

Artículo Original/ Original Article

Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción

Alicia Pereira, Norma Fariña, Marta de Vega, Pedro González, Fátima Rodríguez, Ladis de Figueredo.

Laboratorio San Roque, Asunción, Paraguay.

**Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:****Pereira A, Fariña N, de Vega M, González P, Rodríguez F, de Figueredo L.** Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un laboratorio privado de Asunción, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016;14(1):17-24

RESUMEN

Entre los mecanismos de resistencia en enterobacterias, las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) juegan un papel de gran importancia. Estas enzimas son capaces de inactivar, además de las penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam y por su naturaleza plasmídica se diseminan con mucha facilidad. El presente estudio observacional, descriptivo de corte trasverso tuvo como objetivo determinar la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes ambulatorios e internados del Laboratorio San Roque de septiembre a noviembre de 2012. La identificación bacteriana fue realizada por métodos convencionales y la determinación de BLEE por dos métodos fenotípicos; sinergismo de doble disco y el de disco combinado. De los 481 aislados, 88,1% era proveniente de pacientes ambulatorios y 11,9% de internados; resultó predominante *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae*. Fue confirmada la producción de BLEE por ambos métodos en 47 enterobacterias, 9,8%. Entre estas *K. pneumoniae* produjo BLEE con mayor frecuencia 30,8%, seguida de *E coli*, 6,6%. Todas las cepas productoras de BLEE aisladas en este estudio presentaron actividad cefotaximasa. La frecuencia obtenida es menor a lo reportado en países vecinos, lo que podría deberse a que la mayoría de los aislamientos provinieron de pacientes ambulatorios. Coincidente con estudios realizados en Latinoamérica, *K. pneumoniae* fue la productora de BLEE con mayor frecuencia y la acción de las BLEEs fue preferentemente sobre las cefotaximas. Si bien la cifra de BLEE encontrada no es alta, se debe insistir en tomar medidas para lograr la reducción de la frecuencia, considerando las graves implicancias que tiene la presencia de esta enzima.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido, BLEE, cefalosporinas, enterobacterias, infecciones nosocomiales, infecciones ambulatorias.

Extended-spectrum-Betalactamases producing enterobacteriaceae isolated from outpatient and hospitalized patients in a private laboratory in Asunción

ABSTRACT

Among resistance mechanisms of enterobacteriaceae, the production of Extended Spectrum Betalactamases (ESBL) plays an important role. These enzymes are capable of inactivating, apart from penicillins, first and second generation cephalosporins, oxymino-cephalosporins and aztreonam, and because of their plasmidic nature, they spread easily. We conducted a cross-sectional descriptive observational study. The objective was to determine the frequency of ESBL producing enterobacteriaceae in outpatient and hospitalized patients at the San Roque laboratory from September to November 2012.

Fecha de recepción: noviembre 2015. Fecha de aceptación: febrero 2016

Autor correspondiente: **Norma Fariña**. Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción.

Email: normafarina@gmail.com

Microbiological ESBL detection was performed by the double-disk synergy and combined disk tests. Among 481 clinical isolates of Enterobacteriaceae, 88.1% was from outpatients and 11.9% from hospitalized patients. *Escherichia coli* was predominant, followed by *Klebsiella pneumoniae*. ESBL production was confirmed by both methods in 47 enterobacteriaceae, 9.8%. Among these, the most frequent producer of ESBL was *K. pneumoniae* 30.8% followed by *E. coli*, 6.6%. All ESBL-producing enterobacteriaceae in this study presented cefotaximase activity. The frequency obtained is lower than rates reported in neighboring countries, which could be explained by the fact that most of the isolates were from outpatients. Like other studies in Latin America, ESBL-producing *K. pneumoniae* was more frequent and the action of ESBLs was mainly on cefotaximase. While the number of ESBL found is not high, we should insist on taking steps towards reducing the frequency, considering the serious implications of the presence of this enzyme.

Key words: Extendedspectrum betalactamase, ESBL, cefalosporins, enterobacteriaceae, nosocomial infections, outpatient infections

INTRODUCCIÓN

La aparición de los antibióticos betalactámicos de espectro extendido (piperacilina, ceftazidima, cefotaxima, aztreonam) en los años 80 conllevó a la emergencia de una nueva clase de enzimas; las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas constituyen el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, entre las cuales *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* las producen con mayor frecuencia, y en menor proporción, son producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores de la glucosa (1).

