

Curso sepsis grave: capítulo 6

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva
Artículo nº C6. Vol 4 nº 8, agosto 2004.

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiente](#)]

Autor: Beatriz Sánchez Artola



Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

[[HTML imprimible](#)]

[[Curso en Internet de sepsis grave](#)]

1. Introducción

¿Cómo surgieron las BLEE y cómo se clasifican?

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), también llamadas de espectro ampliado (BLEA), son enzimas producidas por los bacilos Gram negativos, fundamentalmente enterobacterias - especialmente frecuentes en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*-, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Son capaces de inactivar, además de a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam.

El primer aislamiento de BLEE documentado tuvo lugar en Alemania en 1983, a partir de una cepa de *Klebsiella ozaenae*, y recibió el nombre de SHV-2 [1]. En España la primera BLEE se describió en 1988, comenzándose a detectar poco después los primeros brotes por enterobacterias productoras de BLEE.

Esta familia de enzimas, en continuo crecimiento, se reconoce en función de sus características funcionales y genotípicas, mediante la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros [2] y su correlación con la clasificación molecular de Ambler [3]. Las distintas BLEE confieren un grado de resistencia muy variable. La intensidad de hidrólisis de un determinado antibiótico difiere según las cepas consideradas, pudiendo incluso no tener efecto fenotípicamente detectable en algunos casos en los que únicamente tiene lugar un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI), pero permaneciendo en el intervalo de sensibilidad.

Las BLEE “clásicas” derivan de las β -lactamasas de amplio espectro, pertenecientes al grupo 2b (TEM-1, TEM-2 y SHV-1). Estas β -lactamasas 2b poseen actividad penicilinasas y son, en su mayoría y *a priori*, inhibibles por el ácido clavulánico. Las mutaciones en el centro activo de estas enzimas 2b, han determinado la aparición de estas otras β -lactamasas BLEE, capaces de hidrolizar también a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactámicos. Las BLEE, por tanto, se clasifican dentro de ese gran grupo 2b, constituyendo el subgrupo 2be (clase molecular A), si bien algunas de ellas se clasifican en grupos distintos al 2be (ej. ciertas oxacilinasas del grupo 2d, clase molecular D). Hasta la fecha se han descrito más de cien variantes distintas de BLEE, derivadas de las β -lactamasas TEM-1 o TEM-2 y más de cincuenta de las derivadas de SHV-1 (tabla I) [4].

Tabla I.- Clasificación de las β -lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros [2]

Grupo funcional y subgrupo	Clase molecular (Ambler)*	Características

1	C	Cefalosporinas, a menudo cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los β -lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico.
2	A,D	Penicilinas, cefalosporinas o ambas. La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados).
2a	A	Penicilinas. Incluye las de <i>Enterococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> . Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2b	A	β -lactamasas de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas), incluyendo TEM-1 y SHV-1.
2be	A	β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).
2br	A	β -lactamasas tipo IRT (<i>Inhibitor Resistant TEM</i>). Resistentes a los inhibidores de β -lactamasas ácido clavulánico y sulbactam, pero sensible a tazobactam.
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.
2d	D	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).
2e	A	Cefalosporinas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2f	A	Serina- β -lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3c	B	Metallo (Zn)- β -lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los β -lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4		Miscelánea. Penicilinas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

* Basada en las secuencias nucleotídicas y aminoacídicas. Las clases A, C y D actúan mediante un mecanismo basado en la serina. La clase B necesita zinc.

Existen otros tipos de β -lactamasas BLEE. En 1989 se describieron las cefotaximasas o CTX-M-asas. Estas BLEE, que derivan originalmente de las β -lactamasas cromosómicas de distintas especies del género *Kluyvera*, pertenecientes a la clase molecular A, se caracterizan por conferir resistencia de alto nivel a cefuroxima, cefotaxima y cefepima, incrementando en mucha menor medida las CMI de la ceftazidima. Se encuentran fundamentalmente en cepas de *Salmonella enterica* serovar *thyphimurium* y *E. coli*, en otras enterobacterias como *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, y en otros Gram negativos como *A. baumannii*, *A. hydrophila* y *Vibrio cholerae* [5]. Su diseminación creciente es un hecho preocupante.

Las BLEE de tipo OXA pertenecen a la clase molecular D y al grupo funcional 2d, confieren resistencia a ampicilina, cefalotina y sobre todo a cloxacilina y son pobremente inhibidas por el ácido clavulánico.

Existen otras BLEE, de momento poco frecuentes, que no se relacionan claramente con las familias de β -lactamasas establecidas hasta ahora. Por ejemplo, las de tipo PER, la VEB-1, la CME-1, la SFO-1, la TLA-1, las de tipo GES/IBC (GES-1, GES-2, IBC-1), caracterizadas por hidrolizar a la ceftazidima de forma más eficiente que a otros betalactámicos.

