

11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

IMPACTO DE LA DISMINUCIÓN DEL USO DE CEFTAZIDIMA EN LA FRECUENCIA DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTROEXTENDIDO (BLEEs) EN ENTEROBACTERIAS.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
**P E D I A T R I A**  
P R E S E N T A :  
**DR. EDGAR CRUZ GARCIA**

**TUTOR DE TESIS:**  
DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

**COLABORADOR:**  
DR. JESÚS SILVA SANCHEZ  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
31 AGO 2005  
DIV. DE INVESTIGACIÓN MÉDICA



MÉXICO, D.F.

2005

m. 348395

Dr. Gerardo Vazquez de S.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

... a la Dirección General de Planeación y  
... a difundir en formato electrónico...  
... de mi trabajo...  
NOMBRE: Cruz García Edgór

FECHA: 19/09/05  
FIRMA: 

**INDICE**

Agradecimientos..... 2

Resumen..... 3

Summary..... 4

Antecedentes..... 5

Material y Métodos..... 10

Resultados..... 13

Discusión..... 16

Conclusiones..... 20

Cuadros..... 21

Bibliografía..... 28

**AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional y ser fuente de inspiración.

Rosaura amor de mi vida.

Dra. Miranda, maestro, ejemplo de lucha ante la vida.

El protocolo se realizó con financiamiento por el IMSS, convocatoria FOFOI 2004-166.

## RESUMEN

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana es un hecho inevitable que sucede posterior a la introducción de agentes antimicrobianos. En el Hospital de Pediatría el problema de resistencia en enterobacterias, causantes de infecciones nosocomiales, es muy elevado. En 50% a 60% las cepas son productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs). Es necesario evaluar estrategias de intervención, que aunadas a las medidas para el control de infecciones, permitan disminuir esta resistencia.

**Objetivo General:** Determinar el impacto de la reducción del uso de ceftazidima como esquema empírico en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia del Hospital Pediatría, sobre la resistencia mediada por BLEEs a beta lactámicos en enterobacterias nosocomiales. **Específicos:** 1. Determinar los cambios en los perfiles de susceptibilidad de las cepas de enterobacterias productoras de BLEEs, 2. Determinar los tipos de BLEEs.

**MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño Estudio:** Serie temporales (antes y después).

**Lugar de Estudio:** Hospital de Pediatría, Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS. Centro de tercer nivel, y referencia de los estados Morelos, Guerrero y Chiapas.

**Intervención:** Se planeó la sustitución de ceftazidima por ticarcilina/clavulanato durante los meses de abril a junio, de julio a septiembre nuevamente ceftazidima más amikacina y de octubre a diciembre piperacilina/tazobactam, sin embargo, no fue posible contar con dicho antibiótico hasta el mes de enero, por lo cual de julio a diciembre se utilizó ceftazidima más amikacina y de enero a marzo de 2005, piperacilina/tazobactam. **Métodos microbiológicos:** a todas las cepas de enterobacterias aisladas de pacientes con infección nosocomial durante el periodo de enero 2004 a marzo 2005 se les determinó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana por el método de dilución seriada en agar. Cuando se encontró una concentración mínima inhibitoria (CMI) a ceftazidima  $\geq$  a 2mcg/mL se confirmó la producción de BLEEs, por medio de difusión en disco con ceftazidima y cefotaxima con y sin ácido clavulánico. El tipo de BLEEs se determinó por medio del punto isoeléctrico. Se comparó la frecuencia de resistencia en las enterobacterias al inicio y final del estudio y el número de infección nosocomiales por enterobacterias de acuerdo a lo registrado el año previo.

**Análisis Estadístico:** Estadística descriptiva y para estadística inferencial, se empleó chi-cuadrada (diferencia de proporciones).

**Resultados:** Se registraron un total de 171 ingresos por neutropenia y fiebre, las leucemias agudas fueron la principal enfermedad subyacente. El principal esquema empírico fue ceftazidima amikacina en 59%. Se logró reducir el consumo de ceftazidima en dos periodos en 35% y 42% respectivamente. Se registraron un total de 160 episodios de infecciones nosocomiales por bacilos Gram-negativos, siendo las enterobacterias causantes de 32%. *Klebsiella pneumoniae* fue la más frecuente en 80%. En 29% las cepas fueron productoras de BLEEs, siendo el principal sitio de aislamiento el 4° piso del Hospital (UCIN y Lactantes). La resistencia a ceftazidima no fue diferente a lo largo de los cuatro periodos ( $p=0.46$ ), sin embargo se encontró una reducción estadísticamente significativa para amikacina, con un 0% de resistencia en el último periodo ( $p=0.025$ ). El perfil de resistencia de las enterobacterias productoras BLEEs fue: resistentes a amikacina 37.5%, imipenem 25%, y norfloxacin 6%. Las enterobacterias aisladas productoras de BLEEs sugieren la presencia de TEM-1, SHV-2a y SHV-5 por el punto isoeléctrico. Hubo una leve disminución en las tasas de infecciones nosocomiales por enterobacterias con relación al año previo. **Conclusiones:** No se encontró una disminución significativa de la resistencia a ceftazidima en las enterobacterias al reducir el consumo de ceftazidima por periodos tres meses hasta en un 40%. Se logró disminuir la resistencia a amikacina de forma significativa. La principal enterobacteria productora de BLEEs es *Klebsiella pneumoniae*, localizándose el problema en los servicios de UCIN y lactantes. Habrá que dirigir los esfuerzos de control de infección nosocomial a esta área del hospital y los hospitales de 2° nivel que refieren pacientes a estos servicios.

Palabras clave: impacto en la restricción, resistencia antimicrobiana, beta-lactamasas de espectro extendido.

## **SUMMARY**

**Background.** - The emergency and spreading of antimicrobial resistance is an inevitable fact that occurs after the introduction of antimicrobial agents. In the Paediatric Hospital, the problem of nosocomial infections caused by enterobacterias producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) is very high (50-60%). It is necessary to evaluate intervention strategies, which besides infection control measures, allow us to diminish this resistance.

