencia bacteriana, los antibióticos ejercen presión selectiva creando un reservorio de genes de resistencia, donde están presentes cepas productoras de antibióticos, cepas resistentes a antibióticos y DNA con codificación de resistencia. De este reservorio las bacterias pueden incorporar DNA con codificación de resistencia. Entonces, los genes de resistencia están ahora presentes en el citoplasma bacteriano en donde pueden formar "cassettes" de multirresistencia, o los plásmidos pueden tener incorporación a través de replicadores de estos genes de resistencia y por medio de plásmidos y transposones continúa la diseminación de los genes de resistencia por transferencia intra e interespecífica.⁵⁵

BLEE PRODUCIDAS POR PATÓGENOS NOSOCOMIALES COMUNES

Klebsiella pneumoniae es un patógeno importante en un número creciente de hospitales en México; puede producir diferentes betalactamasas del grupo 1, como las llamadas FOX-1, LAT-1, MIR-1 y MOX-1, que inactivan a las cefalosporinas de tercera generación y no son inhibidas por el ácido clavulánico y la cefalotina. Esta bacteria puede producir también betalactamasas del grupo 2a, como LEN-1, que hidroliza la penicilina y la ampicilina, y betalactamasas del grupo 2b, como TLE-2, que hidroliza la penicilina, la ampicilina y la carbenicilina. De importancia clínica principal, *K. pneumoniae* puede producir una cantidad de BLEE betalactamasas incluidas en el grupo 2be de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros, como: TEM-3, TEM-5 (CAZ-1), TEM-8 (CAZ-2), TEM-9, TEM-10 (MGH-1), TEM-11 (CAZ-10), TEM-12 (YOU-2, CAZ-3), TEM-16 (CAZ-7) TEM-20-21 y TEM-24 (CAZ-6). Asimismo, *K. pneumoniae* puede producir BLEE tipo SHV como SHV-2, SHV-3, SHV-4 (CAZ-5) y SHV-5 (CAZ-4). Dentro de otros grupos, *K. pneumoniae* puede producir betalactamasas del grupo 2d, como OXA-3 y OXA-9, que hidrolizan activamente la oxacilina.

E. coli es un patógeno responsable frecuentemente de infecciones nosocomiales y, al igual que *K. pneumoniae*, puede producir una gran variedad de betalactamasas como las tipo Amp, del grupo 1, SHV-1, del grupo 2b, BLEE del grupo 2be, como TEM-5, TEM-6, TEM-12 (YOU-2, CAZ-3), MEN-1 y CTX-ase-M-1. *E. coli* es el microorganismo que produce la mayor cantidad de betalactamasas del grupo 2br, como TEM 30 a la 36 y TRC-1. También puede producir betalactamasas del grupo 2d, como OXA-4 y OXA-7, del grupo 2e, como FEC-1, y SAR-4 del grupo 4.

Otras bacterias importantes que producen BLEE e infecciones nosocomiales son *K. oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* y *P. pseudomallei*. Menos frecuentes, pero relevantes para algunas unidades de cuidados intensivos, son las betalactamasas del grupo 2f, que son capaces de hidrolizar carbapenémicos, como las producidas por *E. cloacae* (IMI-1 y NMC-A), las producidas por *Serratia marcescens* (Sme-1) y las betalactamasas del grupo 2b (betalactamasas de espectro amplio) producidas por *E. cloacae* (OHIO-1) y *S. marcescens* (OHIO-1). El resto de las enterobacterias y *P. aeruginosa* producen frecuentemente betalactamasas del grupo 1, aquellas que hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación.¹

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN Y COLONIZACIÓN CON BLEE

Los factores de riesgo para adquirir una infección debida a una bacteria productora de una BLEE son similares a los relacionados con la adquisición de otras infecciones nosocomiales (cuadro 2). La duración de la hospitalización (en una sala o en una unidad de cuidados intensivos) es un factor de riesgo principal, ya que esta permanencia prolongada se relaciona con una enfermedad de base severa, más procedimientos invasivos y mayor tiempo con antibióticos.

En una unidad de cuidados intensivos, en donde la incidencia de infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE es endémica, se estudiaron los factores de riesgo a través de cultivos semanales de diversos sitios en todos los pacientes.⁵⁶ La adquisición de una bacteria productora de BLEE se incrementó durante la estancia hospitalaria de 4.2% en la primera semana a 24% en la cuarta semana. Los factores de riesgo independientes incluyeron cateterización urinaria y arterial. Los pacientes adquirieron una bacteria productora de BLEE primero en el tracto digestivo (58

Cuadro 2. Factores de riesgo para infección o colonización con una bacteria productora de BLEE

- Duración de la hospitalización.
- Tiempo de permanencia en una unidad de cuidados intensivos.
- Gravedad de la enfermedad de base.
- Administración de antibióticos.
- Administración de cefalosporinas de tercera generación.
- Tratamiento con ceftazidima o aztreonam.
- Procedimientos invasivos: catéter arterial, venoso, urinario, intubación traqueal con respiración asistida.
- Gastrostomía o yeyunostomía.
- Bajo peso al nacer.
- Colonización intestinal.
- Residir en un asilo de ancianos.

de 62 pacientes), 22 pacientes tuvieron infecciones con colonización rectal, y en 18 de los 22 infectados las bacterias responsables pertenecían a la misma familia.

En un estudio de bacteremias provocadas por *K. pneumoniae* y *E. coli* resistentes a ceftazidima se encontró que éstas afectaban más frecuentemente a pacientes ancianos, debilitados por diversas enfermedades de base internados en asilos o con catéter venoso central de permanencia prolongada.⁵⁷ La terapia antimicrobiana adecuada temprana (≤ 3 días) disminuyó la mortalidad en los pacientes bacterémicos. Otros factores de riesgo relacionados con la bacteremia por *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE, fue la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (OR 2.24), tener un catéter urinario (OR 21.67), un tubo de gastrostomía/yeyunostomía (OR 24.71), un catéter venoso central (OR 12.27), recibir antibióticos previos como ceftazidima o aztreonam (OR 7.19) y tener infección urinaria activa con la bacteria aislada de la sangre (OR 2.37).