El problema epidemiológico de las BLEE es de extraordinaria magnitud. A diferencia de las β -lactamasas cromosómicas, la resistencia de las β -lactamasas plasmídicas es transferible. El que se encuentren codificadas en plásmidos conjugativos, posibilita la diseminación de este mecanismo de resistencia no sólo entre distintas cepas de la misma especie sino también entre diferentes especies bacterianas. Además, las BLEE frecuentemente se incluyen en transposones o integrones, lo cual determina su asociación con otros determinantes genéticos de resistencia transferibles, como los que conllevan resistencia a los aminoglucósidos o al cotrimoxazol.

2. Epidemiología

¿Cuál es la dimensión del problema? ¿Cuáles son las BLEE más frecuentes en nuestro medio? ¿Cuáles son los factores que predisponen al desarrollo de BLEE?

Las infecciones por microorganismos productores de BLEE pueden ser comunitarias u hospitalarias y esporádicas o epidémicas (brotes). Obviamente, las infecciones epidémicas son la principal preocupación.

Se desconoce la prevalencia real de las BLEE, siendo probablemente subestimadas las cifras que habitualmente se comunican. Como destacan el estudio SENTRY [6] y otros similares, el creciente aumento de las BLEE es un problema mundial de proporciones enormes. En concreto, en Europa [7-9] hemos asistido a un importante incremento desde hace varias décadas, y el fenómeno parece estar lejos de ser controlado. Entre las distintas regiones hay marcadas diferencias. Así, en los países del Este europeo, como Polonia y Turquía, la prevalencia de BLEE supera con mucho a la de los países más norteños. Las diferencias entre los países y dentro de ellos entre las regiones, ciudades e incluso los centros sanitarios de una misma localidad son notables.

En los brotes nosocomiales de microorganismos BLEE (+) hasta ahora se han implicado mayoritariamente cepas de *K. pneumoniae*. Actualmente, el aislamiento de cepas de *E. coli* BLEE (+), tanto en la comunidad como en el hospital, se ha convertido en un problema creciente, si bien en general los brotes nosocomiales por dichas cepas son menos frecuentes que los debidos a *K. pneumoniae*. Menor peso global tienen de momento otras enterobacterias, como *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Salmonella* o *Morganella*. Estas bacterias distintas a *Klebsiella* casi siempre se aíslan en infecciones esporádicas (no epidémicas), tanto hospitalarias como comunitarias. Se han comunicado brotes polimicrobianos. También es posible que una misma cepa origine distintas betalactamasas, pudiéndose aislar, por ejemplo, microorganismos con BLEE de tipo CTX-M y SHV o BLEE de tipo CTX-M y con betalactamasas cromosómicas AmpC, por lo que los fenotipos pueden variar respecto a los esperados.

En Europa, las BLEE más frecuentes han sido las SHV, a las que se ha atribuido hasta el 50% de los brotes. En la actualidad, en nuestro país parece que las BLEE aisladas con mayor frecuencia son diversos tipos de cefotaximasas (CTX-M) [10, 11]. Más infrecuentes son las infecciones por: cepas productoras de oxacilinasas (OXA), BLEE tipo PER, BLEE tipo VEB-1 o BLEE tipo IBC-1.

Entre los factores clásicamente considerados predisponentes para la aparición de brotes destacan los ecológicos, en concreto el uso excesivo de antimicrobianos, fundamentalmente de cefalosporinas de tercera generación, aunque también se ha implicado el uso de aztreonam, fluorquinolonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol y metronidazol. Los principales determinantes para la selección y la diseminación de cepas productoras de BLEE parecen ser la duración y el espectro de la antibioterapia recibida previamente por los pacientes.

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son la principal diana tanto de la colonización, como de los brotes epidémicos nosocomiales, siendo especialmente relevante el problema en las unidades pediátricas. También se han descrito brotes en centros de pacientes crónicos o geriátricos. Otros grupos de pacientes frecuentemente afectados en los brotes son: trasplantados, quemados, con

cáncer o neonatos. Entre los factores de riesgo que se estima pueden tener influencia en la colonización y/o infección se encuentran [12-14]: la edad y la gravedad del paciente; la duración de la hospitalización y de la estancia en la UCI; ser portador de catéteres intravasculares, urinarios, de gastrostomía o yeyunostomía; la colonización gastrointestinal; la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica; la hemodiálisis; la nutrición parenteral total y en general cualquier prueba o tratamiento invasivos; el desarrollo de úlceras por presión; la malnutrición; la procedencia de una residencia asistida; y, en los neonatos, el haber nacido con bajo peso. Carecemos de la evidencia clínica necesaria para aclarar definitivamente cuáles de estos factores considerados como de riesgo lo son realmente.