**General Objective:** to determine the impact of the reduction in the use of ceftazidime as the empiric treatment for cancer, fever, and neutropenia patients, on the frequency of ESBL mediated resistance in nosocomial enterobacterias.

**Specific objectives:** 1) to determine the changes in the susceptibility profiles of enterobacterias producing ESBL strains and 2. To determine the ESBL types.

**Material and Methods.** Design: temporal series (before and after).

Setting: Hospital de Pediatría Centro Medico Nacional Siglo XXI; IMSS; Mexico City. Third level center and reference hospital for Morelos, Guerrero and Chiapas states.

**Intervention.** It was planned to reduction of ceftazidime for ticarcillin/clavulanate, during the months of April to June 2004, from July to September ceftazidime again plus amikacin and from October to December piperacillin/tazobactam, but this last drug was available until January 2005; so from July to December period, ceftazidime plus amikacin were used, and finally from January to March 2005, piperacillin/tazobactam was used. **Microbiological methods:** all strains of enterobacterias from patients with nosocomial infection during January 2004 to March 2005 were analyzed. The susceptibility profiles were determined by serial dilution agar. Those strains with a minimal inhibitory concentration (MIC) of ceftazidime  $\geq$  2mcg/mL were tested for ESBLs production, by double disk diffusion test, using cefotaxime and ceftazidime with and without clavulanic acid. The type of ESBLs was determined by isoelectric point. The frequency of resistance in the enterobacterias at the beginning and end of the study was compared, as well as the number of nosocomial infections due to enterobacterias, according to data of the previous year.

**Statistical Analysis.** Descriptive statistics. Inferential statistics by square-chi.

**Results.** A total of 171 episodes of neutropenia and fever were registered, acute leukaemia was the main underlying disease. The empirical treatment was ceftazidime plus amikacin in 59%. A reduction in the ceftazidime consumption was achieved during two periods in 35% and 42% respectively. A total amount of 160 episodes of nosocomial infections by Gram-negative rods were assessed, the enterobacterias caused 32% of all the infections. The most frequent one was *Klebsiella pneumoniae* in 80%. In 29%, the strains were ESBL producers, being the 4<sup>th</sup> floor of the Hospital floor (NICU and Infants Department) the most affected area. During the four periods, the resistance to ceftazidime was not different ( $p=0.46$ ); nevertheless, a statistical significance reduction was found for amikacin, with a 0% in the last period ( $p=0.025$ ). The resistance profile of the ESBL producers were: resistance to amikacin 37.5%, imipenem 25% and norfloxacin 6%. The isoelectric point suggested the presence of TEM-1, SHV-2a, and SHV-5. There was a slightly decrease in the nosocomial infections rates caused by the enterobacterias in comparison with the previous year.

**Conclusions.** There was not a significant statistical decrease in the resistance to ceftazidime in enterobacterias, by reducing the consumption of ceftazidime for three month-periods up to 40%. The resistance to amikacin decreased significantly. The principal enterobacteria producing ESBL is *Klebsiella pneumoniae*, affecting mainly NICU and Infants Department. Efforts in infection control measures should be reinforced in these areas as well as the referring second level hospitals that transferred patients to these services.

**Keywords:** Restriction impact; antimicrobial resistance; extended spectrum beta-lactamases.

## ANTECEDENTES.

La resistencia antimicrobiana se ha incrementado invariablemente en todo el mundo durante los últimos 30 años y se ha convertido en un reto clínico cada vez más serio, aunado a los costos que para las instituciones se derivan de esta problemática. (1) La emergencia de bacterias multiresistentes es un fenómeno que concierne tanto a la comunidad científica que colabora con la industria farmacéutica, como a los clínicos que se enfrentan a la falla en el tratamiento de enfermedades infecciosas (2). Los factores que contribuyen a este fenómeno son múltiples. Aunque la resistencia antibiótica es predominantemente un problema nosocomial, también se presenta en la comunidad (3). El intercambio de material genético entre las poblaciones bacterianas, permite el intercambio de características fenotípicas que originan la aparición de cepas bacterianas nuevas, esto puede resultar ventajoso especialmente si el ADN adquirido codifica la resistencia a los antibióticos (4,5). El surgimiento de infecciones bacterianas multiresistentes es alarmante y conduce a infecciones que pueden ser intratables (6).

El problema se ha presentado tanto para microorganismos Gram-positivos como para Gram-negativos. Con respecto a estos últimos, la aparición de enterobacterias multiresistentes gracias a la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) se ha incrementado en los últimos años, registrándose además una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con infecciones por estas bacterias. La frecuencia de cepas productoras de BLEEs en diferentes países van de 20 al 48% (7), sin embargo en nuestro país (8,9) se destaca la elevada frecuencia (50-60%) predominando en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Serratia marcescens*.

Las BLEEs son enzimas producidas por bacterias Gram-negativas capaces de hidrolizar antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro, siendo además las cepas productoras de BLEEs resistentes contra otra clase de antimicrobianos

como aminoglucósidos, quinolonas, etc., puesto que los genes que codifican estas enzimas y otros genes de resistencia se localizan dentro mismo plásmido y son transferidos juntos de una bacteria a otra.

El porcentaje de BLEEs proveniente de *K pneumoniae* en América latina es de 25%, en Europa 23%, y en E.U 8%. Los estudios de biología molecular han demostrado que la diseminación de las cepas productoras BLEEs intrahospitalarias tiene un patrón clonal y por otro lado la diseminación geográfica tiene un patrón policlonal. (10)

De los fármacos disponibles para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, las cefalosporinas tanto de segunda como de tercera generación, impulsan el crecimiento excesivo y rápido de algunos microorganismos que no se eliminan o inhiben con la terapia, como *Clostridium difficile*, *S. aureus* meticilino-resistente, enterococo multiresistente y específicamente enterobacterias productoras de BLEEs (11).

Las infecciones nosocomiales constituyen un problema grave en nuestro país, la tasa de incidencia va de 2.5 a 18.9 infecciones por 100 egresos (12). *K. pneumoniae* es uno de los patógenos que se identifica con frecuencia sobre todo en paciente inmunocomprometidos, con enfermedades crónicas y recién nacidos (13) y en los últimos años ha incrementado su frecuencia en el Hospital de Pediatría, con respecto a años anteriores (14,15).

