

Caracterización fenotípica de enterobacterias aisladas en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Phenotypic characterization of enterobacteria isolated from patients with human immunodeficiency virus infection/AIDS

Dra. Tersilia García Castellanos,^I Lic. Daniel Salazar Rodríguez,^I Lic. Franger Castillo Kindelán,^{II} MSc. Wilder Rodríguez Soto,^I Téc. Teresa Reyes Reyes^I

^I Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

^{II} Laboratorio Farmacéutico "Julio Trigo". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana/sida se incrementa el riesgo de padecer infecciones por enterobacterias.

Objetivo: caracterizar fenotípicamente las enterobacterias causantes de infecciones en estos pacientes.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo prospectivo, en el Instituto "Pedro Kourí", de marzo de 2010 a marzo de 2011. Se procesaron muestras de esputo, lavado bronquial, secreciones faríngeas, óticas y vaginales, orina, fecales, lesiones de piel, sangre y catéteres, en 65 pacientes (ambulatorios y hospitalizados). La identificación bacteriológica y la susceptibilidad antimicrobiana de los 73 aislamientos, se determinaron mediante sistema VITEK 2 Compact (bioMérieux, Francia).

Resultados: se identificaron *Escherichia coli* (30), *Klebsiella* spp. (19), *Enterobacter* spp. (15), *Proteus* spp. (7) y *Serratia* spp. (2). Prevalcieron las sepsis en pacientes hospitalizados (87,7 %). Menos de 50 % de las enterobacterias resultaron resistentes a las cefalosporinas, excepto *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. (68,4 % y 93,3 % de resistencia a cefepima y ceftaxima, respectivamente), y más del 80 % se mostró sensible a la amikacina. Se observó resistencia a piperazilina/tazobactam y ciprofloxacina en 27,3 % y 15 %, respectivamente. Se detectó 34,2 % de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Conclusiones: *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. causan frecuentemente infecciones en pacientes VIH/sida. El estudio de la sensibilidad antimicrobiana por VITEK 2 Compact, sugiere que las cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas y

piperacilina/tazobactam, pudieran constituir una alternativa terapéutica en estos casos.

Palabras clave: pacientes VIH/sida, infecciones, Enterobacteriaceae, sensibilidad antimicrobiana, fenotipos de resistencia.

ABSTRACT

Introduction: the risk of infections caused by enterobacteria increases in HIV patients.

Objective: to phenotypically characterize the enterobacteria responsible for infections in these patients.

Methods: a prospective and descriptive study was conducted in "Pedro Kourí" Institute from March 2010 to March 2011. Samples of sputum, bronchial lavage, pharyngeal, ear and vaginal secretions, urine, stool, skin lesions, blood and catheters taken from 65 patients (ambulatory and hospital) were processed. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility of 73 isolates were determined by automated system VITEK 2 Compact (bioMérieux, France).

Results: *Escherichia coli* (30), *Klebsiella* spp. (19), *Enterobacter* spp. (15), *Proteus* spp. (7) and *Serratia* spp. (2) were identified. Sepsis in hospitalized patients (87.7 %) was prevalent. Less than 50 % of Enterobacteriaceae were resistant to cephalosporins, except *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. (68.4 % and 93.3 % resistance to cefepime and ceftazidime, respectively) and over 80% were sensitive to amikacin. Resistance to piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin was observed in 27.3 % and 15 % of cases, respectively. In the study, 34.2 % of extended-spectrum beta-lactamases-producing strains was detected.

Conclusions: *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. often cause infections in HIV patients. The study of antimicrobial susceptibility by using VITEK 2 Compact system, suggests that cephalosporins, aminoglycosides, quinolones and piperacillin/tazobactam, could be effective therapeutic alternatives in these cases.

Key words: HIV/AIDS patients, infection, Enterobacteriaceae, antimicrobial susceptibility, resistance phenotypes.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la familia Enterobacteriaceae se involucran en la etiología de las infecciones bacterianas en pacientes con VIH/sida, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y especies del género *Enterobacter*, que se presentan sobre todo como causa de las infecciones intrahospitalarias y en los individuos con un número de linfocitos TCD₄ menor que 100 células/mm³.¹ La hospitalización frecuente y prolongada, además del uso de quimioprolácticos para impedir el desarrollo de las enfermedades oportunistas, originan un incremento de la resistencia antimicrobiana en bacterias identificadas en los pacientes con VIH/sida.² Actualmente se pueden realizar las pruebas bioquímicas y enzimáticas con equipos automatizados comerciales, entre los que se encuentra el sistema automatizado VITEK 2 Compact (bioMérieux, Francia), que realiza la identificación microbiana, así como la detección e interpretación de la resistencia antimicrobiana. Este sistema ofrece múltiples ventajas en cuanto al diagnóstico de las infecciones y ha sido demostrada su eficacia en relación con la concordancia con los métodos manuales convencionales,

para la identificación y el estudio de la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias grampositivas y gramnegativas, que se identifican habitualmente en los laboratorios de microbiología.³