En los últimos años se han dado datos sobre la prevalencia del cepas productoras de BLEE (+) en determinadas áreas en España y se han comunicado diversos brotes hospitalarios, en ocasiones prolongados en el tiempo [12, 13, 15-19]. Los datos sobre la situación global española en el ámbito nosocomial son muy recientes. El Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), publicó en 2003 los resultados de un estudio efectuado en el año 2000 en cuarenta hospitales españoles [20]. Se identificaron microorganismos con BLEE en el 90% de los hospitales participantes, aislándose cepas de *E. coli* BLEE (+) en el 82,5% y cepas de *K. pneumoniae* BLEE en el 42,5% de los centros. Las muestras con *K. pneumoniae* BLEE (+) provenían de los siguientes servicios: pediatría (35%), UCI (34%), cirugía (12%), medicina (6%), y otros (13%). Las cepas de *K. pneumoniae* se aislaron de orinas (43%), sangre (16%), broncoaspirados (13%), heridas (10%), catéteres (10%) y otras muestras (4%). Los porcentajes de cepas productoras de BLEE sobre el total de cepas fueron muy elevados: 64,9% en el caso de *E. coli* y 86,4% en el de *K. pneumoniae*. En las UCI la frecuencia media de *K. pneumoniae* BLEE (+) sobre el total de los aislamientos fue de 3,9%, destacando la gran variabilidad entre centros (0%-64,7%).

El tubo digestivo es un importante reservorio de estos microorganismos, constituyendo un nicho ecológico ideal para la transmisión de resistencia interespecie. De hecho, en un brote más del 40% de los pacientes ingresados en la unidad afectada pueden sufrir colonización fecal. Gran parte de los pacientes ingresados en UCI en quienes se detecta colonización por cepas BLEE (+) son portadores de otros microorganismos multirresistentes, como cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV) [21]. Otros reservorios endógenos de interés son: la orofaringe y las heridas colonizadas. Los principales vectores de la infección son las manos de los propios profesionales sanitarios [22]. Hay otros muchos elementos implicados como: los termómetros, los geles empleados en ecografía, las sondas de oxigenoterapia, el jabón líquido y las uñas postizas del personal [23].

3. Implicaciones clínicas

¿Qué infecciones producen? ¿Su aislamiento es sinónimo de infección?

Las formas clínicas dependen del contexto epidemiológico en que se produce cada infección. Fuera de las UCI y en los casos esporádicos tanto intra como extrahospitalarios, producen fundamentalmente infecciones urinarias y de las heridas quirúrgicas. Los brotes en UCI frecuentemente consisten en infecciones graves, relacionadas con catéteres vasculares y del tracto respiratorio.

Hasta un 60% de los pacientes en UCI en quienes se aíslan cepas productoras de BLEE son meros portadores rectales de dichos microorganismos. El resto padecerán infecciones reales. En el contexto clínico de una infección grave, el aislamiento de estas bacterias en muestras válidas (sangre, esputo, orina) suele ser suficiente para hacer el diagnóstico etiológico. Más problemático resulta el aislamiento de un microorganismo BLEE (+) en una herida, por ejemplo en una úlcera por presión, sin que haya signos aparentes de infección intra o perilesional y donde puede ser un mero contaminante. En estos casos, la situación del paciente, por ejemplo, la existencia o no de fiebre o de otros datos que sugieran infección guían la decisión de instaurar o no antibioticoterapia sistémica.

La mortalidad varía dependiendo del tipo de infección, de la situación previa del paciente, de la idoneidad y la precocidad del tratamiento instaurado, etc. Pero, en general, los pacientes con infecciones graves por una cepa BLEE tratados con antimicrobianos frente a los que posee resistencia de alto nivel, tienen mal pronóstico, con una mortalidad elevada, superior al 30% y siendo en algunas series hasta del 100%. Aunque algunos estudios [9] no encuentran que la

infección por estas cepas tenga un especial mal pronóstico, suelen ser series de pacientes tratados correctamente y de forma temprana.

4. Detección

¿Cuándo sospechar que un aislamiento es productor de BLEE? ¿Cómo confirmarlo?

Existen diferencias cuantitativas en la actividad hidrolítica de determinadas BLEE sobre los sustratos. Esto hace que determinadas cepas productoras de BLEE puedan parecer sensibles a los oximino β -lactámicos, siendo en realidad resistentes. No es infrecuente que preliminarmente se informe un aislamiento de una enterobacteria como sensible a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam y que posteriormente, por pruebas adicionales o ante un fracaso clínico, se constate que se trata de una cepa BLEE (+) [24]. Estos falsos negativos iniciales se han comunicado con cierta frecuencia. Por eso ante el aislamiento de una cepa de un Gram negativo con unas CMI de cefalosporinas de tercera generación elevadas con respecto a lo esperado para dicha cepa en ausencia de BLEE, o ante el hallazgo de multiresistencia en las pruebas de sensibilidad, es prioritario descartar la presencia de BLEE. En concreto, el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) recomienda la investigación sistemática de la producción de BLEE en cualquier aislamiento de *Klebsiella* o *E. coli* cuyas CMI de aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima sea superior a 2 microgramos/mL [25].

