

Enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso in un ospedale in Venezuela

Enterobacteria producers of extended-spectrum beta-lactamase in a hospital from Venezuela

Rosa María Tedesco-Maiullari^{1,2}, Armando Guevara^{2,4}

¹Postgrado en Ciencias Médicas Fundamentales, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela;

²Departamento de Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini", Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela;

³Laboratorio de Resistencia Bacteriana, Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas, Universidad de Oriente, Venezuela;

⁴Unidad de Infectología y Microbiología Médica, Hospital "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, Venezuela

INTRODUZIONE

Lo sviluppo della resistenza agli antibiotici mediata dalle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) ha un impatto clinico significativo e rappresenta attualmente un importante problema di salute pubblica e fonte di preoccupazione per le autorità sanitarie.

Le ESBL sono enzimi prodotti dai batteri Gram negativi che conferiscono resistenza alle penicilline, a tutte le cefalosporine e ad aztreonam, ma non ai carbapenemi e alle cefamicine e sono, inoltre, inibite dagli inibitori di beta-lattamasi [1-3].

L'insorgenza delle ESBL è stata associata all'introduzione, e all'uso diffuso, di cefalosporine ad ampio spettro e di aztreonam. La prima ESBL è stata scoperta in Germania nel 1983 e, da allora, il numero di ESBL descritte è aumentato drasticamente, così come la loro diffusione in tutto il mondo.

Sebbene il consumo di antibiotici beta-lattamici sia universale, la distribuzione degli enterobatteri produttori di ESBL non è uniforme nelle diverse aree geografiche [4]. Attualmente, le ESBL costituiscono un grave problema terapeutico ed epidemiologico, in particolare per le infezioni sostenute da *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Proteus mirabilis*, ma anche da *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Citro-*

bacter spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. I geni che codificano per questi tipi di enzimi sono facilmente trasmissibili, mediante plasmidi, fra organismi di generi e specie diversi, facilitandone la diffusione [5].

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni sostenute da enterobatteri produttori di ESBL, sono da citare la somministrazione indiscriminata di cefalosporine di terza generazione, in particolare ceftazidime, la pregressa somministrazione di fluorochinoloni e aminoglicosidi, la degenza ospedaliera prolungata, la permanenza prolungata nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI), la presenza di cateteri intravascolari e/o urinari, la ventilazione meccanica, l'emodialisi, le ulcere da decubito e la denutrizione. I batteri produttori di ESBL, contraddistinti da multiresistenza agli antibiotici e responsabili di infezioni ospedaliere, soprattutto nelle UTI, pongono notevoli difficoltà terapeutiche e aumentano la morbilità e la mortalità in ambito ospedaliero [6-8].

K. pneumoniae ed *E. coli* sono i principali enterobatteri produttori di ESBL, con caratteristiche epidemiologiche diverse. La diffusione dei ceppi di *K. pneumoniae* produttori di ESBL è epidemica, generalmente clonale, e i fattori di rischio sono chiaramente correlati alle comorbilità del

paziente, alle manipolazioni a scopo diagnostico e/o terapeutico ed all'uso di antibiotici. Per contro, i ceppi di *E. coli* produttori di ESBL si presentano in forma sporadica, generalmente policlonale; i fattori di rischio associati alle infezioni da *E. coli* ESBL- produttori sono ugualmente rappresentati dalle comorbilità, dalla cateterizzazione urinaria e dalla precedente somministrazione di antibiotici, particolarmente oximino-betalattamici e fluorochinoloni [4, 9-11].

L'elevata prevalenza di ESBL in *K. pneumoniae* ed *E. coli* suggerisce di limitare l'impiego di antibiotici beta-lattamici ad ampio spettro e di implementare misure igieniche rigorose per il controllo delle infezioni e la prevenzione della loro diffusione in ambiente ospedaliero, sebbene l'attuazione di un programma di controllo delle infezioni causate da questi microrganismi non possa prescindere dalla conoscenza degli aspetti epidemiologici coinvolti. Per questo motivo, abbiamo condotto un'indagine epidemiologica volta a determinare la frequenza delle infezioni sostenute da *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. mirabilis* produttori di ESBL nei pazienti ricoverati presso l'Ospedale "Ruiz y Páez" (CHRP) di Ciudad Bolívar, Venezuela, durante il periodo gennaio-luglio 2011.