El estado de portador rectal/tubo digestivo de una *K. pneumoniae* productora de BLEE es un factor de riesgo importante para infección por la misma bacteria. En una unidad de cuidados intensivos de Barcelona, España, la colonización previa rectal (OR 3.4) fue un factor independiente relacionado con la infección con una *K. pneumoniae* productora de BLEE.⁵⁸ Otros factores de riesgo incluyen cirugía abdominal de emergencia y bajo peso al nacer (cuadros 3 y 4).^{56,57,59-65}

INFECCIONES POR BACTERIAS QUE PRODUCEN BLEE

Además de los factores de riesgo antes mencionados, las infecciones por bacterias pueden generar BLEE en

Cuadro 3. β -lactamasas de espectro extendido.
Factores de riesgo para colonización o infección

Referencia	Factor de riesgo
(59)	Catéter venoso central. Cirugía abdominal de urgencia. Estancia prolongada en UCI. Cateterización urinaria. Asistencia ventilatoria.
(60)	Estancia prolongada en UCI. Administración de antibióticos.
(61)	Peso bajo al nacer.
(62)	Estancia prolongada en UCI. Administración de ceftazidima o aztreonam.
(63)	Ventilación mecánica. Uso de cefalosporinas de tercera generación.

pacientes previamente asintomáticos, como en el caso reportado por Smith de un paciente masculino de 44 años de edad que, previamente asintomático, luego de sufrir múltiples traumatismos que incluyeron fracturas de mandíbula, de pared de senos y reparación quirúrgica, recibió tratamiento con penicilina y clindamicina profiláctica y resultó con una meningitis por bacilos gramnegativos, por lo cual se inició tratamiento con amikacina y ceftazidima.⁶⁶ A pesar de la mejoría inicial y después de aislar *K. pneumoniae* del LCR resistente

a ceftazidima, se decidió continuar con estos medicamentos hasta que ocurrió un nuevo deterioro clínico con LCR de nueva cuenta positivo para la misma *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima. El tratamiento se cambió a cefotaxima y amikacina con recuperación completa.

Comentarios

Este caso ilustra, en primer lugar, que las infecciones con bacterias que producen BLEE pueden ocurrir en pacientes sin enfermedad de base, hospitalización previa o antecedentes de antibioticoterapia previa con ceftazidima. En segundo lugar presenta una infección nosocomial por bacilos gramnegativos que ocurre después de cualquier tipo de antibioticoterapia, aun con tratamiento dirigido sólo a grampositivos y anaerobios (clindamicina y penicilina); debe considerarse que la infección es producida por una bacteria multiresistente hasta demostrar lo contrario. En este paciente la bacteria aislada es la que se relaciona con más frecuencia a la producción de BLEE, pero a pesar de la resistencia a la ceftazidima *in vitro* se decidió continuar con una cefalosporina. Las pistas clínicas importantes son: primero, el aislamiento de una *K. pneumoniae* en una infección nosocomial posquirúrgica; segundo, la aparente mejoría inicial del cuadro de meningitis; tercero, la recaída rápida a pesar de la antibioticoterapia; y cuarto, que las infecciones por bacterias por BLEE pueden ocurrir de manera esporádica y diseminarse.

BROTES

En algunos hospitales de Europa y Estados Unidos, así como de varios países desarrollados y en desarrollo, el uso masivo y sin restricciones de los nuevos antibióticos provocó la presión selectiva que promueve la aparición de resistencia de bacterias que producen infecciones nosocomiales.⁶⁷ La expansión inusitada del uso de las cefalosporinas de tercera generación (oxymino-beta-lactámicos), como la ceftazidima y la cefotaxima, fue un factor importante para la aparición en 1983 de bacterias que producían BLEE, enzimas que se transmiten a través de plásmidos.^{67,68} Los aislamientos esporádicos de bacterias productoras de BLEE, la falta de conocimientos sobre estas enzimas, sus mecanismos de diseminación y cómo reconocerlas en el laboratorio provocó que en muchos hospitales estas bacterias se aislaran repetidamente de manera endémica por periodos, en ocasiones, de años antes de que apareciera un brote o se reconociera la magnitud del problema. La

Cuadro 4. β -lactamasas de espectro extendido.
Factores de riesgo para colonización o infección

Referencia	Factor de riesgo
(58)	Cateterización arterial. Nutrición parenteral. Cateterización urinaria. Ventilación mecánica. Terapia antimicrobiana.
(56)	Estancia prolongada en UCI. Cateterización urinaria. Cateterización arterial.
(57)	Apache II alto. Cateterización urinaria. Colocación de tubo para gastrostomía o yeyunostomía. Catéter venoso central. Uso de antibióticos.
(65)	Intubación.

mayor parte de los brotes nosocomiales de infección con bacterias productoras de BLEE ocurrieron primero en Europa, probablemente debido a que ahí inició el uso masivo de las cefalosporinas de tercera generación. Los primeros tres brotes importantes que ocurrieron en Estados Unidos fueron causados por cepas de *Klebsiella* que producían una BLEE tipo TEM-10 o TEM-26.^{29,31,69} De estos brotes se aprendió que el uso de la ceftazidima es un factor de presión para la aparición de estas bacterias, que el problema puede pasar inadvertido durante meses y, finalmente, que la restricción de la ceftazidima y la implantación de medidas de aislamiento siempre ayudan a controlar los brotes.

Los brotes de infección nosocomial reportados en la literatura (cuadros 5 y 6)^{29,31,69-77} ilustran la gran variabilidad de su presentación. En algunos brotes la bacteria provoca primero algunos casos esporádicos, se vuelve endémica y entonces produce un brote. En otros ocurre un brote sin aislamientos previos, y al ser controlado termina definitivamente el problema. Y en otros más, al ser controlado el brote la bacteria continúa aislándose y diseminándose.

Durante 1986, 62 cepas de *K. pneumoniae* resistentes a las cefalosporinas de tercera generación fueron aisladas de 395 pacientes (15.7%); 40% de los aislamientos se recuperaron de la orina. Este brote afectó en secuencia tres unidades de cuidados intensivos y cuatro salas de un hospital en Francia.²⁷ La BLEE responsable tenía un punto isoelectrico de 6.3 y la resistencia fue transferida a una *E. coli*. Éste parece ser el primer brote reportado en el mundo de una *K. pneumoniae* productora de una BLEE, aunque algunas cepas de esta bacteria aisladas previamente en Europa ya se habían reconocido como productoras de BLEE.²⁶ En ese hospital se inició el uso de las cefalosporinas de tercera generación en 1978 y la cefotaxima fue el antibiótico más usado para infecciones graves o nosocomiales desde 1980.²⁷ En este brote el reservorio principal de *K. pneumoniae* productora de BLEE fue la orina, infectada y relacionada con un catéter urinario. Una cantidad importante de pacientes tenían colonización del aparato digestivo. La transmisión de paciente a paciente ocurrió a través de las manos del personal médico. El brote fue controlado con medidas de aislamiento, guantes durante el manejo de la orina infectada y lavado cuidadoso de las manos.