En los últimos años se han desarrollado estrategias para controlar la diseminación de cepas multiresistentes. Así dentro las prácticas para promover la optimización de uso de antibióticos y limitar la emergencia de bacterias multiresistentes se encuentran: 1) Desarrollo de protocolos-guía para el uso de antibióticos que evitan la administración innecesaria de antibióticos e incrementa su efectividad temprana. 2) Restricción de formularios hospitalarios para limitar el uso de ciertos antibióticos (carbapenémicos, quinolonas, cefalosporinas de tercera generación), 3) Cambios en los esquemas de antibióticos en forma

rotatoria programada, 4) Combinación de terapias antimicrobianas, para reducir la emergencia de bacterias multirresistentes, y 5) Evitar la transmisión horizontal mediante el apego a las medidas para el control de las infecciones nosocomiales en los pacientes hospitalizados (16, 17).

En el Hospital de Pediatría el problema de resistencia en *Klebsiella pneumoniae* es muy elevado, como ha sido demostrado en diferentes estudios efectuados a lo largo de los últimos 8 años. Durante 1996 y 97 una clona de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEEs fue responsable de un 50% de las infecciones nosocomiales por este microorganismo, y las beta-lactamasas SHV-2 y SHV-5 estaban codificadas en un plásmido autotransferible de 170kb y otro entre 40 a 90 kb (18,19). Posteriormente al tener un reforzamiento en las medidas de control de infecciones se encontró que en cepas colectadas en 1999 y 2000, el 76% eran resistentes a ceftazidima, y que la resistencia estaba codificada en un plásmido de 80kb, la BLEE correspondió a SHV-5 (20). Estas cepas tenían a diferencia de los años previos, un origen diferente (no había predominio de clonas). Posteriormente se evaluó la repercusión clínica que tienen estas infecciones nosocomiales en el pronóstico de los pacientes, encontrando una letalidad asociada de 55%, y predominio de cepas con un perfil de multirresistencia (cepas BLEEs positivas 90% resistentes a amikacina, 100% a piperacilina, 20% cefepime y 9% norfloxacin), lo que llevó a la necesidad de utilizar carbapenémicos de primera elección en pacientes con infecciones por *K.pneumoniae* de origen nosocomial, debido a la elevada frecuencia de falla con otros esquemas (60%) (21). Es posible que el uso de ceftazidima en combinación con amikacina como esquema empírico para pacientes con neutropenia y fiebre (20 episodios por mes), haya contribuido sustancialmente al problema de BLEEs en cepas de enterobacterias en el Hospital. Ahora, siendo necesario el uso de carbapenémicos, podría contribuir a la selección de gram-negativos productores de carbapenemasas, sumándose a los problemas de resistencia actuales.

En diferentes trabajos, alrededor del mundo, han evaluado el reemplazo de cefalosporinas de amplio espectro por otros fármacos que pudieran contribuir menos al estímulo para producción de BLEEs. Este reemplazo ha demostrado tener impacto sobre el grado de resistencia bacteriana, con disminución en el porcentaje de resistencia a ceftazidima y disminución en las tasas de mortalidad (22-28).

ESTUDIO	UBICACION	REDUCCION	REEMPLAZO	Disminución tasa BLEEs
Meyer, 1993	NYC	73% ceftazidima	Imipenem	60%
Rice 1996	Cleveland	60% ceftazidima	Piperacilina/tazobactam	64%
Peña 1998	Barcelona	87% ceftazidima	Piperacilina/tazobactam	89%
Rahal 1998	NYC	80% cefalosporinas	Imipenem	44%
Quale 1998	NYC	66% ceftazidima	Piperacilina/tazobactam	33%
Patterson 2000	Texas	71% ceftazidima	Ticarcilina-clavulanato Piperacilina/tazobactam	20%

Es posible que el cambio en el uso de antibióticos tenga un efecto significativo en la presencia de cepas multiresistentes, y junto con los esfuerzos para controlar las infecciones se reduzca su propagación. La disminución en el empleo de cefalosporinas de tercera generación, en diferentes situaciones clínicas puede ser una estrategia útil que requiere de evaluación estrecha a nivel de microbiológico fenotípico y molecular de estas cepas productoras de BLEEs.

Con los antecedentes de lo publicado por otros autores, se propuso la sustitución de ceftazidima por antibióticos con eficacia clínica y actividad similar (29-35). Tanto ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam han demostrado su eficacia para pacientes con fiebre y neutropenia.

Con la finalidad de evaluar el impacto de la disminución del uso de ceftazidima se realizó el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Determinar el impacto de la reducción del uso de ceftazidima como esquema empírico en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia del hospital de Pediatría, sobre la resistencia mediada por BLEEs a beta-lactámicos en enterobacterias nosocomiales, y específicamente
2. Identificar el tipo de BLEEs y comparar los perfiles de susceptibilidad de las enterobacterias nosocomiales productoras de BLEEs.

## **MATERIAL Y METODOS.**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Este centro de tercer nivel de atención, cuenta con 194 camas y 5 áreas de hospitalización: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) 18 camas, Unidad cuidados intensivos Neonatales (UCIN) 24 camas, Unidad de Transplantes 5 camas y las áreas de hospitalización de acuerdo a la edad pediátrica (lactantes, preescolares, escolares y adolescentes). Es centro de referencia de pacientes derechohabientes al IMSS de Morelos, Guerrero, Querétaro y Chiapas.

**Diseño del Estudio:** Se planeó un estudio de antes y después del periodo comprendido de enero de 2004 a marzo de 2005. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Bioética con el número 2003/3603/087.