Las BLEE son enzimas capaces de inactivar, además de penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam, pero no a los carbapenemes ni a las cefamicinas y son inhibidas por el ácido clavulánico. La aparición de estas enzimas se asocia al uso excesivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Están codificadas por plásmidos que con frecuencia contienen otros genes de resistencia para distintos antimicrobianos, como aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol. Además, por razones poco conocidas, las cepas BLEE (+) son más frecuentemente resistentes a quinolonas que las cepas no productoras de BLEE (2).

La producción de BLEE se presenta con mayor frecuencia en cepas hospitalarias, debido a que los pacientes internados se exponen a periodos prolongados de internación y pueden adquirir por contacto con el ambiente una cantidad considerable de bacterias resistentes, por lo que comúnmente estos pacientes desarrollan infecciones por bacterias de mayor resistencia. Las BLEE se encuentran entre los mecanismos de resistencia de mayor relevancia clínica. Estas enzimas representan una amenaza para el equipo de salud debido a que agotan prácticamente la totalidad de las alternativas terapéuticas, incrementando la morbimortalidad de los pacientes, aumentando los costos y el período de internación. Se ha reportado, sin embargo, un aumento en la producción de BLEE en aislamientos de la comunidad (3).

El diagnóstico y reconocimiento de estas enzimas es de mucha utilidad, pues permite un uso eficaz de la antibioticoterapia. La detección de BLEE se realiza tanto por métodos moleculares como fenotípicos, entre estos últimos están los del doble disco y del disco combinado, métodos de bajo costo y de fácil realización, por lo que se han recomendado para la detección rutinaria en el laboratorio clínico (4,5).

En Paraguay, se ha reportado que la CTX M2 es la BLEE más frecuente en muestras provenientes de hospitales públicos (6). Sin embargo no se conoce la situación de los aislados comunitarios, por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar en el Laboratorio San Roque, donde se procesan mayoritariamente muestras ambulatorias, la frecuencia de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE, durante los meses de agosto a noviembre de 2012, a partir de muestras clínicas de pacientes que acuden a dicho laboratorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos realizado en aislados de enterobacterias provenientes de muestras clínicas de pacientes ambulatorios e internados que acudieron al Laboratorio San Roque, con pedido médico de cultivo y antibiograma, durante los meses de septiembre a noviembre del 2012.

Cepas bacterianas: Los aislados de enterobacterias se obtuvieron a partir de muestras de orina, secreción purulenta, sangre, secreción traqueal, lavado broncoalveolar y punta de catéter central. En aquellos casos en que de dos o más muestras de un paciente fueron aisladas idénticas enterobacterias, fue incluido un solo aislado. Fueron excluidos cultivos urinarios polimicrobianos y aquellos en los que el recuento bacteriano fue inferior a 50000 UFC/ml.

Identificación bacteriana y antibiograma: Se realizó identificación bacteriana por métodos convencionales y la susceptibilidad frente a los distintos antibióticos (BioRad®) por el método de difusión en agar Müller Hinton (BioRad®), según los criterios del CLSI (7).

Detección fenotípica de BLEE:

La selección inicial de las cepas productoras de BLEE se realizó considerando los halos de inhibición frente a discos de ceftazidima (CAZ) 30 µg y cefotaxima (CTX) 30 µg. Toda cepa con halo de inhibición <22 mm para CAZ y <27 mm para CTX fue considerada como probable productora de BLEE, lo que fue confirmado mediante los métodos del doble disco y del disco combinado.

Ensayo de doble disco: Fue realizado colocando en el antibiograma los discos de cefalosporinas de tercera generación: CTX y CAZ equidistantes a un disco de amoxicilina+ácido clavulánico (AMC) 30/10 µg. Una zona de inhibición agrandada o distorsionada alrededor de uno o ambos discos de cefalosporinas fue interpretada como sinergia entre la cefalosporina respectiva y la AMC y, en caso de producirse esta deformación del halo, la cepa considerada productora de BLEE.

Ensayo del disco combinado: Fueron colocados en el antibiograma discos de cefalosporinas de tercera generación: CTX 30µg y CAZ 30µg, y discos combinados de cada una de estas cefalosporinas con AMC (CTX+AMC) 30/10 µg y (CAZ+AMC) 30/10 µg. La detección de BLEE, fue realizada midiendo el diámetro de inhibición producido en cada uno de los discos combinados en comparación con el halo de inhibición frente a la respectiva cefalosporina. Una diferencia superior a 5 mm fue considerada positiva para BLEE (8).