La importancia del tema motivó la realización de esta investigación, que se propuso como objetivo principal identificar, determinar la sensibilidad y caracterizar los fenotipos enzimáticos de resistencia de las enterobacterias causantes de infecciones en pacientes con VIH/sida, que acudieron al Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), entre marzo de 2010 hasta marzo de 2011.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en el Laboratorio de Microbiología Clínica del IPK, entre marzo de 2010 hasta marzo de 2011, para caracterizar fenotípicamente las enterobacterias identificadas en este período de tiempo. Se caracterizaron 73 cepas de enterobacterias aisladas de diversas muestras clínicas (esputo, lavado bronquial, secreciones faríngeas, óticas y vaginales, orina, lesiones de piel, sangre y muestras procedentes de catéteres) provenientes de pacientes VIH/sida, tanto ambulatorios como hospitalizados.

Criterios de exclusión: se excluyeron las muestras procedentes de los pacientes que estuvieron bajo tratamiento con antimicrobianos 7 días previos a la recolección de las muestras clínicas.

La identificación bacteriológica, el comportamiento de susceptibilidad antimicrobiana (frente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, piperazilina/tazobactam, cefoxitina, ceftazidima, cefepima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina) y los fenotipos enzimáticos de resistencia se determinaron mediante el sistema automatizado VITEK 2 Compact (*bioMérieux*, Francia).

Siguiendo las indicaciones del fabricante, se prepararon los inóculos hasta alcanzar una densidad óptica de 0,5-0,63 en la escala de McFarland. Las tarjetas de identificación y susceptibilidad utilizadas fueron GN y AST-N082, respectivamente. Los diversos fenotipos enzimáticos de resistencia en las enterobacterias identificadas: producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), presencia de cefalosporinasa cromosómica clase C (Ampc), betalactamasa SHV1, penicilinasas adquiridas o inhibidores, producción de acetiltransferasa o nucleotiltransferasa. También se determinaron mediante el sistema VITEK 2 Compact.

Cepas control (ATCC): *Klebsiella pneumoniae* 700603, *Escherichia coli* 25922, *Proteus mirabilis* 12453, *Enterobacter aerogenes* 13048.

Análisis estadístico: los datos se procesaron mediante el programa Microsoft Excel (Windows XP). Los resultados se expresaron en porcentajes y se mostraron en tablas y gráficos. La asociación entre la hospitalización y producción de BLEEs, se midió calculando la razón de confianza (*odds ratio*, por sus siglas en inglés), considerando significativos valores superiores a 1,5 con un intervalo de confianza de 95 %.

RESULTADOS

En esta investigación se identificaron 73 aislamientos de enterobacterias provenientes de 65 pacientes con VIH/sida. Las enterobacterias identificadas fueron *Escherichia coli* (30), *Klebsiella* spp. (19), *Enterobacter* spp. (15), *Proteus* spp. (7) y *Serratia* spp. (2) (Fig. 1). En la figura 2 se indica el origen de las muestras estudiadas, con un predominio de los esputos (44 %) y las muestras de orina (19 %). Prevalcieron las enterobacterias aisladas de infecciones en pacientes ingresados (85 %).

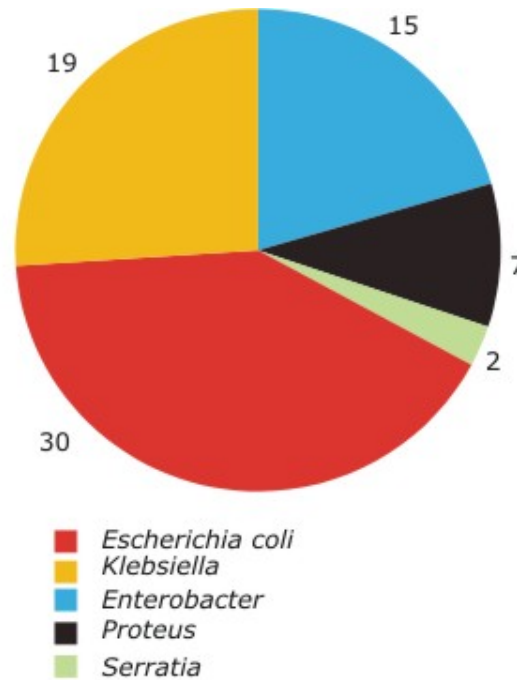


Fig. 1. Enterobacterias identificadas en pacientes con VIH/sida.