En el continente americano, la aparición de bacterias productoras de BLEE fue demostrada por primera vez en febrero de 1988.⁷⁸ Las bacterias productoras

Cuadro 5. Brotes por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido

Referencia	Enzima	Núm. de pacientes	Hallazgos principales
(70)	TEM-3 TEM-24 TEM-8 TEM-5	10	Antecedentes de antibioticoterapia dos semanas previas.
(97)	TEM-26 TEM-12	29	En un asilo de ancianos.
(31)	TEM-26	13	Pacientes pediátricos en profilaxis para neutropenia y fiebre.
(71)	SHV-2	43	Diseminación en un hospital pediátrico.
(69)	TEM-10 TEM-26	155	Uso de ceftazidima.

de BLEE fueron *E. coli* y *K. pneumoniae* que se aislaron de un cultivo de una herida en la pared abdominal de un paciente tratado con ceftazidima previamente internado en un hospital de la ciudad de Boston, Massachusetts. Las bacterias fueron resistentes a ceftazidima y aztreonam, pero susceptibles a cefazolina y cefoxitina. *In vitro* la resistencia a la ceftazidima se inhibía con sulbactam. La resistencia fue transferible y el punto isoelectrico de la BLEE fue de 5.55. En ese mismo reporte se menciona 15% de resistencia a la

Cuadro 6. Brotes por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido

Referencia	Enzima	Núm. de pacientes	Hallazgos principales
(72)	SHV-3 SHV-4	19	Relación genética en algunos aislamientos.
(73)	SHV-4	14	Diferentes hospitales en Francia.
(74)	SHV-5	63	Unidad de cuidados intensivos neonatales.
(75)	SHV-5	14	Pacientes pediátricos en diferentes áreas.
(76)	TEM-24	10	Diseminación del plásmido por transferencia de pacientes.
(77)	SHV-5	8	Contaminación del gel para ultrasonido.

cefotaxima en *K. pneumoniae* aisladas entre 1985 y 1986 en un hospital de Chile. Poco después de este primer reporte se describieron dos *K. pneumoniae* productoras de BLEE (TEM-10) aisladas de dos pacientes críticamente enfermos, previamente tratados con cefotaxima y con tratamientos prolongados con ceftazidima en la ciudad de Chicago.⁷⁹ En agosto de 1988 se describió una BLEE (TEM) en Texas, Estados Unidos, producida por *K. pneumoniae* aislada del LCR y de sangre de un paciente politraumatizado en donde existió fracaso terapéutico para la ceftazidima. La bacteria fue resistente a la ceftazidima, pero sensible a la cefotaxima, ceftriaxona y cefoperazona.⁶⁶ Finalmente, en 1990 se reportó una *E. coli* aislada en 1987 productora de una BLEE y con otros mecanismos de resistencia. Esta bacteria se aisló de la sangre de un paciente que recibió previamente ceftazidima durante ocho semanas.⁸⁰ El primer brote reportado en el continente americano ocurrió en la parte final de 1988 en un hospital para pacientes crónicos en la ciudad de Cambridge, Massachusetts.²⁹ En este brote se aislaron cepas de *K. pneumoniae* de 29 pacientes. Las bacterias producían dos BLEE tipo TEM, una denominada YOU-1 con un punto isoelectrico de 5.57 y una reconocida como YOU-2 con un punto isoelectrico de 5.2. Este brote se controló con restricción del uso de ceftazidima, pero a pesar de ésta y otras medidas, cepas resistentes a ceftazidima continuaron aislándose hasta siete meses después de iniciar las medidas de restricción de antibióticos. En este reporte se reconoce la importancia de la presión selectiva ejercida por el uso previo de ceftazidima para el desarrollo de bacterias resistentes en todos los pacientes.²⁹

Durante septiembre de 1988 y mayo de 1989 se recuperaron de 11 pacientes *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima, cefotaxima, aztreonam, cefoxitina y ceftibuten en un hospital de Rhode Island, Estados Unidos.³⁴ Las *K. pneumoniae* aisladas producían una BLEE similar a Amp C de *E. cloacae*.

Con el uso de ceftazidima para el tratamiento de las complicaciones infecciosas de los pacientes neutropénicos y con cáncer pueden aparecer también enterobacterias resistentes a esa cefalosporina.³¹ Doce *K. pneumoniae* y dos *E. coli* resistentes a ceftazidima se aislaron de pacientes pediátricos con cáncer durante el tratamiento empírico de fiebre y neutropenia. Las bacterias resistentes se aislaron de la sangre, la orina y las secreciones respiratorias. Las bacterias fueron resistentes, además de ceftazidima, a aztreonam y penicilinas, pero susceptibles a imipenem y cefamicinas. La BLEE

producida fue un nuevo tipo denominado TEM-26, derivado de TEM-1 y transmitido por un plásmido. La sustitución de la ceftazidima por amikacina, azlocilina y nafcilina ayudó a detener esta problemática.³¹

El manejo antimicrobiano agresivo de un patógeno bacteriano emergente puede ocasionar múltiples problemas, incluyendo la presión selectiva para que otros patógenos se conviertan en resistentes al antibiótico utilizado para el control de ese problema infeccioso emergente. Éste fue el caso de un brote de *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima que ocurrió en 1988 en un hospital de la ciudad de Nueva York, después de incrementar el uso de ceftazidima para tratar una serie de infecciones causadas por acinetobacter multirresistente.⁶⁹ En este brote se aislaron 432 *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima en un periodo de 19 meses. El porcentaje de *Klebsiellas* resistentes llegó a ser de 17.3% de todos los aislamientos que ocurrieron en ese hospital. Ciento cincuenta y cinco pacientes se encontraron colonizados o infectados con ese tipo de *Klebsiella* (70/1,000 pacientes hospitalizados). Las infecciones ocurrieron en 39% de los pacientes donde se aisló esta *Klebsiella* ceftazidimarresistentes. Las infecciones incluyeron 14 bacteremias y 17 infecciones pulmonares. Después de dos semanas de hospitalización, 70% de los pacientes estaban colonizados o infectados (37.2 días promedio de hospitalización). La edad promedio fue de 70 años y todos los pacientes tenían una enfermedad de base; 72% de los pacientes afectados recibieron previamente más de siete días de antibioticoterapia. Un promedio de 4.7 antibióticos fueron consumidos por pacientes antes del aislamiento de una *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima. Se documentó tratamiento previo con ceftazidima en 41% de los pacientes en donde se aisló una *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima. Las *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima tenían varios plásmidos y producían un mínimo de cinco betalactamasas. La betalactamasa responsable de la hidrólisis de ceftazidima tenía un punto isoelectrico de 5.6 y parecía ser una TEM-10 o TEM-26. La reducción en el uso de la ceftazidima y medidas de aislamiento (guantes y batas) disminuyeron la incidencia de colonización o infección.