Asuntos estadísticos: Los datos fueron almacenados utilizando una planilla Excel.

Para el análisis estadístico de los resultados se realizaron pruebas de independencia, utilizando para ello como estadístico de prueba el Chi-Cuadrado(X²) de Pearson, con un nivel de significancia de 95% (p=0,05), utilizando el programa Epiinfo versión 3.5.1.

Aspectos éticos

Las muestras fueron manejadas mediante códigos para respetar la confidencialidad. Con el presente trabajo se ampliaron los conocimientos relacionados a los mecanismos de resistencia presentes en nuestro medio obteniéndose un beneficio para la población y la comunidad médica.

RESULTADOS

Se estudió un total de 481 enterobacterias, de las cuales 378 (78,6%) fueron identificadas como *E. coli*, 65 (13,5%) *K. pneumoniae*, 17 (3,5%) *Proteus mirabilis*, 10 (2,1%) *Enterobacter spp*, 5 (1%) *Citrobacter koseri*, 3 (0,6%) *Citrobacter freundii*, y 3 (0,6%) *M. morgani*.

De los 481 aislamientos analizados, 456 fueron provenientes de muestras de orina (94,8%), 15 secreciones purulentas (3,1%), 3 hemocultivos (0,6%), 3 lavados broncoalveolares (0,6%), 2 puntas de catéter (0,4%) y 2 secreciones traqueales (0,4%).

Del total de enterobacterias estudiadas, 424 (88,1%) fueron provenientes de pacientes ambulatorios y 57 (11,9%) de pacientes internados. El 92,3% de *E. coli* y el 70,8% de *K. pneumoniae* fueron de pacientes ambulatorios (Tabla 1).

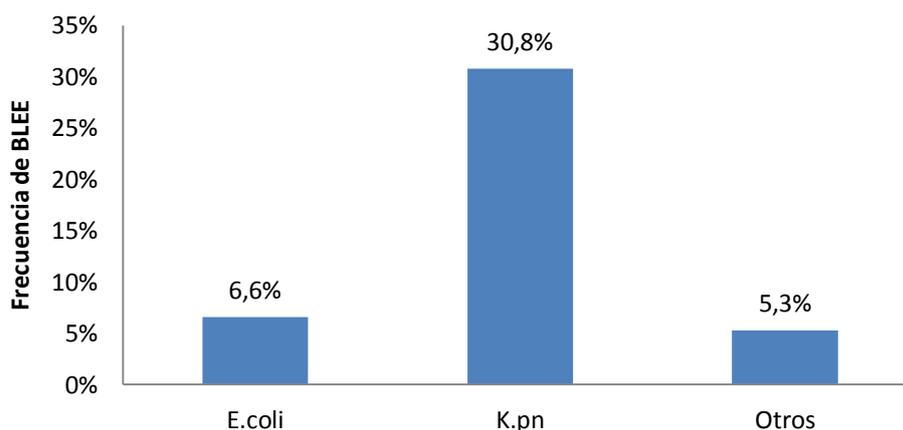
El 80,9% (n=389) de los aislamientos provenía de pacientes del sexo femenino y 92 (19,1%) del masculino.

Tabla 1. Frecuencia de enterobacterias aisladas

Enterobacterias aisladas	Total	Ambulatorios	Internados
<i>E. coli</i>	378 (78,6%)	349 (92,3%)	29 (7,7%)
<i>K. pneumoniae</i>	65 (13,5%)	46 (70,8%)	19 (29,2%)
<i>P. mirabilis</i>	17 (3,5%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)
<i>Enterobacter</i> spp	10 (2,1%)	6 (60%)	4 (40%)
<i>C. koseri</i>	5 (1%)	5 (100%)	0%
<i>C. freundii</i>	3 (0,6%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
<i>M. morgani</i>	3 (0,6%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Total	481	424	57

Se confirmó la producción de BLEE por ambos métodos (ensayo de doble disco y ensayo del disco combinado) en 47 cepas de Enterobacterias que representa una frecuencia de 9,8%. La producción de BLEE por especie fue como sigue: 25/378 (6,6%) en *E. coli*, 20/65 (30,8%) *K. pneumoniae*, 1/10 (10%) *Enterobacter* spp, 1/3 *C. freundii* (33,3%) (Figura 1).