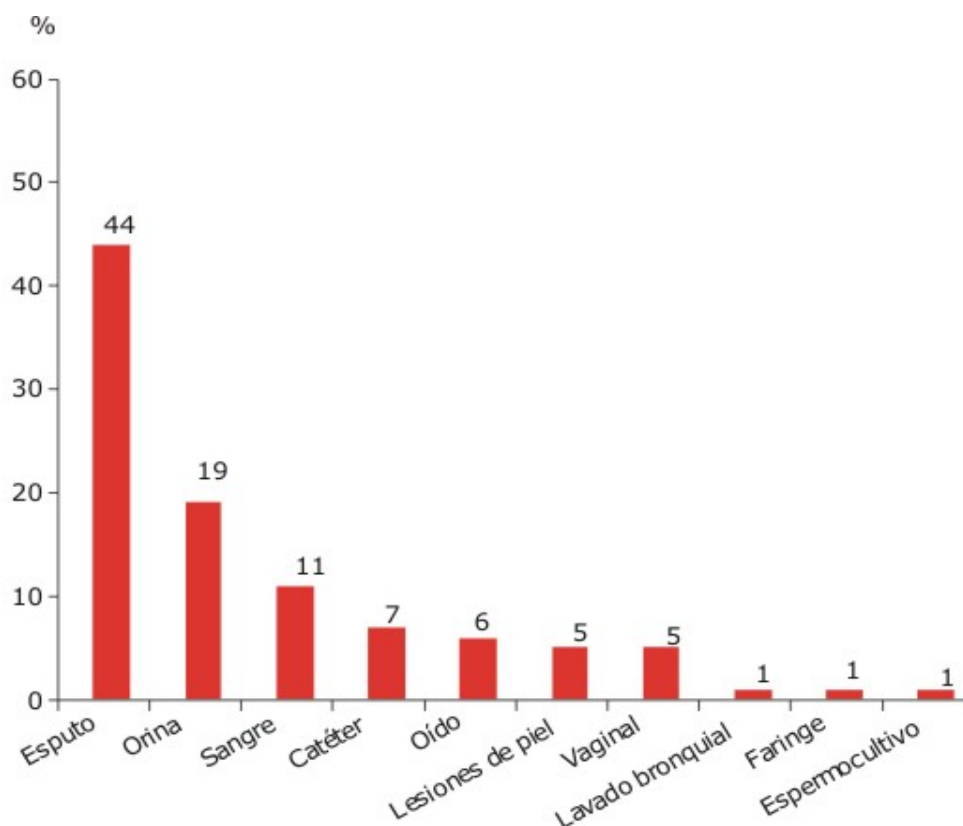


Fig. 2. Distribución de las muestras clínicas estudiadas según origen.

El comportamiento de la resistencia de las enterobacterias identificadas frente a los principales grupos de antibióticos se muestra en la tabla 1, en la cual se observa un bajo porcentaje de enterobacterias resistentes a piperacilina/tazobactam. De forma general, la resistencia a las cefalosporinas fue baja, con excepción de *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. (68,4 % y 93,3 % de resistencia a cefepima y ceftoxitina, respectivamente). De las cepas de enterobacterias identificadas, más de 80 % fue sensible a la amikacina. En esta investigación no se identificaron enterobacterias resistentes a los carbapenémicos. Con respecto a los fenotipos de resistencia a los betalactámicos, prevalecieron las enterobacterias productoras de BLEEs (34,2 %) y con penicilinasas adquiridas (15,1 %) (tabla 2). *Escherichia coli* fue la enterobacteria predominante respecto a la producción de estas enzimas (52 %). Se observó además que las cepas productoras de BLEEs presentaron un elevado porcentaje de resistencia frente a otros antimicrobianos (72 % a gentamicina y 92 % al ácido nalidíxico).