DETECCIÓN EN EL LABORATORIO

Las enzimas (BLEE) producidas por algunas bacterias pueden en ocasiones no inducir una hidrólisis adecuada de antibióticos como la ceftazidima o la cefotaxima

in vitro. Este fenómeno produce grandes halos de inhibición alrededor del disco en la prueba de Kirby-Bauer o una concentración inhibitoria mínima interpretadas como bacterias susceptibles, cuando en realidad son bacterias productoras de BLEE que las convierten en resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. Estas pruebas falsas positivas impiden que la lectura sola de una prueba de susceptibilidad pueda identificar a todas las enterobacterias como *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Para superar este obstáculo se han diseñado una serie de pruebas que ayudan a seleccionar aquellas bacterias conocidas como probables productoras de BLEE.

Prueba de dos discos

Esta evaluación de difusión de discos impregnados con antibióticos busca la sinergia entre un disco con cefotaxima y otro con la combinación de amoxicilina (20 µg) y clavulanato (10 µg). Una bacteria probablemente productora de BLEE y, por lo tanto, resistente a la cefotaxima tendrá una disminución de por lo menos 6 mm alrededor de un disco con cefotaxima de aquella bacteria no productora de BLEE y totalmente sensible a la cefotaxima. La sinergia entre la cefotaxima y la combinación para detectar BLEE en una enterobacteria resistente a cefotaxima se realiza con un disco de la combinación y un disco de cefotaxima colocados a 30 mm entre sí (del centro de un disco al centro del otro). La extensión de la zona de inhibición alrededor del disco de cefotaxima hacia el disco de la combinación se interpreta como sinergia y como probable BLEE producida por la enterobacteria problema.⁸¹ Esta prueba pierde su sensibilidad cuando los discos no tienen una separación adecuada; tampoco detecta BLEE en cepas que al mismo tiempo producen cefalosporinas cromosómicas, por la dificultad del ácido clavulánico para inhibir todas las BLEE.^{82,83}

Prueba de tercera dimensión

Ésta es una modificación de la prueba de difusión en disco para determinar la susceptibilidad/resistencia a los antimicrobianos. En la evaluación de tercera dimensión se utiliza un paso adicional: se aplica un nuevo inóculo bacteriano a una hendidura circular en el agar a 3 mm de los discos con antimicrobianos cerca de la pared de la caja de Petri. Con esta prueba se determina simultáneamente la susceptibilidad a los antimicrobianos y la BLEE. Esta última se infiere al encontrar una distorsión de la zona de inhibición hacia la hendidura circular. La inactivación enzimática de un antibiótico

se detecta cuando al difundir a través de la hendidura la difusión del antibiótico se detiene y se pierde la zona de inhibición circular común. Sin embargo, esta metodología es muy laboriosa, lo que dificulta su aplicación rutinaria.⁸²

Prueba de sinergia con sulbactam

En esta prueba se añade a los discos con 30 µg de aztreonam, cefotaxima y ceftazidima, 20 µg de sulbactam. La prueba de sinergia con sulbactam identifica una bacteria BLEE positiva cuando el diámetro de la zona de inhibición alrededor de cualquiera de los tres discos con la combinación se incrementa por lo menos 5 mm.⁴⁹

Prueba E

Ésta es una variante de la prueba de difusión en disco. En el disco utilizado para la prueba de difusión la cantidad de antibiótico es fija y la zona de inhibición es circular alrededor del disco; en el caso de la prueba E, el antibiótico se impregna en una tira de plástico en donde hay diversas concentraciones en gradiente, y la zona de inhibición es elíptica y se cruza con la tira de plástico cuando se llega a la llamada concentración inhibitoria mínima. La tira de plástico utilizada para detectar BLEE tiene en uno de sus lados un gradiente estable de concentración de ceftazidima y en el otro un gradiente estable de concentración de ceftazidima y clavulanato. Cuando hay diferencia en la CIM obtenida por el lado de la tira con ceftazidima sola y el otro lado de la tira, se determina la BLEE producida por la bacteria problema.

Métodos comerciales disponibles

Prueba VITEK para detectar BLEE. Esta prueba de microdilución puede detectar BLEE de *E. coli* y *K. pneumoniae*. La prueba utiliza los antibióticos cefotaxima y ceftazidima solos en una concentración de 0.5 µg/ml y cada uno de los antibióticos en combinación con ácido clavulánico en una concentración de 0.4 µg/ml. Esta prueba detecta sólo las BLEE que son susceptibles al ácido clavulánico. La resistencia en los pozos de microdilución con ceftazidima y cefotaxima solas y la susceptibilidad en los pozos con la combinación indica una BLEE. La prueba tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98%.

Puntos de corte modificados

Con el propósito de conseguir más sensibilidad para la detección de bacterias productoras de BLEE utilizan-

Cuadro 7. Factores importantes antes de iniciar tratamiento antimicrobiano contra una bacteria productora de BLEE

Características de:

- Aislamientos previos de bacterias productoras de BLEE.
- Aislamientos previos de bacterias resistentes a ceftazidima, aztreonam, ceftazidima.

Uso de cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos:

- General.
- Sala/unidad.
- Individual.

do sólo los puntos de corte en la prueba de difusión de disco de Kirby-Bauer con ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y cefpodoxima, se decidió incrementar los puntos de corte para resistencia. Con esta modificación el punto de corte para resistencia de ≤ 14 mm para ceftazidima pasa a ≤ 22 mm, el de cefotaxima de ≤ 14 mm pasa a ≤ 27 mm, el de cefpodoxima de ≤ 17 mm a ≤ 22 mm y el de ceftriaxona de ≤ 13 mm a ≤ 25 mm. Utilizando estos puntos de corte modificados, el disco con cefpodoxima puede reconocer 98% de las bacterias productoras de BLEE, ceftazidima 91%, cefotaxima 80% y ceftriaxona 79%.⁸⁴

Punto isoelectrico

La determinación del punto isoelectrico (pI) es una variante del método de separación de proteínas por electroforesis. En este método las proteínas problema quedan como una línea franca en su pI y se obtiene un alto grado de resolución al inducir la concentración de proteínas durante su separación. Asimismo, pueden teñirse las enzimas cuando degradan cefalosporinas como sustrato. Este método está fuera del alcance de la mayor parte de los laboratorios de microbiología clínica, ya que la determinación del pI se efectúa en instituciones de investigación interesadas en conocer los distintos tipos de BLEE existentes.⁸⁵

