

ENTEROBACTERIAS AISLADAS EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD DE VALLEDUPAR Y FRECUENCIA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO Y BETALACTAMASAS INDUCIBLES

ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED IN A HOSPITAL IN VALLEDUPAR AND FREQUENCY OF EXTENDED-SPECTRUM AND INDUCIBLE BETA-LACTAMASES

Gloria Inés Morales¹, Carla Cecilia Bolaños Contreras², Taydís Johana Larrazábal Ruiz²

RESUMEN

Antecedentes: Las enterobacterias adquieren rápidamente resistencia a antibióticos mediante producción de betalactamasas, enzimas que inactivan antibióticos betalactámicos.

Objetivo: Conocer la prevalencia de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y B-lactamasas inducibles (AmpC) en enterobacterias aisladas en el Hospital Rosario Pumarejo de López de Valledupar durante enero-julio de 2009.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó todos los cultivos positivos para enterobacterias aisladas de pacientes de diferentes áreas hospitalarias.

Resultados: Se analizaron 146 reportes; la mayor frecuencia se encontró en los servicios de consulta externa (31,5%) y Urgencias (21,23%), y en muestras de orina (50%) y heridas (32,19%). *Escherichia coli* tuvo mayor prevalencia (58,9%), 18 enterobacterias (12,3%) fueron productoras de BLEE siendo *E. coli* y *K. pneumoniae* las más frecuentes (55,6% y 23,2%, respectivamente). El fenotipo BLEE se obtuvo del servicio de Hospitalización (33,3%) y de muestras de herida (50%), su patrón de resistencia fue variable para penicilinas, cefalosporinas de tercera generación y aztreonam. Entre estos antibióticos se evidenció resistencia cruzada a otros no betalactámicos (quinolonas, sulfas y aminoglucósidos), y sensibilidad de 100% a carbapenems. *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans* y *Serratia marcescens* fueron productoras de betalactamasas AmpC (2,05% cada una).

Conclusión: *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron las enterobacterias más frecuentes y productoras de BLEE con perfil fenotípico de resistencia moderada a antibióticos betalactámicos y no betalactámicos. Se recomienda aumentar las medidas de control para evitar la presión selectiva de antibióticos especialmente cefalosporinas de tercera generación que contribuyan a la aparición de nuevas cepas con este tipo de betalactamasas.

Palabras clave: Enterobacterias, BLEE, Betalactamasas inducibles AmpC.

ABSTRACT

Background: Enterobacteriaceae rapidly acquire resistance to antibiotics by beta-lactamase production, enzymes that inactivate beta-lactam antibiotics.

Objective: To determine the prevalence of extended.spectrum β -lactamases (ESBLs) and inducible β -lactamases (AmpC) in Enterobacteriaceae isolated in the Hospital Rosario Pumarejo de Lopez from Valledupar between January and July 2009.

Materials and Methods: Retrospective study that included all positive Enterobacteriaceae culture isolated from patients from different hospital areas.

Results: We analyzed 146 reports, the higher frequency was found in outpatient services (31.5%) and emergency (21.23%), and urine samples (50%) and wounds (32.19%). *Escherichia coli* was the most frequent (58.9%), 18 enterobacteriaceae (12.3%) were ESBL-producing, *E. coli* and *K. pneumoniae* were the most frequent (55.6% and 23.2% respectively). The ESBL phenotype was obtained from the inpatient service (33.3%) and wound samples (50%), the resistance pattern was variable to penicillins, third generation cephalosporins and aztreonam. Cross resistance between these antibiotics and non β -lactam antibiotics (quinolones, sulfonamides, and aminoglycosides), and sensitivity 100% to carbapenem were found in this study. *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans* and *Serratia marcescens* produced AmpC β -lactamase (2.05% each).

Conclusion: *E. coli* and *K. pneumoniae* were the most frequent Enterobacteriaceae producing ESBL with moderate resistance phenotypic profile to beta-lactam and non beta-lactam antibiotics. increase the control measures to prevent the selective pressure of antibiotics especially third generation cephalosporins that contribute to the emergence of new strains with this type of beta-lactamases.

Keywords: Enterobacteriaceae, BLEE, Inducible AmpC beta-lactamases.