Como se expone en la tabla 3, no se observó asociación entre la hospitalización y la presencia de enterobacterias productoras de BLEEs (razón de confianza 0,92 (0,76-1,11); $p = 0,319$).

En la tabla 4 se presenta la relación de los fenotipos enzimáticos de resistencia a los aminoglucósidos, observándose que el mayor porcentaje correspondió a la combinación de enzimas modificantes de tipo nucleotiltransferasa ANT (2''), acetiltransferasa AAC (3')-II y acetiltransferasa AAC (3')-I.

Tabla 1. Comportamiento de la resistencia antimicrobiana de las enterobacterias identificadas en las infecciones en pacientes con VIH/sida

Antibióticos	Porcentaje de enterobacterias resistentes					Total
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	<i>Serratia</i> spp.	
Ampicilina	76,6	100	100	100	100	86
Ampicilina/Sulbactam	56,6	31,6	93,3	57,1	100	56
Piperacilina/Tazobactan	20	26,3	33,3	42,8	50	27,3
Cefoxitina	10	10,5	93,3	28,6	0	28,7
Ceftazidima	40	36,8	40	28,6	0	38,5
Cefepima	40	68,4	33,3	28,6	50	46,5
Gentamicina	33,3	31,6	26,6	42,8	50	28,7
Amikacina	3,3	5,26	5,26	14,3	0	8,2
Ciprofloxacino	60	31,6	13,3	28,6	50	39,7
Meropenem	0	0	0	0	0	0

Tabla 2. Distribución de las enterobacterias causantes de infecciones en los pacientes con VIH/sida según el fenotipo enzimático de resistencia a los betalactámicos

Mecanismo de resistencia enzimático	<i>Escherichia coli</i> n= 30		<i>Klebsiella</i> spp. n= 19		<i>Enterobacter</i> spp. n= 15		<i>Proteus</i> spp. n= 7		<i>Serratia</i> spp. n= 2		Total n= 73	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
BLEEs	13	52	7	28	3	12	2	8	-	-	25	34,2
Ampc	-	-	-	-	6	100	-	-	-	-	6	8,2
SHV1	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2,7
Penicilinasa adquirida	7	63,6	2	18,1	-	-	2	18,1	-	-	11	15,1
Inibidores Oxa	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2,7

BLEEs: betalactamasas de espectro extendido; AmpC: cefalosporinasa cromosómica clase C; SHV1: betalactamasa tipo SHV1.

Tabla 3. Distribución de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido según su origen extrahospitalario o intrahospitalario

	Infecciones intrahospitalarias	Infecciones extrahospitalarias	Total
Enterobacterias BLEEs +	21	4	25
Enterobacterias BLEEs -	44	4	48
Total	65	8	73

Razón de confianza (*odds ratio*) 0,92 (0,76-1,11); p 0,319).

Tabla 4. Distribución de las enterobacterias causantes de infecciones en los pacientes con VIH/sida según el fenotipo enzimático de resistencia a los aminoglucósidos

Mecanismo de resistencia	<i>Escherichia coli</i> n= 30		<i>Klebsiella</i> spp. n= 19		<i>Enterobacter</i> spp. n= 15		<i>Proteus</i> spp. n= 7		<i>Serratia</i> spp. n= 2		Total 73	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Acetiltransferasa AAC(6´´)	4	13,3	1	5,3	1	6,6	2	28,6	-	-	8	11
Acetiltransferasa AAC(6´´), AAC(3´´)-I, AAC(3´´)-II, AAC(3´´)-IV, NucleotiltransferasaANT(2´´)	7	23,3	-	-	-	-	-	-	-	-	7	10
Acetiltransferasa AAC(6´´), AAC(3´´)-I, AAC(3´´)-IV, NucleotiltransferasaANT(2´´)	1	3,3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,4
NucleotiltransferasaANT(2´´) Acetiltransferasa AAC(3´´)-II, AAC(3´´)-I	-	-	5	26,3	4	22,2	3	42,8	-	-	12	16,4
Acetiltransferasa AAC(6´´), AAC(3´´)-I, AAC(3´´)-II, NucleotiltransferasaANT(2´´)	-	-	1	5,3	-	-	-	-	-	-	1	1,4