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

Las bacterias que producen enzimas (BLEE) tipo SHV tienen una mutación en el gene *bla shv* con la sustitución de la glicina en la posición 238 por serina. Esta mutación crea un sitio de reconocimiento (G \times CCTAGC) para la endonucleasa *NheI*. La amplificación (PCR) de los genes *bla shv* seguida por la restricción con *NheI* produce sólo fragmentos de los genes que codifican para SHV-BLEE. Esta prueba no reconoce a las BLEE tipo TEM.⁸⁶

Sugerencias prácticas

Para los laboratorios de microbiología que no estén equipados para determinar el punto isoelectrico o para buscar genes de resistencia por PCR, se sugiere primero seleccionar las enterobacterias resistentes a la ceftazidima con los puntos de corte tradicionales (≤ 14 mm), después identificar las enterobacterias con resistencia a la prueba de Kirby-Bauer con puntos de corte modificados para un disco de cefpodoxima y otro de ceftazidima y, finalmente, reclasificarlas con el uso de una prueba como la de dos discos, sinergia con sulbactam o la prueba E.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS BÁSICOS

El manejo integral de los pacientes con bacterias productoras de BLEE no es únicamente con antibióticos. Se deben analizar otros factores, como su prevalencia dentro del hospital, el uso de antibióticos en general y cada sala/unidad hospitalaria, así como los factores de riesgo individuales antes de seleccionar un tratamiento antimicrobiano empírico, de reemplazo o definitivo (cuadro 7). La sensibilidad, el sitio de aislamiento previo, así como las fechas del aislamiento de una bacteria productora de BLEE o resistente a las cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, puede ayudar a seleccionar la terapéutica empírica antes de conocer la sensibilidad de la bacteria problema. Un ejemplo sería el aislamiento previo reciente, en la misma sala o unidad, de una bacteria resistente a la ceftazidima y a la amikacina. Lo más probable es que esta nueva infección sea por una bacteria productora de BLEE con resistencia compartida a aminoglucósidos, y que esta infección forme parte de un brote.

De la misma manera, conocer el uso masivo exclusivo de una cefalosporina de tercera generación o un monobactámico en un hospital o en una sala o unidad, o la terapéutica prolongada con estos antibióticos en un paciente previa al aislamiento de una *K. pneumoniae* o *E. coli* resistente a estos antibióticos, sugiere que la bacteria es productora de una BLEE.

Para una infección nosocomial debida a *K. pneumoniae* u otra enterobacteria productora de una BLEE con resistencia sólo a oximino-betalactámicos o compartida con aminoglucósidos, las opciones terapéuticas son pocas y existe controversia al respecto.⁶⁶ En el laboratorio las bacterias que producen BLEE tipo TEM o SHV resistentes a la ceftazidima y/o la cefotaxima son, por lo general, susceptibles a cefoxitina e imipenem. En la mayor parte de los casos el antibiótico de primera línea es imipenem o meropenem solos

o asociados con antibióticos como quinolonas, cuando la bacteria es sensible a estos últimos. El uso de imipenem o meropenem debe vigilarse cuidadosamente, ya que existen bacterias productoras de carbapenemasas que pueden coexistir con las bacterias productoras de una BLEE tipo TEM o SHV.

La administración de la combinación de un betalactámico con un inhibidor de las betalactamasas es otra posibilidad para el tratamiento de infecciones causadas por una enterobacteria productora de BLEE.^{48,65,87-92} La administración de esta combinación parece prevenir también la infección con una bacteria productora de BLEE. Las combinaciones de un betalactámico y un inhibidor de las betalactamasas son activas en modelos animales infectados con bacterias productoras de BLEE tipo TEM-3 y TEM-6.⁹³⁻⁹⁵ En un modelo animal de meningitis por *K. pneumoniae* productora de una BLEE TEM-3, la combinación de tazobactam y piperacilina aumentó la actividad bactericida, así como en un modelo animal de absceso intraabdominal con una BLEE TEM-6 producida por *K. pneumoniae*, la combinación de ampicilina y sulbactam fue tan efectiva como imipenem para erradicar la infección.^{93,94} Por otra parte, los grados de resistencia a combinaciones de inhibidores de las betalactamasas más betalactámico varían de manera importante en bacterias productoras de BLEE. Inicialmente se reportó que la producción simultánea de dos enzimas en *K. pneumoniae* y *E. coli* (TEM-1 y SHV-2 o TEM-1 y TEM-3) disminuía la eficacia de ampicilina sulbactam o ácido clavulánico,⁸¹ y posteriormente *E. coli* productora de SHV-7 (niveles altos de TEM-1 junto con una enzima tipo SHV) inactiva a estos compuestos.⁹⁶ Estos hallazgos fueron transportados al laboratorio y se encontró que la combinación de altas concentraciones de dos enzimas en *K. pneumoniae* TEM-6 y SHV-1 conferían resistencia a ceftazidima y a inhibidores de betalactamasa, respectivamente, lo cual demuestra que estos fármacos pueden tener fallas terapéuticas a menos que se administren en dosis altas.⁸⁸

De los inhibidores, el de mayor potencia es el tazobactam, ya que sulbactam es intrínsecamente resistente a SHV-1; sin embargo, ha sido demostrada la eficacia de la ampicilina sulbactam en *K. pneumoniae* productora de TEM-26.⁹⁷

El uso de las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima o cefpiroma), aunque puede tener actividad *in vitro*, ha demostrado fallas terapéuticas^{97,98} en modelos en ratas *in vivo*. En abscesos intraabdominales se

Cuadro 8. β -lactamasas de espectro extendido.