Recibido: Febrero 28 de 2011

Aceptado: Mayo 27 de 2011

1 Bacterióloga Especialista en Microbiología Médica. gloriaudes7@hotmail.com

2 Estudiantes Microbiología. Valledupar. Universidad Popular del Cesar (UPC).

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un importante motivo de preocupación para la salud pública mundial (1). Las infecciones hospitalarias causadas por enterobacterias resistentes a múltiples antibióticos son un problema creciente y complejo en todo el mundo (2). Igualmente, más del 10% de los pacientes hospitalizados desarrollan infección intrahospitalaria y pocas se previenen debido a que no se cumple con los programas de vigilancia y control de enfermedades epidemiológicas (2). Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) sintetizadas especialmente por *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, son responsables de infecciones nosocomiales graves en pacientes hospitalizados sometidos a presión antibiótica significativa (3), y capaces de inactivar antibióticos betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos (4), limitando las opciones del tratamiento y complicando la situación de los pacientes afectados.

Las betalactamasas AmpC son enzimas cromosomales (gen *AmpC*) de expresión inducible, con actividad cefalosporinasas que explica la resistencia natural a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas (cefotixina, cefotetán) y aminopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam) (5). A nivel de laboratorio se evidencia sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación, conllevando a fracasos terapéuticos cuando se emplean estas cefalosporinas para el tratamiento de enterobacterias productoras de estas betalactamasas (6).

Las enterobacterias, especialmente las productoras de BLEE se han convertido en un problema grave de salud pública; con frecuencia expresan también re-

sistencia a otros grupos de antimicrobianos incluidos los aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol, aumentando la morbimortalidad del paciente, los costos y la estadía intrahospitalaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo de corte transversal, realizado de enero a julio de 2009 en el (HRPL). Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta todos los cultivos positivos para enterobacterias aisladas de pacientes internados en diferentes áreas hospitalarias: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), cirugía, maternidad, quirúrgica de hombres, quirúrgica de mujeres, neonatos, hospitalización, y que solicitaron servicios médicos por urgencias y consulta externa. La información sobre los cultivos y antibiogramas de cada paciente fue obtenida a partir de la base de datos del Laboratorio de Microbiología. Se analizaron 146 cultivos de enterobacterias recuperadas de muestras de escara, esputo, heridas, orina, puntas de catéter, sangre, y secreciones: óseas, oculares, peritoneales y traqueales. Las cepas se aislaron en medios selectivos y diferenciales (McConkey y Agar Sangre). La identificación de género de especie y el perfil de susceptibilidad a diferentes antibióticos se realizó mediante el método automatizado MICROSCAN ESBL PLUS, y manualmente por pruebas bioquímicas convencionales y el método por difusión de Kirby Bauer.

La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se confirmó usando el test fenotípico del doble disco estandarizado por la Clinical and Laboratory Standards (CLSI) (7), para lo cual se depositaron en agar Mueller Hinton dos cefalosporinas de tercera generación (ceftazidime y cefotaxime) y a 30 mm de distancia, se dispensaron

ceftazidime y cefotaxime combinadas con ácido clavulánico. Para el control de calidad del antibiograma se utilizó la cepa de *E. coli* ATCC 25922 y para el control de la determinación de las BLEE, la cepa *K. pneumoniae* ATCC 700603 (7).

La producción de betalactamasas inducibles AmpC, se evaluó en todas las enterobacterias del grupo "SPICE" (*C. freundii*, *Serratia*, *Proteus indol positivo*, *Morganella*, *Providencia*, *Enterobacter aerogenes* y *cloacae*), que presentaron el fenotipo de resistencia *in vitro* al cefoxitin. Para comprobar la producción de esta betalactamasa se utilizó el método de aproximación de discos propuesto por Sanders y Sanders (8), el cual consiste en colocar un antibiótico inductor (cefoxitin o imipenem) y a una distancia de 20 mm centro-centro, una cefalosporina de tercera generación (antimicrobiano sustrato, revelador o testigo). Se confirma la producción de la betalactamasa inducible cuando se observa un halo de inhibición truncado, o aplanamiento con forma de "D" del antimicrobiano sustrato, testigo o revelador, en la proximidad del disco del cefoxitin. Los resultados fueron tabulados utilizando el programa Excel de Microsoft Office 2007 y el programa estadístico STATGRAPHICS Plus versión 15 y SPSS versión 11.