DISCUSIÓN

El comportamiento de las enterobacterias identificadas en este estudio se corresponde con los resultados de diversos autores, que destacan *E. coli* y especies de *Klebsiella*, como agentes etiológicos de infecciones en pacientes con VIH/sida, sobre todo en los que presentan un compromiso severo del sistema inmunitario.⁴ En los pacientes inmunodeprimidos y entre ellos los seropositivos al VIH/sida, se incrementa el riesgo de infecciones nosocomiales, de las que 15 a 18,3 % son infecciones del tracto respiratorio inferior. Las infecciones intrahospitalarias constituyen un problema de salud, además contribuyen a un incremento de la estadía en la institución sanitaria y por ende al costo adicional. Se considera que este tipo de pacientes son los de mayor riesgo, debido a la estancia prolongada en el hospital y en ocasiones en unidades de cuidados intensivos. Muchos de estos individuos presentan diferentes objetos médicos de soporte vital, sonda urinaria, catéteres intravasculares, tubos endotraqueales, ventilación mecánica que son vías de entradas de microorganismos multirresistentes y a través de estos objetos artificiales se facilita la colonización de esos microorganismos patógenos.⁵ Estos aspectos explican la preponderancia en esta investigación de enterobacterias identificadas a partir de pacientes ingresados.

Este trabajo mostró un predominio de muestras de esputo analizados por sospecha de sepsis respiratoria, comportamiento que se justifica, porque varios autores señalan que en esos pacientes se incrementa el riesgo de padecer una neumonía bacteriana entre 10 y 30 veces.⁶ Del mismo modo, el riesgo de sepsis urinaria aumenta hasta 3 veces en los pacientes con VIH/sida.⁷

El patrón de resistencia a la ampicilina de las enterobacterias identificadas en esta investigación fue el esperado, si se tiene en cuenta que las enterobacterias de interés clínico, con la única excepción de *Salmonella* y muy probablemente de *Proteus mirabilis*, son portadoras de una beta-lactamasa cromosómica, natural y propia de cada especie, con diferentes patrones esperados de resistencia natural a los beta-lactámicos, en función de la enzima implicada; que incluyen la resistencia natural a las penicilinas,⁸ lo que fundamenta el elevado porcentaje de resistencia a la ampicilina que se observó en las enterobacterias identificadas.

Los inhibidores de las betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) actúan sobre los betalactámicos mediante un mecanismo de inhibición competitivo e irreversible. Tienen una estructura análoga a la de los betalactámicos, compiten con estos por el sitio de unión a las betalactamasas y se fijan a estas enzimas en un tiempo suficiente como para permitir que actúe el betalactámico. La asociación piperazilina/tazobactam, es actualmente una de las combinaciones más eficaces que se usan en el paciente crítico.⁹ Los resultados de esta investigación sugieren una elevada sensibilidad de las enterobacterias frente a esta combinación de antimicrobianos; diversos autores, de manera similar a nuestros resultados, describen discretos porcentajes de resistencia de enterobacterias frente a este antibiótico.¹⁰

En este estudio, la resistencia a las cefalosporinas de forma general fue baja en comparación con los resultados de Lee y otros, que señalan una elevada prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a las cefalosporinas de tercera generación en Korea;¹¹ aunque se debe tener en cuenta que el número de pacientes y el período de tiempo que señalan estos autores es superior. De manera similar a los resultados de este trabajo, en Cuba, Rodríguez y Martínez describen un bajo porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a cefazolina y cefotaxima en infecciones respiratorias bajas.¹²

El mecanismo de resistencia más frecuente de las enterobacterias a los beta-lactámicos, es la producción de beta-lactamasas.¹³ Con el VITEK 2 Compact se señala una adecuada sensibilidad para la detección de las BLEEs. Este sistema, para la detección de BLEEs, utiliza tarjetas con cefepime, cefotaxima y ceftazidima, solas y en combinación con ácido clavulánico.¹⁴ La verdadera prevalencia de BLEEs en diversas regiones del mundo es desconocida y quizá esté subestimada por las dificultades de su detección en el laboratorio. Sin embargo, queda claro que los microorganismos productores de estas enzimas están distribuidos mundialmente y en incremento.¹⁵ En pacientes con VIH/sida también se describe una elevada incidencia de enterobacterias productoras de BLEEs en nasofaringe y hemocultivos.¹⁶