## **INTERVENCIÓN.**

Desde 1996 el esquema empírico utilizado para pacientes con cáncer fiebre y neutropenia es ceftazidima/amikacina. Se planeó la intervención durante los meses de enero a marzo con el uso de ceftazidima/amikacina en la forma habitual, y los siguientes tres meses, la sustitución de ceftazidima por ticarcilina/clavulanato, de julio a septiembre nuevamente ceftazidima más amikacina y de octubre a diciembre piperacilina/tazobactam, sin embargo, no fue posible contar con dicho antibiótico hasta el mes de enero, por lo cual de julio a diciembre se utilizó ceftazidima más amikacina y de enero a marzo de 2005 piperacilina/tazobactam. En todos los esquemas se incluyó amikacina. El consumo de antibióticos se obtuvo de la base de datos de la farmacia del hospital y se determinó el consumo promedio en gramos por mes.

La recomendación para pacientes con neutropenia y fiebre, con foco infeccioso identificado o bien, con catéter venoso central no se modificó. Tampoco los

tratamientos específicos de acuerdo al aislamiento, los cuales fueron indicados por los médicos tratantes.

**Recopilación de datos:** Se registraron todos los ingresos con diagnóstico de cáncer, fiebre y neutropenia, obteniéndose de los expedientes clínicos, la siguiente información: edad, sexo, enfermedad de base, esquema antibiótico empírico inicial, focalización de la infección diagnóstico clínico y posteriormente, modificaciones al esquema, y aislamiento microbiológico.

Para evaluar el impacto de la disminución del uso de ceftazidima, se registraron todos los eventos de infección nosocomial invasiva por enterobacterias durante los diferentes periodos del estudio. Se calcularon las tasas y la densidad de incidencia, de acuerdo a los datos registrados en el Departamento de Epidemiología Hospitalaria.

Las cepas colectadas durante estos periodos fueron sometidas a los ensayos microbiológicos. El procesamiento de los cultivos, aislamiento e identificación se llevó a cabo en el laboratorio clínico, sección de Microbiología. Se determinó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana mediante prueba de dilución en agar. De acuerdo al valor de corte recomendado por el CLIS se estableció si la cepa es sensible o resistente (36).

En el caso de tener una Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a ceftazidima  $\geq 2$  mg/L se probó la producción de BLEEs, por difusión en disco, con ceftazidima y cefotaxima con y sin ácido clavulánico. Las cepas positivas para producción de BLEEs se consideran resistentes a los beta-lactámicos (cefalosporinas de 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación).

El tipo de beta-lactamasa se identificó mediante punto isoeléctrico, de acuerdo a Silva y cols. (37)

**Análisis estadístico**

Estadística: Se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias simples, y para estadística inferencial se empleó chi-cuadrada (diferencia de proporciones), utilizando el programa estadístico Epi-Info versión 2002. Se comparó la frecuencia de resistencia en las cepas de enterobacterias, al inicio y al final de la intervención, así como el número de episodios y tasas de infección nosocomial con respecto al año previo.

## RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se registraron 171 episodios de fiebre y neutropenia en pacientes hemato-oncológicos, en los que se inició tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro. El promedio de episodios por mes fue 11.4, la edad promedio de los pacientes fue de 6.7 años (4 meses a 16 años), con predominio en el sexo masculino (63%). Las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron las leucemias agudas (cuadro 1).

El consumo de medicamentos por mes, de acuerdo a las diferentes etapas del estudio se observa en el cuadro 2. Durante el año previo (2003), el consumo promedio de ceftazidima fue de 700 g mensuales. En los periodos dos y cuatro hubo reducción del uso de ceftazidima en un 35% y 42% respectivamente, aunque el periodo 3 fue de 6 meses en lugar de tres meses, como se había planeado al principio. El promedio mensual de consumo de amikacina fue de 500 gramos, no hubo variación en los diferentes periodos.

El principal esquema empírico empleado fue la combinación de ceftazidima-amikacina en un 59.6% (102) del total de las prescripciones, piperacilina/tazobactam más amikacina en 14% (24) y ticarcilina-clavulanato más amikacina en 13% (22). Veintitrés (13%) episodios recibieron diferentes esquemas que incluyeron imipenem, ciprofloxacina, meropenem. En los periodos 1 y 3 el 100% de los pacientes recibieron ceftazidima más amikacina. En los periodos 2 y 4, la tercera parte de los pacientes recibieron el otro esquema (ticarcilina/clavulanato o piperacilina/tazobactam más amikacina).

La modificación al tratamiento empírico se realizó en 26% de los pacientes, con ceftazidima-amikacina 30%, piperacilina-tazobactam más amikacina 14% y para ticarcilina-clavulanato/amikacina de 13%.

En la mayoría de episodios no hubo focalización de la infección, ni se identificó microorganismo (105). Treinta y cinco pacientes (20%) tuvieron focalización de la infección, 4 pacientes con más de un foco. El sitio más frecuente (51%) fue el aparato respiratorio (17 neumonías), y en segundo lugar aparato digestivo (gastroenteritis 15%).

En 31 (18%) episodios se tuvo identificación microbiológica de la infección por aislamiento en cultivos. El total de episodios causados por enterobacterias fue 22 (70%). En este grupo de pacientes es en el que se realizó el mayor número de modificaciones en los esquemas antimicrobianos (cuadro 3).

### **INFECCIONES NOSOCOMIALES POR ENTEROBACTERIAS.**

Durante el periodo de estudio se registraron 160 episodios de infecciones nosocomiales por bacilos Gram-negativos aerobios, de los cuales las enterobacterias ocasionaron 32%, para un total de 55 episodios, con predominio en el sexo masculino 58%, la edad promedio fue 4.5 años (1 mes a 16 años). Con relación al tipo de enterobacteria aislada, las del género *Klebsiella* fueron las más frecuentes (50), y de estas, predominó *K. pneumoniae* con 45/55 episodios (81%). (cuadro 4). Con respecto a las infecciones registradas por esta bacteria el año previo (2003), el número de episodios disminuyó un 40% (de 5.5 episodios por mes a 3.3 episodios por mes), y también se registró una disminución en la tasa x 100 egresos (1.33 durante 2003 y 1.0 durante 2004) y la densidad de incidencia (1.4 vs. 1.03 x 1000/días estancia), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Cuadro 5).