RESULTADOS

Los resultados de los cultivos procesados con el sistema automatizado y manual indican que *E. coli* fue la enterobacteria de mayor prevalencia (58,9%) seguida de *K. pneumoniae* (8,9%) y *Enterobacter cloacae* (7,5%). En menor cantidad fueron aisladas *E. aerogenes* (4,8%), *P. vulgaris* y *S. marcescens* (4,1%), *Klebsiella spp* (3,4%), *C. freundii* y *P. mirabilis* (2,1%), *C. amalonaticus*, *C. koseri*, *E. agglomerans*, *K. oxytoca* y *M. morgani* con 0,7% cada uno. La mayor parte de las enterobacterias estudiadas

provenían de consulta externa (31,5%), urgencias (21,23%), hospitalización (17,1%), y UCI (12,32%). Se aislaron en menor proporción de las áreas de cirugía, quirúrgica de hombres, neonatos, maternidad, y quirúrgica de mujeres (6,8%; 4,7%; 4,1%; 1,3% y 0,6%). Las enterobacterias fueron aisladas de las muestras de orina (50%), heridas (32,19%), esputo (9,58%), y en muy bajos porcentajes de sangre (2,05%), punta de catéter, secreción traqueal y peritoneal (1,36%), escara, secreción ósea y secreción ocular (0,68%).

En cuanto al patrón fenotípico de resistencia solo se analizó el concerniente a *K. pneumoniae* y *E. coli* por ser las dos enterobacterias más frecuentes en este estudio. Ambos géneros mostraron un mayor perfil de resistencia para ampicilina (100% y 58,0%), ampicilina/sulbactam (61,2% y 53,4%), ciprofloxacina (53,7% y 52,3%), cefotaxime (15,1% y 17%), trimetoprim/sulfa (11,1% y 61,4%) y gentamicina (12,2% y 19,3%), cefepime, ceftazidime y aztreonam tuvieron un menor perfil de resistencia. Para imipenem se obtuvo una sensibilidad del 100%.

Los resultados indican que 18 enterobacterias (12,3%), producían betalactamasas de espectro extendido, siendo *E. coli* y *K. pneumoniae* los géneros que evidenciaron mayor prevalencia (55,6% y 23,2%). Las bacterias menos productoras de esta enzima fueron *P. mirabilis*, *K. oxytoca*, *M. morgani* y *S. marcescens*, con una frecuencia de 5,55%. Las cepas con este fenotipo provenían de las áreas de hospitalización (33,3%), urgencias (27,7%), cirugía (16,6%), UCI (11,1%), y fueron obtenidas en su mayoría a partir de muestras de herida (50%), orina (33,3%), esputo (11,1%) y sangre (5,5%).

S. marcescens, *E. agglomerans* y *E. cloacae* fueron productoras de betalactamasas inducibles AmpC en una proporción de 2,05%. Estas cepas provenían

de las áreas de hospitalización, consulta externa y neonatos, y fueron aisladas a partir de orina, sangre y heridas.

DISCUSIÓN

Las enterobacterias hacen parte de los microorganismos más importantes desde el punto de vista médico, ya que causan diversas enfermedades y poseen betalactamasas que inactivan múltiples antimicrobianos, aumentando la morbimortalidad de los pacientes afectados. La enterobacteria de mayor prevalencia en esta investigación fue *E. coli* (58,9%), aislada en mayor proporción a partir de las muestras de orina (50%). La frecuencia alta de esta bacteria, concuerda con muchos estudios realizados en otros países, que también reportan altos porcentajes de aislamiento de este patógeno a nivel nosocomial y comunitario (3, 10, 11, 12). Otros trabajos también han mostrado que *E. coli* es el enteropatógeno más frecuentemente aislado en las infecciones de vías urinarias, sitio en donde predominan los gérmenes gram negativos, que son responsables de aproximadamente 40% del total de infecciones adquiridas por pacientes durante su hospitalización (9).