Prevención
<p>Recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocer periódicamente las tendencias de resistencia. • Restricción del uso de antibióticos. • Uso limitado de oxymino-betalactámicos. • Medidas de aislamiento (lavado de manos). • Medidas de resistencia bacteriana (sustancias corporales). • Evitar estancias intrahospitalarias prolongadas. • No realizar instrumentación innecesaria.

demonstró que al incrementar el inóculo de bacterias de 107 UFC/ml, la cefepima se inactivaba.⁸⁹ En otro estudio *in vitro* se demostró que este fármaco no inactivó 52% de las *Klebsiellas* productoras de BLEE.⁹⁹

CÓMO PREVENIR Y CÓMO CONTROLAR

Ante la carencia de un laboratorio de microbiología donde se puedan detectar de manera temprana las bacterias productoras de BLEE, la prevención de estas infecciones es imposible. Cuando el laboratorio detecte aislamientos esporádicos, las medidas de control epidemiológico deben aplicarse de inmediato (cuadro 8). El paciente debe ser aislado y todo el personal de salud encargado de su atención médica debe utilizar bata y guantes para su manejo. Es importante considerar todos los líquidos y excreciones como agentes infecciosos, en especial las heces, ya que la mayoría de los pacientes son portadores en el tubo digestivo antes, durante o después de la infección. El personal de salud debe tener cultivos periódicos de manos, nasofaringe y heces para impedir de forma temprana la diseminación a través de esta vía. El manejo preventivo de las infecciones por bacterias productoras de BLEE es similar al de los pacientes infectados o colonizados con otras bacterias multirresistentes: enterococos resistentes a vancomicina y *S. aureus* resistente a vancomicina.

Estos cuidados deben extenderse a la familia cercana del paciente, en especial aquellos que tienen familiares ancianos, inmunosuprimidos o con enfermedades de base graves. El paciente con este tipo de infección no puede ser dado de alta con estado de portador activo a un asilo, ya que éste puede iniciar brotes en ese ambiente propicio.¹⁰⁰

El control de los casos esporádicos puede ser relativamente sencillo con las medidas descritas. Pero controlar un brote o una epidemia en una institución

Cuadro 9. β -lactamasas de espectro extendido.

<i>Antibiótico</i>	<i>Tratamiento Actividad</i>
Inhibidores β -lactamasas	Fallas terapéuticas: enfermedades hiperproductoras de BLEE. Más de una betalactamasa piperazilina/tazobactam es superior.
Cefalosporinas de cuarta generación	Pueden mostrar actividad <i>in vitro</i> y falla terapéutica <i>in vivo</i> .
Carbapenémicos	Buena actividad contra BLEE. Riesgo de resistencia en <i>P. aeruginosa</i> y otros gramnegativos.

hospitalaria es más difícil.¹⁰¹ Para manejar un brote, además de las medidas utilizadas para los casos esporádicos, debe tenerse una sala especial para atender a estos pacientes, evitando con esto mayor diseminación a otras áreas del hospital. Los pacientes con factores de riesgo para adquirir una bacteria productora de BLEE (cuadro 8) deben ser vigilados para evitar la colonización y tratar de disminuir los procedimientos invasivos; también se debe modificar la antibioticoterapia en aquellos pacientes en que esto sea factible, eliminando de su uso antibióticos hidrolizados por la BLEE presente. Después de controlar un brote con estas medidas se puede intentar controlar brotes futuros a través de la restricción total del uso de antimicrobianos de la clase que hidroliza la BLEE presente.¹⁰¹ Esta estrategia sólo puede ser efectiva cuando no existan otras bacterias que puedan tomar ese nicho y tornarse resistentes al nuevo antibiótico. Un ejemplo es el aumento de 68.7% de *P. aeruginosa* contra imipenem cuando ese antibiótico sustituyó a ceftazidima, fenómeno que ocurrió a pesar de que durante el periodo de restricción de ceftazidima se consiguió 44% de reducción en los episodios de colonización o infección por *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima.¹⁰¹

Otro aspecto demostrado por los autores indicó que la *P. aeruginosa* resistente a imipenem, continuaba siendo sensible a muchos otros antibióticos, lo que era preferible a tener *K. pneumoniae* no sólo productora de BLEE sino multirresistente.

CONCLUSIONES

Las infecciones provocadas por bacterias que producen una BLEE forman parte de la pandemia de bacterias multirresistentes. Este tipo de infecciones en un hospital incrementa de manera importante los costos, el tiempo de estancia, la morbilidad y la mortalidad.

La producción de betalactamasas por bacterias es un mecanismo de resistencia muy común. La aparición de mutantes de las enzimas TEM SHV y OXA dio lugar a la aparición de las BLEE.

Las BLEE surgen, sobre todo, cuando existe la presión selectiva de ciertos antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación. Este fenómeno se inició primero en Europa (Alemania) en 1983 y continuó después en otros países europeos, en el continente americano y en el resto del mundo.

Las bacterias que producen una BLEE por lo general son multirresistentes, con resistencia compartida a aminoglucósidos.

Las *K. pneumoniae* y las *E. coli* son las enterobacterias que más frecuentemente producen BLEE.

La estancia hospitalaria prolongada (en una sala general o en una unidad de cuidados intensivos), el uso prolongado de antibióticos, el uso de cefalosporinas de tercera generación, los procedimientos invasivos y las enfermedades de base severas son factores de riesgo importantes.

Las bacterias que producen BLEE pueden ocasionar casos esporádicos, aunque su presentación más común ha sido la de brotes intrahospitalarios.

La detección en el laboratorio puede efectuarse con mucha sensibilidad cambiando los puntos de corte de las lecturas de un antibiograma por difusión (Kirby-Bauer) para los discos de cefalosporinas de tercera generación.

La prevención se inicia con el diagnóstico y en el laboratorio con la identificación de bacterias que producen BLEE; los pacientes infectados pueden tratarse con carbapenémicos o la combinación de un betalactámico con un inhibidor de betalactamasas (cuadro 9); el control de un brote y/o una epidemia comienza con técnicas de aislamiento absoluto para los pacientes y con el uso de barreras físicas para el personal de salud tratante.

REFERENCIAS

1. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlations with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.