No se detectó producción de BLEE en cepas de *P. mirabilis*, *C. koseri*, y *M. morgani* estudiadas.



K.pn: *K. pneumoniae*. Otros: *Enterobacter* spp, *C. freundii*

Figura 1. Frecuencia de producción de BLEE por especie. n=481

Si se analiza las muestras por origen, el 9% (41/456) de los aislados provenientes de muestras de orina fue productor de BLEE, y el 40% (6/15) de los aislados de secreciones purulentas fue productor de BLEE. Cuando se analizan separadamente las Enterobacterias productoras de BLEE según procedencia se obtiene un 6,8% de Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes ambulatorios y 31,6% en internados, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los aislamientos productores de BLEE por muestra y procedencia de la muestra. n=481

Origen de los aislamientos	BLEE+ 47 (9,8%)	BLEE- 434 (90,2%)	Valor p
Muestra			
Orina	41 (10%)	415 (90%)	
Secreción Purulenta	6 (40%)	9 (60%)	
Hemocultivo	-	3 (100%)	
Lavado broncoalveolar	-	3 (100%)	
Punta de Catéter	-	2 (100%)	
Secreción Traqueal	-	2 (100%)	
Procedencia			
Ambulatorio	29 (6,8%)	395 (93,2%)	
Internado	18 (31,6%)	39 (68,4%)	

En los aislamientos provenientes de varones se obtuvo 16,3% (15/92) de BLEE positivos, y en mujeres 8,2% (32/389), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La edad media de los pacientes de los cuales se obtuvieron aislamientos productores de BLEE fue de 70,2 años, y la edad media de los no productores de BLEE 57,5 años, diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de enterobacterias productoras de BLEE por sexo. n=481

Características de los pacientes	BLEE-	BLEE+	Valor p
Sexo			
Femenino	357 (91,8%)	32 (8,2%)	
Masculino	77 (83,7%)	15 (16,3%)	
Edad Media (años)	57,5	70,2	

Se observó una concordancia del 100% en la detección de BLEE por ambos métodos, ensayo de doble disco y de disco combinado en todas las especies analizadas. Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de 2 métodos de detección de BLEE

Aislados	Ensayo de Doble disco	Ensayo de disco combinado
<i>E. coli.</i>	25/25	25/25
<i>K. pneumoniae.</i>	20/20	20/20
<i>Enterobacter spp.</i>	1/1	1/1
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	1/1
Total	47	47

En cuanto al tipo de BLEE observado por fenotipo, en el 100% (47/47) de los aislamientos se observó BLEE de tipo cefotaximasa, de los cuales 49% (23/47) presentó exclusivamente actividad cefotaximasa y en el 51% (24/47) se observó además efecto ceftazidimasa (Tabla 5).

Tabla 5. Tipo de BLEE observado fenotípicamente. n=47

	Número de aislamiento
CTXasa solo	23
CAFasa solo	0
CTXasa + CAFasa (CTXasa predominante)	10
CTXasa + CAFasa (sin predominio)	14

DISCUSIÓN

Las BLEE constituyen un factor muy importante de resistencia adquirida a nivel mundial en miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (9). En el presente trabajo, se pudo confirmar fenotípicamente la producción de BLEE en 9,8% del total de enterobacterias estudiadas. La frecuencia obtenida es baja al compararla con lo reportado en estudios realizados en Latinoamérica (10). Esto podría deberse a que en la mayoría de los reportes los aislamientos fueron de pacientes hospitalizados. Así Perozo *et al.* (11) obtuvieron una frecuencia de aislamientos BLEE positivos de 24,5%, en dicho estudio 40% provenía de pacientes hospitalizados, a diferencia del presente estudio donde la población de internados fue bastante inferior, de los 481 aislados estudiados, el 88,1% era proveniente de pacientes ambulatorios y 11,9% de internados.

En relación a las especies, se estudiaron siete especies de enterobacterias: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* spp, *C. koseri*, *C. freundii* y *M. morgani*, siendo *E. coli* la más frecuente, seguida de *K. pneumoniae*. Estas dos enterobacterias predominantes son causantes de numerosos tipos de infecciones, tanto ambulatorias como nosocomiales y han sido descritas como las principales enterobacterias productoras de BLEE (9).