El patrón de multirresistencia que se observó en las enterobacterias aisladas en este estudio es un comportamiento habitual en ese tipo de bacterias. La multirresistencia en las cepas productoras de BLEEs es un fenómeno bien reconocido. Las BLEEs no tienen efecto intrínseco en la actividad de los aminoglucósidos, pero la resistencia a estos puede cotransferirse con BLEEs a través de plásmidos, que además portan genes de resistencia a otros antibióticos, como cotrimoxazol y las quinolonas.¹⁷

Es bastante común el predominio de enterobacterias productoras de BLEEs en pacientes hospitalizados, sobre todo en la medida en que se prolonga la estadía en la institución hospitalaria.¹⁸ Sin embargo, en esta investigación no se observó asociación entre la hospitalización y la presencia de enterobacterias productoras de BLEEs. En la India, en un estudio epidemiológico de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEEs, Abhilash y otros señalan una elevada y alarmante prevalencia de enterobacterias productoras de BLEEs en pacientes provenientes de la comunidad, en comparación con otras investigaciones; ellos atribuyen este comportamiento al uso excesivo de antimicrobianos en la comunidad, como las cefalosporinas de tercera generación.¹⁹

A pesar de que se ha alertado acerca del incremento del número de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos,²⁰ ninguna de las cepas identificadas en este estudio mostró resistencia frente a este grupo de antimicrobianos. Resultados similares se describen por otros autores en la República Checa, que señalan solo

una prevalencia de 0,07 % de cepas con concentración mínima inhibitoria (CMI) para meropenem mayor o igual que 2 mg/L y no comprueban presencia de metalobetalactamasas o carbapenemasas en ningún aislamiento;²¹ aunque su estudio abarca un número superior de cepas y, además, comprueban sus resultados con métodos de referencia como prueba modificada de Hodge y métodos moleculares, lo que constituye una limitante en esta investigación.

Diversos autores señalan cifras similares a este trabajo, en cuanto al discreto porcentaje de resistencia de las enterobacterias frente a las quinolonas, aunque alertan acerca del incremento gradual de esta en el tiempo frente a ese grupo de drogas.²²

La resistencia de los aislamientos clínicos frente a los aminoglucósidos varía según la droga específica, el microorganismo, el mecanismo de resistencia, el área geográfica y muchos otros factores; está generalmente asociada a la modificación enzimática del antibiótico. Las acetiltransferasas AAC(3) están ampliamente distribuidas entre los diferentes géneros bacterianos y constituyen el segundo y mayor grupo de acetiltransferasas de los aminoglucósidos, además representan el grupo más común que confiere resistencia a estos fármacos mediada por acetilasas, después de las enzimas acetilasas AAC(6)-I, también el gen para ANT(2'')Ia, está considerablemente distribuido en las bacterias gramnegativas,²³ lo que se corresponde con lo resultados de este trabajo.

La detección fenotípica de los mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas, se basa sobre todo en métodos de difusión y dilución, que requieren, como mínimo, 48 h desde que el producto patológico llega al laboratorio, por lo que se han diseñado nuevos métodos para acortar este tiempo.²⁴ Los métodos basados en bioensayos, en el análisis del perfil de sustrato o en técnicas moleculares, son más propios para la caracterización específica, que útiles en la detección; habitualmente se aplican una vez demostrada la presencia de la BLEEs por los métodos fenotípicos²⁵ y, por otra parte, ofrecen la desventaja en relación con un coste más elevado y el grado de especialización que se requiere para su aplicación, por lo que los métodos moleculares suelen estar centralizados en laboratorios o centros de referencia. Asimismo, la identificación molecular no es siempre accesible de forma inmediata y, generalmente, se utiliza junto con la identificación tradicional. Cada método, tomado en el momento adecuado, aporta soluciones de gran valor al microbiólogo clínico.²⁴