2. Fleming PC, Goldner M, Glass DG. Observations on the nature, distribution and significance of cephalosporinase. *Lancet* 1963;1:1399-401.
3. Richmond MH, Sykes RB. The β -lactamases of Gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv Microb Physiol* 1973;9:31-88.
4. Sykes RB, Matthews M. The β -lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1976;2:115-57.
5. Mitsuhashi SI, Inoue M. Mechanisms of resistance to Beta-Lactam antibiotics. *Beta-Lactam antibiotics*. New York: Springer-Verlag, 1981:41-56.
6. Ambler RP. A standard numbering scheme for the Class A β -lactamases. *Biochem J* 1991;276:269-72.
7. Jaurin B, Grundstrom T. *ampC* Cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4897-901.
8. Huovinen P, Jacoby GA. Sequence of the PSE-1 β -lactamase gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2428-30.
9. Ouellette M, Bissonnette L, Roy PH. Precise insertion of antibiotic resistant determinants into Tn21-Like transposons: Nucleotide sequence of the OXA-1 β -lactamase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987;84:7378-82.
10. Bush K. β -lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:109-23.
11. Bush K. Classification of β -lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agent Chemother* 1989;33:264-70.
12. Bush K. Characterization of β -lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 1989;33:259-63.
13. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940;146:837.
14. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942;51:386-9.
15. Kirby WMM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin-resistant *staphylococci*. *Science* 1944;99:452-3.
16. Barber M, Whitehead JEM. Bacteriophage types in penicillin-resistant staphylococcal infection. *Br Med J* 1949;2:565-56.
17. Datta N, Ktomichalou P. Penicillinase resistance cotransference by infectious R-factors in enterobacteriaceae. *Nature* 1968;208:239-41.
18. Medeiros A. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997;24:S19.
19. Fournier B, Lu CY, LaGrange PH, Krishnamoorthy R, Philippon A. Point mutation in the *pribnow* box, the molecular basis of β -lactamase overproduction in *Klebsiella oxytoca*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1365-8.
20. Sanders CC, Sanders WEJ. Emergence of resistance to cefamandole: Possible role of cefoxitin-inducible Beta-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:792-7.
21. Sanders CC, Sanders WEJ. Type I β -lactamases of Gram-negative bacteria: Interaction with beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1986;154:792-800.
22. Vu H, Nikaido H. Role of β -lactam hydrolysis in the mechanism of resistance of a β -lactamase-constitutive *Enterobacter cloacae* strain to expanded-spectrum β -Lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:393-8.
23. Yang Y, Livermore DM. Chromosomal β -lactamase expression and resistance to β -lactam antibiotics in *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1385-91.
24. Raimondi A, Traverso A, Nikaido H. Imipenem and meropenem-resistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Proteus rettgeri* lack porins. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1174-80.
25. Bush K, Tanaka SK, Bonner DP, Sykes RB. Resistance caused by decreased penetration of β -lactam antibiotics into *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:555-60.
26. Knothe H, Shah P, Kromery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole, and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315-7.
27. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;ii:302-3.
28. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, Perroux R, Cluzel R. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: Identification of CTX-1 a novel β -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:323-34.
29. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jacoby GA. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2193-9.
30. Urban C, Meyer KS, Mariano N. Identification of TEM-26 β -lactamase responsible for a major outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:392.
31. Naumovski L, Quinn JP, Miyashiro D, Patel M, Bush K, Singer SB, Graves D, Palzkill T, Arvin AM. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum β -lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1991-6.
32. Yang YPW, Livermore DM. Biochemical characterization of a β -Lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:755-8.
33. Nass T, Vandel L, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P. Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, Sme-1 from *Serratia marcescens* S6. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1262-70.
34. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and o-methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2200-9.
35. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-51.
36. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:302-7.
37. Philippon A, Paul G, Vedel G, Nevot P. Resistance plasmidique

- aux cephalosporines de 3 generation. Presse Med 1987;17:1883-9.
38. Petit A, Sirot D, Chanal C, Sirot J, Labia R, Gerbaud G, Cluzel R. Novel plasmid-mediated β -lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* more resistant to ceftazidime than to other broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:626-30.
 39. Chanal CM, Sirot DL, Labia R, Petit A, Morand A, Sirot JL, Cluzel RA. Comparative study of a novel plasmid-mediated betalactamase, CAZ-2, and the CTX-1 enzymes conferring resistance to broad spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1660-5.
 40. Bure A, Legrand P, Arlet G, Jarlier V, Paul G, Philippon A. Dissemination in five french hospitals of *Klebsiella pneumoniae* serotype K25 harbouring a new transferable enzymatic resistance to third generation cephalosporins and aztreonam. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:780-2.
 41. Gutmann L, Kitzis MD, Klein B, Goldstein F, Nhieu VT, Carlet J, Williamson R. Plasmid-mediated β -Lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 1988;10:860-6.
 42. Labia R, Morand A, Tiwari K, Sirot J, Sirot D, Petit A. Interactions of new plasmid-mediated β -lactamases with third-generation cephalosporins. Rev Infect Dis 1988;10:885-91.
 43. Bauernfeind A, Hori G. Novel R-factor from β -lactamase of *Escherichia coli* conferring resistance to cephalosporins. Infection 1987;15:257-9.
 44. Spencer RC, Wheat PF, Winstanley TG, Cox DM, Pleasted SJ. Novel β -lactamase in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* conferring unusual resistance to β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1987;20:919-21.
 45. Roy C, Segura M, Tirado M, Reig R, Hermida M, Teruel D, Foz A. Frequency of plasmid-determined Beta-lactamases in 680 consecutively isolated strains of *Enterobacteriaceae*. Eur J Clin Microbiol 1985;4:146-7.
 46. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1131-6.
 47. Knox JR. Extended-spectrum and inhibitor-resistant TEM-type β -lactamase: Mutations, specificity and three-dimensional structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2593-601.
 48. Jacoby GA. Editorial response: Epidemiology of extended-spectrum β -lactamases. Clin Infect Dis 1998;27:81-83.
 49. Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. J Clin Microb 1996;34:908-11.
 50. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, et al. Resistance to cefotaxime and seven other β -lactams in members of the family *Enterobacteriaceae*: A 3-year survey in France. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1677-87.
 51. Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP. Ceftazidime resistant among selected nosocomial gram-negative bacteria in the United States. J Infect Dis 1994;170:1622-5.
 52. Monnet DL, Biddle JW, Edwards JR, et al. Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum β -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1986 to 1993. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:492-8.
 53. Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. Infect Dis Clin North Am 1995;9:497-530.
 54. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1447-51.
 55. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Science 1994;264:375-81.
 56. Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 1996;22:430-6.
 57. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al. Ceftazidime-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* bloodstream infection: A case-control and molecular epidemiologic investigation. J Infect Dis 1996;174:529-36.
 58. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:53-58.
 59. De Champs C, Rouby D, Sirot D, Beytout D, Gourgand JM. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. J Hosp Infect 1991;18:5-13.
 60. Hibberdd PL, Jacoby GA. Multiply drug resistant *Klebsiella pneumoniae* strains: Predictors of acquisition and mortality. [abstract C46] In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy. Washington D.C. American Society for Microbiology, 1994:87.
 61. Swanson H, Schulte EE, Venezia RA, Kacika MA. Risk factor assessment of neonates colonized or infected with an extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella oxytoca* in a neonatal intensive care unit. [abstract J26] In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy. Washington D.C. American Society for Microbiology, 1996:223.
 62. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S, Van Gottberg A, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Impact of extended spectrum beta-lactamase production in a study of 216 patients. [abstract J210] In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy. Washington D.C. American Society for Microbiology, 1997:328.
 63. Morfín OR, Bonilla C, Esparza AS, Heredia CJ, Atilano DG, Rodríguez CJ, et al. Risk factors from extended spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, and *E. coli*. [abstract L20] In: Program and abstracts of the 98th American Society for Microbiology 1998.
 64. Peña C, Pujol M, Ricart A, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. J Hospital Infection 1997;35:9-16.
 65. Piroth L, Aubé H, Doise JM, Martin VM. Spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are β -lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998;27:76-80.
 66. Smith EG, Tillman SB, Howell WA, Longfield NR, Jorgensen HJ. Failure of ceftazidime-amikacin therapy for bacteremia and meningitis due to *Klebsiella pneumoniae* producing an extended-spectrum β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother 1990;34-6:1290-3.
 67. Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum Beta-lactamases have arrived in North America. Ann Intern Med 1993;119:428-30.

68. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
69. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
70. De Champs C, Sauvart MP, Chanal C, *et al.* Prospective survey of colonization and infection caused by expanded spectrum- β -lactamases producing members of the family *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1989;27:2887-90.
71. Bingen EH, Desjardins P, Arlet G, *et al.* Molecular epidemiology of plasmid spread among extended broad-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a pediatric hospital. *J Clin Microb* 1993;31:179-84.
72. Nouvellon M, Pons JL, Sirot D, Combe ML, Lemeland JF. Clonal outbreaks of extended-spectrum β -lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* demonstrated by antibiotic susceptibility testing, β -lactamase typing, and multilocus enzyme electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2625-7.
73. Arlet G, Rouveau M, Casin I, Bouvet PJM, Lagrange PH, Philippon A. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* strains that produce SHV-4 β -lactamase and which were isolated in 14 french hospitals. *J Clin Microbiol* 1994;32:2553-8.
74. Venezia RA, Scarano FJ, Preston KE, Steele LM, Root TP, Limberger R, *et al.* Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum β -lactamase in *Enterobacteriaceae* isolated from infants in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995;21:915-23.
75. French GL, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad spectrum cephalosporins and β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 β -lactamase. *J Clin Microbiol* 1996;34:358-63.
76. Neuwrith C, Siebor E, López J, Pechinot A, Karzmiarczyk A. Outbreak of TEM-24 producing *Enterobacter aerogenes* in an intensive care unit and dissemination of the extended-spectrum β -lactamase to other members of the family of the *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 1996;34:76-79.
77. Gaillot O, Maruejous C, Abachin E, Lecuru F, Arlet G, Simonet M, Berche P. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum β -lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *J Clin Microbiol* 1998;36:1357-60.
78. Jacoby GA, Medeiros AA, O'Brien TF, Pinto ME, Jiang H. Broad-spectrum, transmissible β -lactamases. *N Engl J Med* 1988;319:723.
79. Quinn JP, Miyashiro D, Sahm D, Flamm R, Bush K. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1451-6.
80. Weber DA, Sanders CC, Bakken JS, Quinn JP. A novel chromosomal TEM derivative and alterations in outer membrane proteins together mediate selective ceftazidime resistance in *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1990;162:460-5.
81. Jarlier V, Niclas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: Hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
82. Thomson SK, Sanders CC. Detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*. Comparison of the Double-Disk and Three-Dimensional Test. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1877-82.
83. Bush K. Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:361-4.
84. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-9.
85. Matthew M, Harris AM, Marshall MJ, Ross GW. The use of analytical isoelectric focusing for detection and identification of β -lactamases. *J Gen Microbiol* 1975;88:169-78.
86. Nüesch-Inderbinen MT, Hächler H, Kayser FH. Detection of extended-spectrum SHV β -lactamases in clinical isolates by a precise molecular genetic method and comparison with the E test ESBL. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1996;15:398-402.
87. Sanders CC. β -lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992;14:1089-99.
88. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118.
89. Thauvin EC, Marie FT, Moellering RC, Eliopoulos GM. Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intra-abdominal abscesses due to an extended-spectrum β -lactamase-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1053-7.
90. Fantin B, Pangon B, Potel G, *et al.* Activity of sulbactam in combination with ceftriaxone *in vitro* and in experimental endocarditis caused by *Escherichia coli* producing SHV-2-like β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:581-6.
91. Caron F, Gutmann L, Bure A, *et al.* Ceftriaxone-sulbactam combination in rabbit endocarditis caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-broad-spectrum TEM-3 β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2070-4.
92. Fournier JL, Ramisse F, Jacolot AC, *et al.* Assessment of two penicillins plus β -lactamase inhibitors *versus* cefotaxime in treatment of murine *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:325-30.
93. Rice LB, Carias LL, Bonomo RA. Molecular genetics of resistance to both ceftazidime and β -lactamase inhibitor combinations in *Klebsiella pneumoniae* and *in vivo* response to β -lactam therapy. *J Infect Dis* 1996;173:151-8.
94. Leleu G, Kitzis MD, Vallois JM, Gutmann L, Decazes JM. Different ratios of the piperacillin-tazobactam combination for treatment of experimental meningitis due to *Klebsiella pneumoniae* producing the TEM-3 extended-spectrum β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:195-8.
95. Jacoby GA, Carreras I. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:858-62.
96. Bradford PA, Urban C, Jaiswal A, Mariano N. SHV-7, a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:899-905.
97. Rice LB, Carias LL, Shlaes DM. *In vivo* efficacies of β -lactam β -

- lactamase inhibitor combinations against a TEM-26 producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2663-4.
98. Rice LB, Yao JDC, Klimm K, Eliopoulos GM, Moellering RC. Efficacy of different β -lactams against an extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain in the rat intra-abdominal abscess model. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1243-4.
99. Jett BD, Ritchie DJ, Reichley R, Bailey TC, Sahm DF. Susceptibility of ESBL-producing organisms. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1187-90.
100. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, Weihsten RA. Multiple antibiotic-resistance *Klebsiella*, and *Escherichia coli* in nursing homes. JAMA 1999;281:517.
101. Rahal JJ, Urban C, Horn D, *et al.* Class restriction of cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280:1233.

XIV CONGRESO LATINOAMERICANO DE PARASITOLOGÍA

Acapulco, Guerrero

Del 14 al 16 de octubre de 1999

Informes

Federación Latinoamericana de Parasitología

Av. San Francisco Culhuacán núm. 30, Col. Presidentes Coyoacán, CP 04470,
México, DF. Tel.: (52) 5761-99-51, 5656-38-40. Fax: (52) 5656-07-32.

E-mail: flaprrc@df1.telmex.net.mx