Las infecciones por enterobacterias se distribuyeron en las diferentes áreas del hospital, predominando en el cuarto piso (UCIN y lactantes). En el resto de las áreas el número de infecciones fue menor. El número de aislamientos que fueron positivos para la producción de BLEEs fue de 16/55 (29%), y casi todas las cepas se ubicaron en el cuarto piso (12/16) (Cuadro 6).

El perfil de susceptibilidad para las enterobacterias causantes de infección nosocomial de acuerdo a los diferentes periodos de estudio se observa en el cuadro 7. No hubo diferencia para las cepas con resistencia a ceftazidima, y que posteriormente fueron corroboradas como productoras de BLEEs a lo largo de los cuatro periodos ( $p= 0.46$ ), sin embargo se encontró una reducción estadísticamente significativa para la resistencia a amikacina, con un 0% de resistencia en el último periodo ( $p= 0.025$ ).

Las enterobacterias BLEEs positivas, tuvieron un perfil de susceptibilidad diferente, con resistencia elevada a amikacina (37.5%), imipenem (25%), y un aislamiento (6%) de *E. coli* resistente a norfloxacin. Solamente una cepa fue multirresistente (resistente a beta-lactámicos, amikacina, imipenem y quinolona).

Las características microbiológicas de las enterobacterias aisladas productoras de BLEEs demostraron un predominio los puntos isoeléctricos 5.4, 7.6 y 8.2 lo cual sugiere la presencia de TEM-1, SHV-2a y SHV-5. (cuadro 8). Se encontró que 7 cepas (6 *Klebsiella pneumoniae* y 1 *Enterobacter cloacae*) tuvieron un perfil isoeléctrico idéntico con los tres puntos. La beta-lactamasa de espectro extendido que se identificó con mayor frecuencia fue SHV-5. Todas las enterobacterias productoras de BLEEs a excepción de tres fueron recuperadas de pacientes hospitalizados en UCIN y Lactantes.

## DISCUSIÓN

Las beta-lactamasas son el principal factor de resistencia de las bacterias Gram-negativas contra los antibióticos beta-lactámicos, estas enzimas, han evolucionado, y se han diseminado de forma alarmante posterior a la introducción al uso de las cefalosporinas de amplio espectro. Estos microorganismos pueden llegar a ser prácticamente intratables, si continúan acumulando información genética que les permita comportarse como multirresistentes. Los principales sitios que se ven afectados son las unidades hospitalarias (38).

El control de las infecciones nosocomiales por enterobacterias productoras de BLEEs y las estrategias de control de antibióticos son necesarios para detener la emergencia de este problema (39). Cada unidad hospitalaria debe registrar y mantener una vigilancia sistematizada de las bacterias resistentes a los antibióticos por medio del laboratorio. Sin embargo, en lo que se refiere a detección de BLEEs, esto no siempre es posible, ya que en la mayoría de los hospitales no se determina de forma rutinaria su presencia, y solamente se informa si la bacteria es susceptible o no a los diferentes beta-lactámicos (40,41). Las bacterias pueden mostrar en la mayoría de los casos una falsa susceptibilidad *in vitro*. Estos microorganismos resistentes pueden dar origen tanto a infecciones endémicas como epidémicas, e incluso los brotes pueden ocurrir por un tiempo prolongado sin detectarse (42,43).

En este estudio se propuso realizar un estudio de antes y después, con la finalidad de disminuir el consumo de ceftazidima en el hospital. Esta cefalosporina de tercera generación tiene como principal uso ser parte del esquema empírico en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre. Con la sustitución por ticarcilina/clavulanato o piperacilina/tazobactam se pretendió disminuir la presión selectiva durante periodos alternos de tiempo. Se logró en dos periodos, la reducción de ceftazidima en un 35% y 42%, en comparación con otros estudios

(60-90%%), esta reducción no fue tan importante. Por tanto el tratamiento más frecuentemente empleado durante 2004, todavía fue ceftazidima/amikacina. La mayoría de los pacientes que tuvieron aislamiento etiológico del episodio febril cursaron con una infección por bacilos Gram-negativos, de los cuales, las enterobacterias fueron las más frecuentes.

El ciclar los antibióticos y la restricción del formulario antimicrobiano, (sobre todo uso de cefalosporinas de tercera generación), han demostrado disminuir la presión de selección, con la consiguiente restauración de la susceptibilidad a los antimicrobianos sometidos a dicha restricción, con un nivel de evidencia científica I – II ( 42). El efecto de estos cambios se observa no solamente en los pacientes donde se indica el tratamiento, sino en todas las bacterias de origen nosocomial que habitualmente dan lugar a infecciones endémicas. Las infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias en el Hospital de Pediatría han ocupado los primeros tres lugares en los últimos cinco años, y se han asociado a un gran impacto en el curso clínico y sobrevida en los pacientes así como costos de atención (19-21). En particular *Klebsiella pneumoniae* es la principal causante de bacteriemia y sepsis, sobre todo en pacientes hospitalizados en el cuarto piso. Durante el periodo de estudio se encontró una leve disminución tanto del número de episodios como de las tasas registradas en el hospital. El efecto de la intervención pudiera llegar a ser mayor si se mantiene de acuerdo a lo planeado inicialmente.

En UCIN se hospitalizan neonatos en estado crítico, referidos de otras hospitales, con tratamientos antimicrobianos previos, habitualmente de amplio espectro; el espacio reducido entre los pacientes, el personal limitado de enfermería, la estancia prolongada y la necesidad de múltiples procedimientos invasivos que son empleados para su diagnóstico y tratamiento, favorece la adquisición y diseminación de estos microorganismos resistentes. Los pacientes que ya no requieren cuidado intensivo, se trasladan al servicio de lactantes para continuar con su vigilancia. Se sabe que el reservorio de las enterobacterias es

principalmente el tracto digestivo, así como orofaríngeo, heridas quirúrgicas y vías urinarias, lo que facilita su transmisión vertical (44). Al estar esta población expuesta a múltiples esquemas antimicrobianos, y por sus factores de riesgo, desarrollan la infección y requieren nuevamente tratamientos de amplio espectro que modifican la colonización gastrointestinal y que no eliminan las enterobacterias resistentes (6,11). Así se perpetúa la colonización y el crecimiento excesivo en los pacientes en estas unidades.