Al analizar la distribución de BLEE según procedencia del paciente, se obtuvo que la frecuencia de BLEE en internados fue 31,6%, significativamente mayor a la de los ambulatorios que fue del 6,8%. Son de esperar frecuencias más altas de BLEE en pacientes internados, ya que entre los factores de riesgo para la infección con cepas BLEE positivas se encuentran: tiempo de hospitalización, estancia en la unidad de cuidados intensivos, presencia de una enfermedad de base severa, gravedad del paciente, uso prolongado de terapia antimicrobiana y procedimientos invasivos (11)

Al distribuir por género y especie la producción de BLEE, se observa que la mayor parte corresponde a *K. pneumoniae* (30; 8%). En un estudio realizado por el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana SENTRY, se ha reportado la más alta prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE en América Latina con un 45%, seguida de Asia en un 25%, Europa 23%, EE. UU. 8% y Canadá con un 5% (11). Diversos estudios demuestran que *K. pneumoniae* es la enterobacteria productora de BLEE por excelencia, probablemente debido a que forma parte de la microbiota normal, sobrevive durante un tiempo sobre la piel y los fómites, y adquiere con cierta facilidad plásmidos conjugativos (12).

Por otra parte, considerando la muestra de donde provinieron los aislamientos, se determinó que en un 94,8% fueron a partir de orina. Esto podría deberse a que la gran mayoría de las muestras correspondieron a pacientes ambulatorios en los cuales la infección de vías urinarias es la más frecuente (12), en segundo lugar siguieron las secreciones purulentas (3,1%). La frecuencia de los aislamientos BLEE positivos en orina fue de 9%, en cambio en las secreciones purulentas se encontró mayor producción de BLEE (40%). Esta alta frecuencia se podría explicar porque el 100% de las secreciones purulentas correspondía a pacientes internados (13).

Cabe destacar que hasta hace unos años se consideraba que los microorganismos productores de BLEE causantes de infecciones era un problema que se daba netamente en pacientes hospitalizados. Sin embargo en este estudio se obtuvo una cifra de 6,8% en pacientes ambulatorios, valor nada despreciable. Estos aislados productores de BLEE, fueron a partir de muestras de orina, y debidas mayoritariamente a *E. coli*. Cada vez más se reporta el hallazgo comunitario de *E. coli* uropatógena productora de BLEE, probablemente debido a que esta bacteria frecuentemente produce infecciones y está ampliamente distribuida en la población, lo que facilita los procesos de recombinación y transferencia de

material, por lo que microorganismos como *E. coli* presentan una gran diversidad de patrones de resistencia (14).

En cuanto al sexo de los pacientes de donde provinieron los aislamientos, se observó que en el masculino la producción de BLEE fue de 16,3%, cifra bastante superior a la del femenino que fue del 8,2%. Esta diferencia puede deberse a que generalmente las infecciones urinarias en varones son consideradas complicadas, al estar implicadas en su origen alteraciones estructurales del tracto urinario (15). Además podría estar asociada a la edad media, bastante alta, 70,2 años, en los pacientes con producción de BLEE. Existen estudios que mencionan que en los hombres la incidencia de infecciones urinarias aumenta a partir de la edad de inicio de las relaciones sexuales, siendo máxima entre los 60 y 90 años debido a patología obstructiva del tracto urinario inferior. Por otro lado, las mujeres presentan una distribución bimodal con un primer pico de incidencia que afecta a mujeres jóvenes entre 20 y 35 años, sanas y en relación con el inicio de la vida sexual activa, y un segundo pico entre los 65 y 85 años relacionado con los cambios anatómicos y hormonales del climaterio (16).

En cuanto a los métodos utilizados para la determinación fenotípica de BLEE, el ensayo de doble disco y el del disco combinado, ambos presentaron concordancia en los resultados. El CLSI ha recomendado la técnica del disco combinado, por ser la más reproducible. La absoluta equivalencia que se obtuvo, puede deberse a que la mayoría de los aislamientos fueron de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Para la detección de BLEEs en enterobacterias productoras de AmpC (cefalosporinas cromosómicas) como *Enterobacter spp*, *C. freundii* y *Serratia spp*, el método de doble disco presenta mayor dificultad en la lectura, por lo que algunos autores han recomendado agregar un disco de celalospolina de cuarta generación, la cefepima, debido a que ésta no es afectada por las betalactamasas de tipo AmpC (17).