Existen varios métodos microbiológicos, basados en la utilización de inhibidores de betalactamasas, siendo los más habituales:

- a. Técnica de la doble difusión con discos: se basa en la sinergia de doble disco de Legrand y col. Se utiliza una placa de agar Mueller-Hinton inoculada con una suspensión bacteriana sobre la que se colocan discos de cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima y aztreonam a determinada distancia (30 mm o 20 mm si se desea aumentar la sensibilidad) de los discos de ácido clavulánico. Si aparece una ampliación del halo de inhibición en alguno de los antimicrobianos se considera que existe BLEE.
- b. Técnica de E-test: se emplean tiras de papel impregnadas con antibióticos. Una mitad contiene ceftazidima en concentración decreciente y la otra mitad ceftazidima/ácido clavulánico también en concentración decreciente. La limitación obvia es la existencia de una BLEE con poca actividad frente a ceftazidima (como es el caso de las CTX-M). Se considera positiva la sinergia con el ácido clavulánico cuando al añadir éste la CMI de ceftazidima disminuye en dos o más diluciones.
- c. Técnica de la sinergia con inhibidores de betalactamasas: consiste en la determinación de la CMI por macro o microdilución de cefalosporinas de tercera generación, con y sin inhibidor de β -lactamasas. Conviene realizarla con más de un antibiótico. La existencia de BLEE queda confirmada ante la reducción de la CMI en tres diluciones (ocho veces) en presencia de ácido clavulánico.

Las pruebas fenotípicas cuentan con limitaciones que conviene tener en cuenta. La hiperproducción de algunas betalactamasas por ciertos microorganismos puede llevar a errores de identificación al poseer fenotipos de resistencia similares a los que determinan las BLEE. Por ejemplo, la hiperproducción de: β -lactamasas cromosómicas por *E. coli*, *Proteus* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Kluyvera* spp. y *Citrobacter diversus*; de β -lactamasa K1 por *K. oxytoca*; de SHV-1 por *K. pneumoniae*; o de β -lactamasa L2 por *Stenotrophomonas maltophilia*, pueden llevar a pensar erróneamente en la presencia de BLEE.

Conviene tener en cuenta que no en todos los centros se detectan BLEE, por diferentes motivos.

5. Caracterización epidemiológica

¿Cómo saber si estamos ante un brote?

Las técnicas moleculares nos han permitido saber que los brotes son epidemiológicamente complejos, pudiéndose tratar de la proliferación clonal de una cepa productora de una única BLEE,

pero también diseminarse diversas BLEE en el mismo brote, por la proliferación clonal de varias cepas con distintas BLEES o por la existencia de diferentes plásmidos entre los miembros de una misma cepa. Adicionalmente, microorganismos no relacionados genotípicamente pueden producir la misma BLEE mediante transferencia plasmídica. Y la misma BLEE puede ser mediada por plásmidos distintos. La capacidad de propagación de las BLEE es extraordinaria, y de hecho se ha comprobado la transmisión interhospitalaria, interurbana e incluso entre países. De lo que se deduce que toda precaución para controlar este fenómeno es poca.

Disponemos de varios métodos fenotípicos y genotípicos (moleculares) para confirmar la existencia de BLEE, identificarlas y llevar a cabo la investigación epidemiológica necesaria para poder saber si los aislamientos son clonales (es decir, si proceden de un precursor común) o no. Entre los fenotípicos destacan: biotipado, antibiotipado y serotipado. Entre los genotípicos, contamos con: perfiles plasmídicos, electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE), ribotipificación y otros métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El análisis de restricción de un fragmento amplificado del ADN ribosómico (PCR-RFLP) y la amplificación polimorfa del ADN (AFLP, *Amplified Fragment Length Polymorphism*) parecen resultar de especial utilidad en este contexto.

6. Tratamiento

¿Cómo tratar una infección por los microorganismos productores de BLEE?

Las cepas productoras de BLEE son multirresistentes. Presentan resistencia a todos los betalactámicos, excepto, *a priori*, a las 7- α -metoxi-cefalosporinas o cefamicinas y a los carbapenémicos. Además, los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, como cotrimoxazol, aminoglucósidos y tetraciclinas, y el fenómeno de la resistencia cruzada es muy frecuente. Estas cepas son también resistentes a las fluorquinolonas con mayor frecuencia que otras cepas no productoras de BLEE. El tratamiento de estas infecciones entraña por tanto una dificultad notable.