Los cambios en el formulario permiten la eliminación de aquellas clonas menos aptas para la supervivencia, hasta que se obtiene el efecto deseado (disminución de poblaciones resistentes). Hasta el momento no se pudo establecer un tiempo ideal para la sustitución o rotación de antimicrobianos y cada estrategia se evalúa en cada unidad hospitalaria (45, 46). Un supuesto inicial fue que los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que reciben esquemas empíricos en varias ocasiones eran un reservorio importante de enterobacterias productoras de BLEEs, sin embargo únicamente dos pacientes (12%) fueron afectados por estos microorganismos. Esto lleva a considerar que, el reservorio principal son los pacientes del cuarto piso, que constituyen tanto la población afectada como la que introduce estas cepas al hospital, en el momento en que se trasladan de otras unidades. Las medidas para el control de las enterobacterias resistentes deberán por tanto enfocarse a las unidades de segundo nivel que refieren pacientes a este Hospital, donde los programas para el uso adecuado de antimicrobianos y posiblemente la restricción de su formulario serán un punto indispensable.

Con relación a los tipos de BLEEs, encontradas por medio del punto isoelectrico, cabe destacar que SHV2-a y SHV-5 siguen siendo las más importantes en los últimos años, tanto en México como en el resto de América Latina. Desde su identificación por primera vez en Chile en 1987 sabemos que han evolucionado de mutaciones de SHV1, en los aminoácidos (serina y lisina) de la posición 236 y 237. Los plásmidos responsables de su producción son grandes

(90 kb a 180kb) y transportan otros determinantes de resistencia para diferentes antimicrobianos. La frecuencia en América Latina es mayor en comparación al resto del mundo (11), esta situación probablemente este relacionada a la menor disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, ya sea por su costo y variedad, en comparación con los países desarrollados, lo que orilla a emplear de forma inapropiada solo unos cuantos antibióticos de amplio espectro como son las cefalosporinas que ha llevado a la selección y persistencia de estas cepas resistentes.

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones: la disminución en el uso de ceftazidima no fue superior al 50% y los periodos de tiempo no se efectuaron en la forma programada. Sin embargo, con estos resultados se destaca la necesidad de implementar medidas para su control más allá del propio hospital. Los cambios en los perfiles de resistencia sugieren posiblemente modificación en la información genética de estas bacterias, en particular para la resistencia aminoglucósidos. Es necesario un análisis molecular complementario para unir los datos epidemiológicos y proponer mejores recomendaciones.

**CONCLUSIONES:**

No se encontró una disminución significativa de la resistencia a ceftazidima en las enterobacterias al reducir el consumo de ceftazidima por periodos de tres meses en un 40% .

A pesar de no observar un cambio aparente en la frecuencia de enterobacterias productoras BLEEs, se logró disminuir la resistencia a amikacina de forma significativa

El tipo de BLEEs identificada con mayor frecuencia es SHV-5.

La principal enterobacteria productora de BLEEs es *Klebsiella pneumoniae*, localizándose el problema en los servicios de UCIN y lactantes. Habrá que dirigir los esfuerzos de control de infección nosocomial a esta área del hospital y hacia los hospitales de segundo nivel que refieren pacientes a nuestro hospital.

**Cuadro 1. PRINCIPALES ENFERMEDADES DE BASE DE PACIENTES  
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

<b>Diagnóstico Base</b>	<b>No de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
Leucemias agudas	122	70.0%
Linfoma No Hodgkin	10	5.8%
Tumor Neuroectodermico Primitivo	10	5.8%
Anemia Aplasica	7	4.06%
Osteosarcoma	7	4.06%
Rabdomiosarcoma	4	2.3%
Neuroblastoma	3	1.7%
Ependimoma	2	1.16%
Sarcoma Ewing	2	1.16%
Histiocitosis	2	1.16%
Tumor Wilms	1	0.58%
Hepatoblastoma	1	0.58%
<b>TOTAL</b>	<b>172</b>	<b>100%</b>

**Cuadro 2. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN GRAMOS/MES Y  
PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE CEFTAZIDIMA  
DE ACUERDO AL PERIODO**

<b>Antibiótico</b>	<b>Periodo 1 Enero-Marzo 2004</b>	<b>Periodo: 2 Abril-Junio 2004</b>	<b>Periodo 3 Julio-Diciembre 2004</b>	<b>Periodo 4 Enero-Marzo 2005</b>
Ceftazidima	633g	408g (-35%)	620g	367g (-42%)
Ticarcilina/ac clavulánico	0	1040 g	0	0g
Piperacilina/ tazobactam	0	84 g	0	714 g

**Cuadro 3. FIEBRE Y NEUTROPENIA CON MICROORGANISMO AISLADO, ESQUEMA ANTIMICROBIANO Y MODIFICACIONES.**

Microorganismos	No de episodios	Tratamiento	Modificaciones
<b>ENTEROBACTERIAS</b>			
<i>K. pneumoniae</i> (12)	10	Ceftazidima-amikacina	
	2	Ticarcilina-clavulanato	
<i>E. coli</i> (6)	3	Imipenem-Amikacina	Meropenem-ciprofloxacino
	1	Ceftazidima-amikacina	Imipenem-amikacina
	1	Piperacilina-tazobactam-amikacina	
	1	Imipenem-amikacina.metronidazol	
<i>Serratia marcescens</i>	1	Ceftazidima-amikacina	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	Ceftazidima-amikacina	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	Ceftazidima-amikacina	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	Ciprofloxacino-amikacina TM/ SMZ	
SUBTOTAL 22			
<b>NO FERMENTADORES</b>			
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	Ceftazidima-amikacina	Imipenem-amikacina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	Piperacilina-tazobactam-amikacina	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Fallecio antes iniciar de tratamiento	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Piperacilina-tazobactam-amikacina	
SUBTOTAL 26			
<b>COCOS GRAM POSITIVOS</b>			
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Meropenem-amikacina	Linezolid
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Ceftazidima-amikacina	
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	2	Ceftazidima-amikacina-dicloxacilina	
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	1	Dicloxacilina-amikacina	
TOTAL 31			