Esta investigación muestra que, dentro del grupo de las enterobacterias, las infecciones por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son frecuentes en pacientes VIH/sida. El estudio de la sensibilidad antimicrobiana mediante el sistema automatizado VITEK 2 Compact, sugiere que las cefalosporinas, los aminoglucósidos, las quinolonas y piperacilina/tazobactam, pudieran constituir una alternativa terapéutica efectiva en estos casos. A pesar de que en este trabajo no se emplearon métodos moleculares para la caracterización microbiológica de las cepas identificadas, consideramos que el sistema VITEK 2 Compact ofrece múltiples ventajas para el diagnóstico de las infecciones, sobre todo en cuanto a la rapidez del informe y la suficiente confiabilidad de los resultados, para beneficio del tratamiento clínico de los pacientes. Serán necesarios futuros estudios de caracterización por métodos fenotípicos de referencia y moleculares, que enriquecerían este trabajo y permitirían verificar estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caiaffa WT, Graham NM, Vlahov D. Bacterial Pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol.* 1993;138:909-22.
2. Morpeth SC, Thielman NM, Ramadhani HO, Hamilton JD, Ostermann J, Kisenge PR, et al. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* in HIV-infected patients in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(5):585-91.
3. Jordá L, Vila A, Lanza A, Bonvehi P, Nazar J, Mikietuk A, et al. Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2005;39(1):19-25.
4. Salami AK, Olatunji PO, Oluboyo PO, Akanbi AA, Fawibe EA. Bacterial pneumonia in the AIDS patients. *West Afr J Med.* 2006;25(1):1-5.
5. Petrosillo N, Nicastrì E, Viale P. Nosocomial pulmonary infections in HIV-positive patients. *J Clin Microbiol.* 2005;11(3):231-5.
6. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:445-55.
7. Omoregie R, Eghafona NO. Urinary tract infection among asymptomatic HIV patients in Benin City, Nigeria. *Br J Biomed Sci.* 2009;66(4):190-3.
8. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretación del antibiograma de enterobacterias. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(9):638-45.
9. Morejón M. Inhibidores de betalactamasas asociados con penicilinas. En: Morejón M, Salup Díaz, Cue Brugueras, editors. Actualización en antimicrobianos sistémicos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p. 61-6.
10. De la Parte-Pérez MA, Brito A, Guzmán M, Carmona O. Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela. Análisis de una década. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2001Jul;21(2):14-22.
11. Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ. High prevalence of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and increase of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in Korea: a KONSAR program in 2004. *Yonsei Med J.* 2006;47(5):634-45.
12. Rodríguez C, Martínez J. Vigilancia microbiológica en infecciones respiratorias bajas. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2002Sep-Dic;40(3):189-202. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032002000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352:380-91.

14. Regueiro B, García-Riestra C, Varón C, Martínez-Lamas L, Moldes L, Treviño M, et al. Comparación entre las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido de los sistemas Vitek 2 y Phoenix. *Enf Inf Microbiol Clín.* 2009;27(10):566-70.
15. Rupp ME, PD Fey. Enterobacterias Productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Diagnóstico, prevención y tratamiento farmacológico. *Drugs.* 2003;63(4):353-65.
16. Cotton M, Wasserman E, Smit J, Whitelaw A, Zar HJ. High incidence of antimicrobial resistant organisms including extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasopharyngeal and blood isolates of HIV-infected children from Cape Town, South Africa. *BMC Infectious Diseases.* 2008[citado 2 abril 2010];8:40[about 2 p]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/40>
17. Díaz P, Bello H, Domínguez M, Trabal N, Mella S, Zemelman R, et al. Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Med Chil.* 2004;(10):1173-8.
18. Shanthi M, Sekar U. Extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact. of resistance on outcomes. *J Assoc Physicians.* 2010;58:Suppl 41-4. Disponible en: http://www.japi.org/antibiotic_special_dec_issue_2010/article_10.html
19. Abhilash KP, Veeraraghavan B, Abraham OC. Epidemiology and outcome of bacteremia caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a tertiary care teaching hospital in south India. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:7-13.
20. Deshpande P, Rodriguez C, Shetty A , Kapadia F, Hedge A, Soman R. New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:147-9.
21. Htoutou M, Hanulík V, Chromák M, Hricovák K, Senkýřová M, Kolář M. Resistance of Enterobacteriaceae to carbapenems. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2011 Feb;17(1):12-8.
22. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic. *BMC Infectious Diseases.* 2008[citado 6 may 2010];8:80[about 2 p]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/80>
23. Vakulenko S, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:430-50.

24. Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. 2ª ed. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2011. 2003 [citado 7 marzo 2010]. Disponible en:

<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap39indice.htm>

25. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2003 [citado 7 marzo 2010]. Disponible en:

<http://www.seimc.org/control/revisiones/bacteriologia/Blees.pdf>

Recibido: 2 de marzo de 2012.

Aprobado: 20 de abril de 2012.

Tersilia García Castellanos. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del Mediodía km 6½, e/ Carretera Central y Autopista de Pinar del Río. AP 601. CP 11300. La Lisa. La Habana, Cuba. Correos electrónicos: tersigarcia@infomed.sld.cu; tersy05@ipk.sld.cu