Se producen fracasos terapéuticos en pacientes tratados con cefalosporinas de tercera generación de quienes se habían aislado microorganismos con BLEE aunque con un patrón *in vitro* de sensibilidad intermedia, e incluso otros completamente sensibles a dichos antimicrobianos. La tasa de fallos en este contexto puede ser mayor del 50% [26]. Este comportamiento se ha puesto en relación con el efecto inóculo, en virtud del cual las CMI de los antimicrobianos pueden aumentar de 10 a 100 veces por el simple hecho de que la carga bacteriana sea grande [27]. Este fenómeno también se ha observado con las cefalosporinas de cuarta generación, a pesar de ser estos compuestos estructuralmente más estables frente a la hidrólisis. Una vez confirmada la producción de BLEE, e independientemente de de las CMI *in vitro* determinadas, la cepa en cuestión será considerada como resistente a todos los betalactámicos, excepto, en principio, a los carbapenémicos, las cefamicinas y las combinaciones β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa con las necesarias reservas respecto a los dos últimos, como veremos. Esta recomendación es válida para las cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*, pero parece prudente hacerla extensiva a cualquier microorganismo productor de BLEE, al menos hasta tener evidencia que no justifique dicho consejo.

Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpiroma) mantienen buena actividad frente a ciertas cepas productoras de BLEE, sobre todo del tipo SHV. De hecho, según algunas comunicaciones, entre el 95% y el 100% de los aislamientos BLEE (+) son sensibles *in vitro* [28-30]. Sin embargo, como se ha adelantado, son bastante sensibles al efecto inóculo, que es dependiente de dosis, por lo que su uso en primera línea en infecciones graves no se recomienda si puede emplearse un carbapenémico. Pueden considerarse en infecciones leves. En cualquier caso, de usarse en una infección grave, deberían emplearse a altas dosis y probablemente en combinación con otro antimicrobiano.

Las cefamicinas (cefoxitina, cefotetan, cefamandol) no se recomiendan, entre otros motivos por el riesgo de desarrollo de resistencia durante el tratamiento, merced a la modificación de las porinas que condiciona una disminución en la permeabilidad. Otro preocupante mecanismo de resistencia a cefamicinas es el debido a las β -lactamasas Amp-C. Dado que existen cepas ESBL (+) que además poseen dicha resistencia de tipo AmpC, las cefamicinas no deben ser una primera opción en infecciones graves.

Piperacilina/tazobactam, como las cefalosporinas de cuarta generación, es un excelente antimicrobiano, pero el porcentaje de cepas BLEE (+) con resistencia *in vitro* es superior al 50% en algunos trabajos [31]. Por ejemplo, en el estudio SENTRY, el 80% de los *Enterobacter* spp. resistentes a ceftazidima eran resistentes a piperacilina/tazobactam [22]. Una sobreproducción de β -lactamasa puede superar la capacidad inactivadora del inhibidor. Además su sensibilidad al efecto inóculo, si bien menor que la de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, es mayor que en el caso de los carbapenémicos [32]. En términos farmacocinéticos-farmacodinámicos, y en este contexto en concreto, la asociación β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa parece incluso ser menos eficiente que cefepima al ser menos probable alcanzar el objetivo del tiempo óptimo en que la concentración sérica se mantiene por encima de la CMI con las dosis terapéuticas habituales [33]. Por último, se han comunicado tasas importantes de fracasos terapéuticos [34], por lo que no debe considerarse como tratamiento de primera línea en infecciones graves por estos microorganismos. Tampoco resultan de primera elección el resto de asociaciones de β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas que actualmente utilizamos rutinariamente en infecciones graves. Se está investigando mediante estudios de letalidad la utilidad de otras combinaciones, como la de cefepima o ceftazidima con sulbactam con la que algunos autores han encontrado un efecto bactericida mantenido a las 24 horas [35], o la de ceftazidima con sulbactam con la que podría existir un efecto inhibidor post- β -lactamasa (PLIE en inglés) en cepas BLEE (+) de mayor duración que el efecto postantibiótico (PAE) [36]. De cualquier modo, toda esta información debe ser tomada con precaución y no tiene una traducción clínica práctica por el momento.

Otros antimicrobianos, como las fluorquinolonas o los aminoglucósidos, podrían resultar eficaces, pero la mencionada multirresistencia es un fenómeno frecuente [22, 37]. La resistencia a antibióticos no β -lactámicos es significativamente más frecuente en cepas de *E. coli* productoras de BLEE que en no productoras [29].

Hoy por hoy, y hasta no disponer de mayor experiencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias Gram negativas productoras de BLEE son los carbapenémicos [38], que son altamente estables a la hidrólisis por β -lactamasas y que parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a altos inóculos de cepas BLEE (+) [39, 40]. Parece que determinadas combinaciones, como la de meropenem y gatifloxacino tienen un efecto sinérgico [41]. Las características farmacológicas y las peculiaridades de los carbapenémicos en el contexto de la UCI, son ampliamente tratadas en otros módulos de este curso. Se han descrito mecanismos de resistencia por carbapenemasas mediadas por plásmidos, metalo- β -lactamasas y proteasas de espectro extendido y, aunque de momento son infrecuentes, su evolución es impredecible. También es posible la resistencia debida a alteraciones en las porinas.