**Cuadro 4. ENTEROBACTERIAS CAUSANTES  
DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.**

<b>Enterobacteria</b>		<b>No de episodios (%)</b>
<i>Klebsiellas</i>	<i>K. pneumoniae</i>	45 ( 81%)
	<i>K oxytoca</i>	3 (5.4%)
	<i>K.ozonae</i>	2 (3.6%)
<i>Escherichia coli</i>		2 (3.6%)
<i>Enterobacter cloacae</i>		1 (1.8%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>		2 (3.6%)
<b>TOTAL</b>		<b>55 (100%)</b>

**Cuadro 5. Infecciones nosocomiales por  
*Klebsiella pneumoniae* 2003-2004.**

	2003	2004	p
Tasa*	1.3	1.0	0.18
Densidad de incidencia**	1.4	1.03	0.12

\* X 100 egresos

\*\* X 1000 días estancia

**Cuadro 6. DISTRIBUCIÓN POR ÁREA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL  
POR ENTEROBACTERIAS**

<b>Area: total episodios (%)</b>	<b>Microorganismos</b>	<b>No. de episodios</b>	<b>No. cepas BLEEs +</b>
UCIN- LACTANTES Total:22 ( 40% )	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	12
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1
UTIP Total:12 (21.8%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	--
	<i>Klebsiella ozonae</i>	2	--
	<i>Escherichia coli</i>	1	--
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1
ESCOLARES Total:14 (25.4%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	--
	<i>Escherichia coli</i>	1	1
PREESCOLARES Total:7 (12.7%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	--
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	--
<b>TOTAL</b>		<b>55</b>	<b>16</b>

**Cuadro 7. PORCENTAJES DE RESISTENCIA A DIFERENTES  
ANTIMICROBIANOS DE ENTEROBACTERIAS AISLADAS DE PACIENTES  
CON INFECCIÓN NOSOCOMIAL**

ATB	PERIODO 1 Enero- Marzo 04	PERIODO 2 Abril-Junio 04	PERIODO 3 Julio- Diciembre 04	PERIODO 4 Enero- Marzo 05	p
Amikacina	9 %	12.5%	18%	0%	0.025
<b>Ceftazidima</b>	<b>37.5%</b>	<b>26.6%</b>	<b>26%</b>	<b>33%</b>	<b>0.46</b>
Norfloxacina	3%	8.3%	3%	6%	0.17
Imipenem	11%	16%	7%	ND*	

\*ATB: antimicrobiano.

\*ND: no disponible.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Salyers AA, Amábile-Cuevas CF. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2321-2325
2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology*. 2003, 8th ed., ASM USA pp. 1074-1094.
3. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*. 1994; 264:375-381.
4. Jenkins SG. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. *New Horiz* 1996; 4:321-332
5. Maiden MC, Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria. *Clin Infect Dis*. 1998; 27:S12-20.
6. Baquero F, Negri MC, Morosini MI. Antibiotic-selective environments. *Clin Infect Dis* 1998;27:S5-11
7. Drusano GL. Infection in the intensive Care Unit: B Lactamase-mediated resistance among enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing.. *Clin Infect Dis*. 1998;27:S111-6.
8. Silva J., Aguilar C, Estrada MA. Susceptibility to new beta- lactams of enterobacteria extended-spectrum B-lactamase (ESBL) producers and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Mexico. *J Chemother*. 1998;10:102-107.
9. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Daza A, Perez-Prado MC, Salcido L, Santos JI, Alpuche-Aranda CM. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase

**ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA**

**Cuadro 8. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS  
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEES**

AISLAMIENTO	Origen	Sala	CAZ*	AK*	IMP*	CAZ**	CAZ/ CLAV**	BLEES	pl	Tipo de Beta- lactamasa
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	UCIN	32	16	8	7	20.3	pos	5.4,8.2	TEM1-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	UCIN	32	16	8	6	21.9	pos	5.4,7.6,8.2	TEM1-SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	Lact	16	<16	16	11.9	22.1	pos	Negativo	--
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	UCIN	<8	<16	16	11.9	22.1	pos	7.6,8.2	SHV2a- SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	Lact	32	16	16	11.1	25.9	pos	5.4,7.6	TEM1-SHV2a
<i>K.pneumoniae</i>	LCR	Lact	32	32a	<4			pos	5.4,7.6,8.2	TEM1-SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	UTIP	16	32	<4	10.1	23.9	pos	7.6,8.2	SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	Lact	32	16	<4	6	22.1	pos	-8.2	SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	LCR	UCIN	32	<16	<4	8.1	22.1	pos	5.4,7.6,8.2	TEM1- SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	UCIN	32	64	<4	9.4	22.9	pos	5.4,7.6,8.2	TEM1- SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	Lact	32	64	<4	9.1	21.1	pos	5.4,7.6,8.2	TEM1-SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	LCR	UCIN	32	<16	<4	13.1	23.9	pos	5.4,7.6,8.2	TEM1-SHV2a-SHV5
<i>K.pneumoniae</i>	sangre	Lact	32	<16	8	6	22.1	pos	5.4	TEM-1
<i>E.coli</i>	sangre	Escol	32	32	<4	12.9	24.9	pos	Neg	--
<i>E.cloacae</i>	sangre	UTIP	16	<16	<4	6	22.1	pos	5.4, 8.2	TEM1, SHV5
<i>E.aerogenes</i>	sangre	Lact	16	32	16	6	21.1	pos	5.4,7.6,8,2	TEM1, SHV2a, SHV5

\*CMI: concentración mínima inhibitoria (microgamos/mililitro)  
CAZ: Cefotaxidima. AK: Amikacina, CLAV: Ácido Clavulánico  
BLEES: Beta lactamasa de espectro extendido.