La prevalencia del 8,9% de *K. pneumoniae*, fue relativamente baja al compararla con el estudio realizado por Poveda et al. (33,30%) (13), en el cual la enterobacteria fue reportada como el principal agente causal de las infecciones intrahospitalarias (14, 15, 16). Algunos autores documentaron que *K. pneumoniae* ocupa el primer lugar como agente causal de infecciones nosocomiales. La variabilidad en la frecuencia de aislamientos de este patógeno probablemente sea debida a que esta bacteria hace parte de la flora normal, y puede sobrevivir en la piel y los fómites, contribuyendo así a la colonización e infección de los pacientes más vulnerables

y predispuestos a adquirir microorganismos multi-resistentes.

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son enzimas producidas por algunas enterobacterias, y muy frecuentes en *K. pneumoniae* y *E. coli* (3). Son las responsables de infecciones nosocomiales graves, habitualmente en pacientes críticos, con presión antibiótica significativa; sin embargo, pueden causar infecciones de menor gravedad como las del tracto urinario por *E. coli* productora de BLEE (20). De las 18 enterobacterias productoras de BLEE (12,3%), *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron los géneros más prevalentes con 55,6% y 23,2%, respectivamente; los resultados obtenidos son inferiores a los reportados por estudios multicéntricos realizados en Costa Rica y Cuba, y por el grupo de estudio de la infección hospitalaria (GEIH) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (17, 18, 19); sin embargo, la prevalencia fue más alta que las reportadas por otros estudios en instituciones hospitalarias de España, Venezuela, países latinoamericanos y Colombia (3, 20, 21, 22). La frecuencia alta de BLEE es un marcador clínico muy importante de resistencia a la mayor parte de los antibióticos betalactámicos; las BLEE están asociadas a megaplasmidos transferibles que codifican frecuentemente resistencia co-transferida a otros antibióticos no betalactámicos como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y trimetoprim-sulfa, aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes afectados y disminuyendo las posibilidades terapéuticas (22). Se debería implementar un programa para evitar la presión selectiva ejercida sobre algunos antimicrobianos, especialmente las cefalosporinas de tercera generación, factor de riesgo que conduce a la adquisición de estas betalactamasas.

Las cepas productoras de BLEE, que procedían de

los servicios de hospitalización y urgencias, fueron aisladas de muestras de orina. Estos resultados no concuerdan con lo reportado por otros autores (23, 24, 25), quienes documentaron que la mayor parte de las cepas productoras de esta betalactamasa provienen de UCI y cirugía y se recuperaron a partir de muestras de sangre y heridas. La diferencia de este trabajo con los reportados por la literatura a nivel internacional, para el caso de la *E. coli*, probablemente sea ocasionada porque este germen se aisló en un porcentaje muy alto de infecciones urinarias. Este patógeno no solo es nosocomial; se han reportado cifras moderadamente altas para aislamientos de cepas de *E. coli* productoras de BLEE a nivel comunitario (3). La *K. pneumoniae* productora de esta betalactamasa, es una enterobacteria que hace parte de la flora normal, puede sobrevivir en la piel y los fómites, y ser transferida entre pacientes por el personal médico y paramédico que labora en las instituciones.

El gen cromosomal de las betalactamasas AmpC, también llamadas cefalosporinasas, es inducible, lo cual explica la resistencia natural a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas y aminopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasa (5). Las cefalosporinasas no tienen efecto por sí solas sobre cefalosporinas de cuarta generación, ni los carbapenémicos, siendo estos últimos los betalactámicos de elección en cepas productoras de AmpC (26). Solo las enterobacterias *S. marcescens*, *E. agglomerans* y *E. cloacae* fueron productoras de esta enzima (2,05% cada una). Estos resultados están por debajo de los reportados por trabajos realizados en Colombia, Venezuela, Estados Unidos y Alemania (26, 27, 28, 29), los cuales reportan para AmpC inducibles, frecuencias relativamente altas: entre 44% y 60%. Al analizar el fenotipo de las enterobacterias productoras de AmpC, se pudo observar que mostraron

resistencia *in vitro* para cefoxitin pero sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación, siendo este fenotipo el sugerente de la producción de estas enzimas. A pesar de que las enterobacterias productoras de estas betalactamasas causan una mortalidad alta (32%), en la actualidad no hay un método estandarizado por el CLSI para su detección fenotípica. Se deberían implementar en todas las instituciones hospitalarias, métodos con buena sensibilidad (8) que permitan una manera confiable de detectar estas enzimas para evitar fracasos terapéuticos cuando se usan cefalosporinas de tercera generación, ya que ellas parecen sensibles *in vitro* y solo se inactivan cuando la bacteria produce la betalactamasa de tipo inducible durante el tratamiento, aumentando la mortalidad en pacientes con cepas productoras de estas enzimas.