El uso de los carbapenémicos en la práctica clínica debe ser especialmente juicioso, primero porque constituye casi la única terapia eficaz frente a las BLEE y segundo porque su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp., *S. maltophilia* y *Pseudomonas* spp.) multirresistentes [42]. Los nuevos carbapenémicos, como ertapenem o doripenem parecen tener una excelente actividad [43] aportando en algún caso mejoras farmacocinéticas, aunque es pronto para saber si las ventajas que ofrecen son clínicamente significativas.

El tratamiento alternativo debe individualizarse en función de los datos microbiológicos y la gravedad de la infección. Ante un paciente con una infección grave por un microorganismo productor de BLEE que no pueda ser tratado, por diversos motivos (intolerancia, cepa resistente, etc.), con un carbapenémico, debe considerarse una combinación de dos o más antimicrobianos, en función de las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, carecemos de la necesaria evidencia clínica para realizar recomendaciones concretas en estos casos, y los resultados publicados sobre la eficacia microbiológica de las combinaciones son también escasos y, generalmente, con un número reducido de cepas, poco alentadores y hasta contradictorios a veces. Por ejemplo, aunque algún trabajo encuentra sinergia *in vitro* en un porcentaje variable de las cepas BLEE (+) cuando son tratadas con diversas asociaciones, como gatifloxacino con cefepima [27], o como piperacilina o cefotaxima o ceftazidima con ampicilina/sulbactam [44], dicho porcentaje suele ser pequeño. Lo cierto es que en la mayoría de los estudios no se aprecia efecto sinérgico prolongado con ninguna de las combinaciones ensayadas.

A la vista de la limitación terapéutica es necesario seguir investigando la utilidad de las posibles asociaciones farmacológicas en esta indicación, así como el desarrollo de nuevos antimicrobianos.

7. Control

¿Cuáles son las medidas a adoptar tras el aislamiento de un microorganismo productor de BLEE en la UCI? ¿Cómo prevenir la selección de BLEE?

Entre las medidas de prevención de los brotes han resultado eficaces: la restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación [45, 46], la aplicación de medidas de barrera (aislamiento cutáneo) ante la detección de una colonización o infección [47], y la educación continua del personal sanitario en materia preventiva [48]. Conviene insistir hasta la saciedad en la trascendencia del adecuado lavado de las manos como medida eficaz para disminuir la transmisión horizontal. El uso de determinados desinfectantes como medida complementaria al lavado simple puede ser útil para reducir la transmisión [49]. La descontaminación intestinal es una medida cuestionada, ya que puede seleccionar otros microorganismos multirresistentes.

Se ha escrito mucho sobre las “políticas de antibióticos”, y en concreto sobre las estrategias de rotación periódica de antimicrobianos y de retirada temporal de un antibiótico o de una familia de antibióticos, con resultados de adhesión y de eficacia dispares [50-54]. La instauración de protocolos de rotación puede lograr que la prescripción de antimicrobianos sea heterogénea en el tiempo [55] y aunque seguimos teniendo la incertidumbre de que esta medida sea realmente relevante a la hora de prevenir la aparición de cepas multirresistentes, diversos estudios aportan evidencia a favor. Así, varios trabajos han encontrado una disminución en el aislamiento de microorganismos resistentes coincidiendo con un cambio en la prescripción empírica frente a Gram negativos, por ejemplo pautándose fluorquinolonas en lugar de ceftazidima en pacientes con neumonía nosocomial [39, 56]; en alguno incluso se ha observado un impacto en la mortalidad [57]. Sin embargo, queda por aclarar si estas medidas pueden determinar la aparición de resistencias en otros microorganismos, de tal manera que el supuesto efecto beneficioso pudiera verse contrabalanceado.

La estrategia global de control, vigilancia y tratamiento de la infección nosocomial será por definición multidisciplinar, teniendo el intensivista un papel primordial en todas las fases del proceso (conocimiento de la información, participación en los comités específicos, elaboración de los diversos protocolos y normas, incentivación del personal de UCI, etc.) [58].

Las medidas de vigilancia epidemiológica activa rutinarias, mediante la toma de muestras fecales en los pacientes ingresados, son eficaces para detectar precozmente no solo las cepas BLEE (+), sino también otros microorganismos multirresistentes. Ya se comentó la frecuente colonización concomitante por bacterias BLEE (+) y ERV [14]. Sin embargo, no está claro si esta vigilancia activa realmente tiene un impacto significativo en la reducción de la transmisión y de las tasas de morbi-mortalidad.

Una vez detectada la colonización y/o infección por cepas productoras de BLEE, deben seguirse escrupulosamente las medidas de aislamiento y de descontaminación ambiental. Así mismo, debe estudiarse del patrón de uso de antimicrobianos en el área afectada, sobre todo si los datos de las pruebas moleculares indican el carácter policlonal del brote en cuestión.