En este estudio, si bien no se realizaron estudios moleculares, se ha determinado que las BLEE en nuestro medio tienen acción preferentemente sobre las cefotaximas. Todas las cepas productoras de BLEE aisladas en este estudio, presentaron actividad cefotaximasa, lo que concuerda con numerosos estudios realizados en Argentina y otros países de Sudamérica (4,11). Igualmente coincide con el trabajo realizado en Paraguay por Guillen *et al.* usando métodos moleculares, donde la CTX M2 fue la predominante, enzima con fuerte actividad cefotaximasa (6).

Según la Organización Panamericana de la Salud, la higiene de manos en la población general y el personal de salud, la disminución del consumo inapropiado de antibióticos y la limitación del uso de cefalosporinas, especialmente de tercera generación y de fluoroquinolonas, se encuentran entre las principales medidas a tener en cuenta. Son necesarias varias acciones para tratar de resolver la amenaza de las BLEE, tales como determinar la amplitud del problema, conocer la distribución geográfica, establecer la asociación con brotes epidémicos, detectar adecuadamente las resistencias en el laboratorio y tomar las medidas habituales para la prevención de las infecciones nosocomiales (18).

Si bien en este estudio la cifra de BLEE encontrada no es tan elevada, se debe insistir en tomar medidas para lograr la reducción de la frecuencia de estas cepas productoras de BLEE tanto en la comunidad como en el hospital considerando todas las implicancias que tiene la presencia de esta enzima, al complicar el manejo de las infecciones y obligar a la utilización de antibióticos mucho más costosos y muchas veces de mayor toxicidad.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Turner PJ. Extended-spectrum- β -lactamases. Clin Infect Dis 2005;41 (S4):S273-5.
2. Pitton P. Mechanism of bacterial resistance to antibiotics. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1972;65:15-93.
3. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1):S19-S45.
4. Trupia L, Molleracha A, Di Conzab J, Radice M, Mugna V, Méndez E *et al.* Comparación de tres métodos microbiológicos para la detección de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas en Santa Fe (Argentina). Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(9):525-8.
5. Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical Up-date. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.

6. Guillén R, Velázquez G, Lird G, Espínola C, Laconich M, Meyer M *et al*. Estudio multicéntrico de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Detección de Genes blaCTX-M2 y blaPER-2. *LabCiencia*. 2009;1:12-4.
7. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing Nineteenth Informational Supplement 2009, M100-S19.
8. Famiglietti A, Quinteros M, Vázquez M, Marín M, Nicola F, Radice M *et al*. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae. *Rev. Argent. Microbiol.* [Internet]. [citado 2016 Abr 13] 2005;37(1):57-66. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412005000100008&lng=es.
9. Quinteros M, Radice M, Gardella N, Rodriguez MM, Costa N, Korbenfeld D, *et al*. Extended-spectrum β -lactamasas in Enterobacteriaceae in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. *Anti microb Agents Chemother*. 2003;47(9):2864-7.
10. Blanco MG, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):421-33.
11. Perozo AJ, Castellano MJ. Extended spectrum betalactamase detection in Enterobacteriaceae family strains. *Kasmera*. 2009;37(1):25-37.
12. Pujol M, Peña C. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(2):69-71.
13. Gonzalez Vertiz A, Alcantar Curie D, Cuauhtli M, Daza C, Gayosso C, Solache G *et al*. Multiresistant extended - spectrum beta -lactamase - producing *Klebsiella pneumoniae* causing an outbreak of nosocomial bloodstream infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001;22(11):723-5.
14. Woodford N, Kaufmann M, Karisik E, Hartley J. Molecular epidemiology of multiresistant *E. coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):106-9.
15. Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (editors). *Campbell's urology*. 7th ed. Philadelphia (1998) p. 533-614.
16. Labarca J, Araos R. Resistencia antimicrobiana: Problema en aumento y soluciones escasas. *Rev Chil Infect*. 2009;26(Suppl1):8-9.
17. Pitout JD, Reisbig MD, Venter EC, Church DL, Hanson ND. Modification of the double-disk test for detection of enterobacteriaceae producing extended-spectrum and AmpC beta-lactamasas. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3933-5.
18. Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos 2006. Available at http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2009/amr_2006_informe_anual.pdf