Finalmente, es importante mencionar que al analizar el patrón de sensibilidad de las cepas productoras de BLEE, se pudo observar que portaban resistencia variable a penicilinas, cefalosporinas de tercera generación (especialmente a cefotaxime) y aztreonam. Además se evidenció resistencia a otros antibióticos no betalactámicos tales como quinolonas, sulfas y aminoglucósidos, y una sensibilidad del 100% a carbapenems, perfil que concuerda con lo referenciado por la literatura a nivel nacional e internacional (18, 19, 30, 31, 32) y que documenta el perfil de multirresistencia de las cepas productoras de BLEE a los antibióticos betalactámicos y no betalactámicos, complicando la situación del paciente en cuanto a posibilidades de tratamiento, siendo los carbapenem el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones producidas por estas cepas.

CONCLUSIONES

E. coli y *K. pneumoniae* fueron las enterobacterias

más prevalentes y productoras de betalactamasas de espectro extendido.

E. cloacae, *E. agglomerans* y *S. marcescens* fueron productoras de betalactamasas inducibles AmpC.

Las cepas productoras de BLEE expresaron un perfil de multiresistencia a antibióticos betalactámicos y no betalactámicos. El imipenem, antibiótico de elección para las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido, mostró una sensibilidad de 100%.

Se deberían implementar métodos confiables en todas las instituciones hospitalarias y centros de salud para confirmar la producción de betalactamasas de espectro extendido y betalactamasas inducibles AmpC; conocer su prevalencia e implementar las medidas necesarias que ayuden a controlar la emergencia de cepas productoras de estas enzimas que portan resistencia a múltiples antibióticos betalactámicos y no betalactámicos, aumentando así la estadía hospitalaria, los costos y la morbi-mortalidad de los pacientes colonizados e infectados por estas cepas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cornaglia W, Hryniewicz V, Jarlier G, Kahlmeter H, Mittermayer L, Stratchounski FB. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004; 10(4): 349-83.
2. Céspedes AP, Manrique IY, Valenzuela EM, Reguero MT, Mantilla JR. Prevalencia de integrones clase 1 en enterobacterias de centros hospitalarios de Bogotá. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 30 (2): 42-8.
3. Hernández JR, Pascual Á, Canton R, Martínez L. Grupo de Estudio Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles. *Enfermedades infecciosas microbiológicas clínicas*. 2003:1.
4. Abarca G, Herrera ML. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*. 2001; vol. 36:1-2.
5. Del Valle D. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2009; 29:78-83.
6. Jacoby GA. AmpC -lactamasas. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:161-82.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing; 2009; M100-S19. Wayne, Pennsylvania.
8. Sanders C y W Sanders. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of cefoxitin inducible betalactamasas. *Antimicrob Agents Chemother*; 15: 792-7.
9. Carranza MA, Rodríguez D y Díaz J. Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el centro médico naval entre enero y diciembre de 2003. *Revista social peruana de medicina interna*. 2003; 6 (3):6.
10. Espinoza J, Michelli E, De Donato M. Enterobacterias y urocultivos, frecuencia y susceptibilidad antibiótica de enterobacterias aisladas de urocultivos, en comunidades del estado Sucre, durante el lapso 2005-2006. Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas. Núcleo de Sucre, Universidad de Oriente, Cumaná, estado Sucre. 2009; 13 (1): 39.