Los sistemas de vigilancia específicos son laboriosos, pero una vez implantados son de gran utilidad. Hace casi una década, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) puso en marcha el programa informatizado ENVIN-UCI [59] con el propósito de controlar las principales infecciones que surgen en las UCI: neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones urinarias y bacteriemias. Recientemente, se ha propuesto una versión simplificada, que permite la disminución de la carga de trabajo y que el sistema se aplique de forma continua, ofreciendo información en tiempo real, lo que parece de especial interés cuando estamos ante un brote. Dos de los marcadores de resistencia empleados por el estudio ENVIN son enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (*E. coli* resistente a cefotaxima y *Enterobacter* spp. resistente a ceftazidima), que en parte pudiera deberse a la producción de BLEE, pero también a otros mecanismos. El estudio

correspondiente a 2001 encuentra que un 12% de las cepas de *E. coli* procedentes de pacientes con infecciones graves (fundamentalmente neumonías asociadas a ventilación mecánica y bacteriemias secundarias) fueron resistentes a cefotaxima [59]. Esta cifra se ha incrementado respecto al informe de 2000 [60]. La información procedente de los sucesivos estudios de este programa y de otros proyectos, como el europeo ICU-HELICS *Project* o el NoSoMed, uno de cuyos principales objetivos es la instauración de un protocolo común de vigilancia de la infección nosocomial en UCI [61-63], será fundamental para conocer la evolución temporal de las tasas de incidencia de los bacilos Gram negativos multirresistentes en UCI, si bien, de momento, no se recogen específicamente los datos sobre cepas productoras de BLEE.

8. Bibliografía

1. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-317. [[Resumen](#)]
2. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-1233. [[PDF](#)]
3. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980; 289: 321-331. [[Resumen](#)]
4. Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant β -Lactamases. Disponible en: [[Lahey.org](#)]
5. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum beta-lactamases. *Can J Microbiol* 2004; 50: 137-165. [[Resumen](#)]
6. Winokur PL, Cantón R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): S94-S103. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
7. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 183-189. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
8. Paterson DL. Extended-spectrum beta-lactamases: the European experience. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 697-701. [[Resumen](#)]
9. Goossens H, MYSTIC Study Group (Europe). MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 183-189. [[Resumen](#)]
10. Sabaté M, Tarragó R, Navarro F, Miró E, Vergés C, Barbé J, Prats G. Cloning and sequence of the gene encoding a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase (CTX-M-9) from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1970-1973. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
11. Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1237-1243. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
12. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, Ariza J, Gudiol F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001; 47: 53-59. [[Resumen](#)] [[PDF](#)]

13. Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Liñares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *Hosp Infect* 1997; 35: 9-16. [[Resumen](#)]
14. Lucet JC, Chevret S, Decré D, Vanjak D, Macrez A, Bédos JP, Wolff M, Régnier B. Outbreak of multiply resistant *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996, 22: 430-436. [[Resumen](#)]
15. Sabaté M, Miró E, Navarro F, Vergés C, Aliaga R, Mirelis B, Prats G. Beta-lactamases involved in resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996, in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 989-997. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
16. Salso S, Culebras E, Andrade R, Picazo JJ. Outbreak of TEM-24-producing *Enterobacter aerogenes* in a Spanish hospital. *Microb Drug Resist* 2003; 9: 299-305. [[Resumen](#)]
17. Fernández-Rodríguez A, Reguera JA, Pérez-Díaz JC, Picazo JJ, Baquero F. 1st Spanish epidemic of plasmid resistance to 3d generation cephalosporins: the implication of SHV-2. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 456-461. [[Resumen](#)]
18. Coque TM, Oliver A, Pérez-Díaz JC, Baquero F, Cantón R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 500-510. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
19. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, Cobo J, Palacios M, Lasheras D, Cantón R. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 55-60. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
20. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L, Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria GEIH. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 77-82. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
21. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, Perencevich EN. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 105-108. [[Resumen](#)]
22. Casewell M, Phillips I. Hands as a route of transmission for *Klebsiella* species. *BMJ* 1977; 2: 1315-1317. [[Resumen](#)]
23. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, Rubenstein D, Saiman L. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 210-215. [[Resumen](#)]
24. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 409-424. [[Resumen](#)]
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 13th informational supplement. M1000-S12. Wayne PA. 2003.
26. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. Outcome of cephalosporin treatment for

- serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-2212. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
27. Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush K. Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 269-275. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 28. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, Erwin ME, Hollis RJ. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cefepime Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 215-228. [[Resumen](#)]
 29. Biedenbach DJ, Johnson DM, Jones RN. *In vitro* evaluation of cefepime and other broad-spectrum beta-lactams in eight medical centers in Thailand. The Thailand Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 325-331. [[Resumen](#)]
 30. Jones RN, Biedenbach DJ, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum beta-lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 1-7. [[Resumen](#)]
 31. Johnson DM, Biedenbach DJ, Jones RN. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its activity against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 49-60. [[Resumen](#)]
 32. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3548-3554. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 33. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1643-1646. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 34. Burgess DS, Hall RG 2nd, Lewis JS 2nd, Jorgensen JH, Patterson JE. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2-year period. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1232-1237. [[Resumen](#)]
 35. Roussel-Delvallez M, Wallet F, Dao A, Marti V, Sirot D, Beaucaire G, Courcol R. Bactericidal activity of three beta-lactams alone or in combination with a beta-lactamase inhibitor and two aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 570-576. [[Resumen](#)]
 36. Lavigne JP, Bonnet R, Michaux-Charachon S, Jourdan J, Caillon J, Sotto A. Post-antibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of ceftazidime plus sulbactam on extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 616-619. [[Resumen](#)]
 37. Oteo J, Campos J, Baquero F, Spanish members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 945-952. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 38. Rupp ME, Fey PD. Extended-spectrum B-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*:

- Considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs* 2003; 63: 353-365. [[Resumen](#)]
39. Burgess DS, Hall RG 2nd. *In vitro* activity of parenteral beta-lactams, levofloxacin and tobramycin alone or in combination against extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 48-52. [[Resumen](#)]
 40. Burgess DS, Hall RG 2nd. *In vitro* killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-esbl producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 41-46. [[Resumen](#)]
 41. Dawis MA, Isenberg HD, France KA, Jenkins SG. In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime, meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1203-1211. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 42. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4086-4095. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 43. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1313-1319. [[Resumen](#)]
 44. Ferrara A, Dos Santos C, Cimbri M. Effect of different beta-lactams in combination with beta-lactamase inhibitors in the presence or absence of tobramycin against some *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Chemotherapy* 1998; 44: 313-317. [[Resumen](#)]
 45. Landman D, Chockalingam M, Quale JM: Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1062-1066. [[Resumen](#)] [[PDF](#)]
 46. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233-1237. [[Resumen](#)]
 47. Lucet JC, Decré D, Fichelle A, Joly-Guillou MLJ, Pernet M, Deblangy C, Kosmann MJ, Régnier B. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in a university hospital. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1411-1418. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 48. Soulier A, Barbut F, Ollivier JM, Petit JC, Lienhart A. Decreased transmission of *Enterobacteriaceae* with extended-spectrum β -lactamases in an intensive care unit by nursing reorganization. *J Hosp Infect* 1995; 31: 89-97. [[Resumen](#)]
 49. Herruzo-Cabrera R, García-Caballero J, Martín-Moreno JM, Graciani-Pérez-Regadera MA, Pérez-Rodríguez J. Clinical assay of N-duopropenide alcohol solution on hand application in newborn and pediatric intensive care units: control of an outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a newborn intensive care unit with this measure. *Am J Infect Control* 2001; 29: 162-167. [[Resumen](#)]
 50. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-1048. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 51. Gerding DN. Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience.

- Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: S12-S17. [[Resumen](#)]
52. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? Crit Care Med 2001; 29 (Suppl): N135-N142. [[Resumen](#)]
 53. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection control measure. Clin Infect Dis 2003; 36: 1438-1444. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 54. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1284-1290. [[Resumen](#)] [[PDF](#)]
 55. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fraser VJ. Effects of an antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2861-2865. [[Resumen](#)]
 56. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, C Bebear, Gbikpi-Benissan G, Cardinaus JP. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 837-843. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 57. Moss WJ, Beers MC, Johnson E, Nichols DG, Perl TM, Dick JD, Veltri MA, Willoughby RE Jr. Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 2002; 30: 1877-1882. [[Resumen](#)]
 58. Álvarez-Lerma F, Palomar M. Decálogo de normas para la utilización de antibióticos en pacientes críticos. Med Intensiva 2000; 24: 69-77. [[HTML](#)]
 59. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. Med Intensiva 2003; 27: 13-23. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 60. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, De la Cal MA, Insausti J, Bermejo B, y Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2000. Med Intensiva 2002; 26: 39-50. [[Resumen](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
 61. HELICS: <http://helics.univ-lyon1.fr/helics3/helics3.htm>
 62. Suetens C, Savey A, Labeuw J, Morales I; HELICS-ICU. The ICU-HELICS programme: towards European surveillance of hospital-acquired infections in intensive care units. Euro Surveill 2002; 7: 127-128. [[PDF](#)]
 63. Rosselló-Urgell J. Nosocomial infection surveillance and control activities in Spain under HELICS and NosoMed programs frame. J Hosp Infect 2004; 56 (Suppl 2); S55-S57. [[Resumen](#)]

Beatriz Sánchez Artola
Hospital Gómez Ulla, Madrid
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Agosto 2004.

Palabras clave: Bacilos Gram negativos, BLEE, Resistencia a antibióticos, Control de infecciones, Cuidados Intensivos.