\*\*Diámetro en mm de inhibición pl: Punto isoeléctrico  
LCR: Líquido Cefalorraquídeo UCIN:Unidad Cuidados Intensivos Neonatal  
UTIP: Unidad Cuidados Intensiva Pediátrica

- producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 genes. Clin Infect Dis.2004; 38:1067-74.
10. Arizas J, Pujol M. Nosocomial antibiotic resistance in GNB at the ICUs. Clin Pulm Med. 2004;11:71-83
  11. Dancer SJ. The problem with cephalosporins. . J Antimicrob Chemother. 2001;48:463-478.
  12. Diaz Ramos R, Solorzano Santos F, Padilla Barron G, et al. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. Salud Publica Mex.1999; 41:S12-17.
  13. Decre D, Gachot B, Lucet JC. Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum B-lactamase- producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in medical intensive care unit. Clin Infect Dis.1998;27:834-44.
  14. Registros del Laboratorio Clínico, sección de Microbiología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS. 2004.
  15. Nalini S, Katilal M, Patel M. Risk of resistant infections with enterobacteriaceae in hospitalized neonates. Pediatr Infect Dis J.2002; 21:1029-33.
  16. Mollet Mh, fraser RJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med.2001;134:298-314
  17. Kollef MH.2001. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit. Crit Care .2001;5:4-12.
  18. Valenzuela Flores Adriana, Solórzano Santos F, Miranda G. Utilidad de la electroforesis de campos pulsados para analizar cepas de *Klebsiella*

- pneumoniae* multirresistente. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina UNAM. 2001.
19. Miranda G, Castro N, Leaños B, Solorzano F, Siva J. Clonal and horizontal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* expressing SHV-5 extended-spectrum B-lactamase in mexican pediatric hospital. J. Clin. Microbiol. 2004;42:30-34.
  20. Alcántar-Curiel MD, Daza C, Tinoco JC, Morfin R, Solórzano SF, Rodríguez E, Miranda G, Gayosso C, Santos JI, Alpuche AC. Alta frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* nosocomiales productoras de b-lactamasa de espectro extendido (BLEEs) en instituciones mexicanas asociadas a diseminación clonal y horizontal de plásmidos conjugativos. Resumen. IX Congreso Panamericano de Infectología. Córdoba Argentina. Mayo 2003.
  21. Peregrino L, Miranda MG. Características clínicas de la infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productoras y no productoras de beta lactamasa de espectro extendido (BLEEs). Factores asociados a falla terapéutica en pacientes pediátricos con infección por *K. pneumoniae*. Tesis Infectología Pediátrica. Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS. 2003.
  22. Bantar C, Vasco E, Heft C, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporin by piperacillin-tazobactam, impact on sustained high rates of bacterial resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:392-395.
  23. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Gracia RC, James RP. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp. Epidemiol. 2000;21:455-458.

24. Quale J, Landman D, Surina G, et al. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control on outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1020-25.
25. Meyer KS, Urban C, Eagan JA. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med.* 1993; 119:353-358.
26. Rice LB, Ericksen EC, DeVente. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland department of veterans affairs medical center. *Clin Infect Dis.* 1996;23:118-124.
27. Peña C, Pujol M, Ardanury C. Epidemiology and successful control of a large outbreak due *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:53-58
28. Rahal JJ, Urba C, Hom C. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;280:1233-1237.
29. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reducing in the incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis.* 1999;42: 53-58.
30. Shlaes DM, Baughman R, Boylen CT, et al. Piperacillin-tazobactam compared with ticarcillin-clavulanate in community-acquired bacterial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34:565-577.
31. Buisson B, Sollet SP, Schweich H, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam-amikacin versus ceftazidime/amikacin: A multicenter randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 1997; 26:346-54.
32. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J. Antimicrob Chemother.* 1999;43:389-397.

33. Figueroa A, Rivero N, Pajuelo F, et al. Estudio comparativo piperacilina-tazobactam frente a imipenem-cilastatina en la neutropenia febril (1994-1996). *Med Clin*. 2001;116:610-611.
34. Arguedas A, Sifuentes J, Loaiza C, et al. An Open, Multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam in the treatment of pediatric patients with intra-abdominal infections. *J Chemother*.1996; 8:130-136.
35. Gorbah SL. Treatment of intra-abdominal infections. *J. Antimicrob Chemother*.1993; 31 (suppl 1A):67-78.
36. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. Pennsylvania 19087-1898. USA, 2005.
37. Silva J, Aguilar C, Becerra Z, López-Antuñano F, García R. Extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of enterobacteria in Mexico. *Microb Drug Res*.1999; 5:189-93.
38. Jacoby G, Muñoz L. The new beta-lactamases. *N Eng J Med*. 2005;352: 380-91.
39. Paterson D, Klen W, Mohapatra S. Internal prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum production in nosocomial infections. *Ann Inter Med*. 2004;140:26-32.
40. Andrade V, Silva J. Caracterización de *Klebsiella pneumoniae* productoras de la beta lactamasa SHV 5, en una unidad de cuidados intensivos. *Salud Publica Mex*. 2004;46:524-528.
41. Schwber M, Raney P, Rasheed K. Utility of NCCLS Guidelines of identifications of extended spectrum beta lactamases of *Enterobacteriaceae*. *J. Clin. Microbiol*.2004;42:294-298
42. Kollef M, Fraser V. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Inter Med*. 2001;134:298-314.
43. Samaha J, Araj G. Recent developments in beta lactamases and extended spectrum beta lactamases. *BMJ*.2003;327(22):1209-1213.
44. Bisson G, Neil O, Badaus J. Extended spectrum beta lactamase-producing *Escherichia Coli* and *Klebsiela* species: Risk factors for colonization and

- impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(5):254-260.
45. Mebis J, Goossens H, Bruneyneel. Decreasing antibiotic resistance of enterobacteriaceae by introducing a new antibiotic combination therapy for neutropenic fever patients. *Leukemia.* 1998;12:1627-9.
46. Dud B, Chen D, Liu D. Restriction of third- generation cephalosporin use decreases infection rate-mortality. *Crit Care Med.*2003;31(4):350-367.