11. Ocaña Carrizo AV, Rocchi M, Gasparotto A, Conrero I, Navarro M, Factorovich S, Albrecht C, Monterisi A. Bacteriemia por enterobacterias en adultos en un hospital universitario: análisis de cinco años. *Rev. Argent. microbiol.* 2007; 39 (1): 38-43.
12. Barranco LC. Infecciones de vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2007; 23 (1): 9-18.
13. Poveda L, Villamizar D, Sánchez F, Otta A, Guevara C, Jiménez S, et al. Infecciones nosocomiales en terapia intensiva. *Antib. Infect.* 2005; 2:40.
14. Garzón J, Lemos E, Rivas R. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* del Hospital Occidente de Kennedy, Nivel III, Bogotá. *Revista Ciencias de la Salud.* 2004; 2 (002): 124-125.
15. Morales JL, Reyes K, Monteghirfo M, Roque M, Irey J. Presencia de beta-lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *An. Fac. med., ene./mar.* 2005; 66 (1): 24-32.
16. Villegas MV. Epidemiology of nosocomial gram (-) bacteriain Colombia: an update. 3rd International Symposium on Antimicrobial Resistance. Cartagena, 2004.
17. Araya FC, Boza CR, Arguedas SL, Badilla BG, García SF. Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de β -lactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. *Acta méd. Costa Rica.* 49 (2):90-96.
18. González ML, Ramos MA, Nadal BR, Morffi FY, Hernández RE, Álvarez AB, Marchena BJ, et al. Identificación fenotípica y molecular de B-lactamasas de espectro extendido TEM y SHV producidas por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* Aislados clínicos de hospitales. 2007; *Rev Cubana Med Trop.* 59 (1).
19. Pujol M, Peña C. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido, servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; vol. 21(2):69-71.
20. García José, Rodríguez Eliosmar, Carpio Carmen. Susceptibilidad Antimicrobiana in vitro de enterobacterias nosocomiales productoras de betalactamasas de espectro expandido, Cumaná, estado Sucre. *Kasmera, jun.* 2009; 37 (1): 38-50.
21. Perozo-Mena A, Castellano-González M, Ginstre-Pérez M. Caracterización molecular y detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en las Unidades de Cuidados Intensivos de un Hospital Universitario. *Kasmera,* 2007; 35 (2): 91-106.
22. Martínez P, Espinal P, Bustos Á, Mattar S. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo de Montería. *Revista medicina UNAB.* 2005:1.
23. Flórez SM, Pérez BL, Tréllez GM, Málaga RG, Loza MC, Tapia EE. Infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de medicina de un hospital general. *Revista médica de Heredia.* 2008: 46-47.
24. Sánchez L, Ríos R, Máttar S. Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en una clínica de Villavicencio, Colombia. 12 (3).
25. Bermúdez M. Aislamiento de cepas *Escherichia coli* productoras de enzimas betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el HDCQ en el periodo 2005-2006, publicaciones científicas revista

- científica.com, código ISPN de la Publicación: eelppkaepvasbqtstm.
26. González MB, Valenzuela ME, Mantilla AJ, Leal CA, Saavedra TC, Slava SJ, Sierra RP. Resistencia a Cefepime en aislamientos de *Enterobacter cloacae* provenientes de hospitales de Bogotá, Colombia. Rev. Salud pública [online]. 2006; 8 (2): 191-199. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642006000200007>.
 27. Martínez RD. Betalactamasas tipo *AmpC*: Generalidades y métodos para detección fenotípica. Rev. Soc. Ven. Microbiol., dic. 2009; 29 (2): 78-83.
 28. Black J, Smith E, Thomson K. *AmpC* disk test for detection of plasmid mediated *AmpC* β -lactamasas in *Enterobacteriaceae* lacking chromosomal *AmpC* β -lactamasas. J. Clin Microbiol. 43: 3110-3.
 29. Sürenburg E, Heesemann J, Roggenkamp A, Hoffmann H. Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamasas in Isolates of the *Enterobacter Cloacae* Complex from German Hospitals. Clin Microbiol infectar. 2006; 12 (4):322-30.
 30. Gaitán SC, Espinal MP. Grupo de Investigación en Resistencia Bacteriana, Región Caribe. Caracterización molecular de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales de la región Caribe, Colombia rev chil infect. 2009; 26 (3): 239-246.
 31. Eisner A, Fagan E, Feierl G, Kessler H, Marth E, Livermore D, Woodford N. Emergence of Enterobacteriaceae isolates producing CTX-M extended-spectrum β -lactamase in Austria. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (2): 785-7.
 32. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamasas phenotype of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis. 2001; 32:94-103.