■ MATERIALI E METODI

Tipo di studio

Abbiamo condotto uno studio descrittivo, trasversale, che ha valutato i campioni clinici dei pazienti ricoverati nei vari reparti del CHRP, Ciudad Bolívar, Venezuela, con la diagnosi di infezioni associate a batteri produttori di ESBL durante il periodo gennaio-luglio 2011.

Raccolta dati

Abbiamo esaminato le cartelle cliniche di tutti i pazienti inclusi nello studio, registrando i dati anagrafici nonché quelli inerenti a diagnosi clinica, data di ricovero, agente eziologico dell'infezione in atto e relativo profilo di sensibilità agli antibiotici e produzione di ESBL.

Analisi dei campioni clinici

Tutti i campioni clinici sono stati analizzati nel laboratorio di microbiologia del CHRP con metodi convenzionali.

Per tutti gli isolati di *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. mirabilis*, è stato determinato il profilo di sensibilità agli antibiotici con il metodo di Kirby Bauer, in conformità alle indicazioni

del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [12]. Sono stati testati i seguenti antibiotici: amoxicillina/acido clavulanico (20 µg/10 µg), piperacillina/tazobactam (100 µg /10 µg), ceftazidime (30 µg), cefotaxime (30 µg), cefoperazone (75 µg), cefepime (30 µg), amikacina (30 µg), gentamicina (10 µg), acido nalidixico (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), levofloxacina (5 µg).

Individuazione fenotipica di ESBL

Per la rilevazione delle ESBL è stato utilizzato il metodo di sinergia con doppio dischetto (ceftazidime 30 µg e cefotaxime 30 µg) posti a una distanza di 25 mm, da centro a centro, e con dischetto di amoxicillina/acido clavulanico (20/10 µg). L'individuazione delle ESBL è stata effettuata anche con il metodo del disco combinato [13, 14].

Analisi statistica

I risultati sono stati analizzati utilizzando metodi di statistica descrittiva e sono stati espressi in tabelle di frequenza relativa.

■ RISULTATI

Complessivamente, sono stati valutati 1991 campioni clinici, con un isolamento complessivo di enterobatteri pari al 13,05% (n=260), il 20,38% (n=53) dei quali produttori di ESBL (*K. pneumoniae*, 56,61%; *E. coli*, 43,39%). Durante il periodo di studio non sono stati isolati né ceppi di *K. oxytoca* né di *P. mirabilis*.

La produzione di ESBL è stata riscontrata nel 47,61% di tutti gli isolati di *K. pneumoniae* e nel 15,75% di tutti gli isolati di *E. coli* (Tabella 1). Negli isolati produttori di ESBL, la resistenza a gentamicina, amikacina e fluorochinoloni è ri-

Tabella 1 - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Proteus mirabilis* produttori di ESBL.

Microorganismo	Totale microrganismi isolati	Microrganismi produttori di ESBL, n. (%)
<i>Escherichia coli</i>	146	23 (15,75)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63	30 (47,61)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	-

Tabella 2 - Distribuzione dei microrganismi isolati, produttori di ESBL, per tipo di campione biologico.

Tipi di campioni biologici	Microrganismi ESBL					
	<i>Escherichia coli</i> n. %		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n. %		Totale n. %	
Secrezione purulenta	12	22,64	11	20,75	23	43,39
Urina	8	15,09	4	7,54	12	22,65
Sangue	3	5,66	13	24,52	16	30,19
Fluidi normalmente sterili	0	0	2	3,77	2	3,77
Totale	23	43,39	30	56,61	53	100

sultata pari a 71,49%, 35,84% e 56,60% rispettivamente, mentre tutti sono risultati sensibili ai carbapenemi (imipenem e meropenem).

L'isolamento di *E. coli* e *K. pneumoniae* produttori di ESBL è stato più frequente nei campioni di secrezione purulenta (43,39%) e in quelli di sangue (30,18%). Nei campioni di secrezione purulenta sono stati isolati ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* produttori di ESBL in proporzioni molto simili, mentre nel sangue e in altri fluidi normalmente sterili sono stati isolati solo *K. pneumoniae* (Tabella 2).

La maggiore incidenza di infezioni sostenute da enterobatteri produttori di ESBL è stata registrata nei soggetti di età inferiore a 1 anno (33,96%); nelle altre fasce di età non è stata rilevata una netta predominanza di *E. coli* e *K. pneumoniae* produttori di ESBL (Tabella 3).

L'isolamento di enterobatteri produttori di ESBL è stato maggiore nei reparti di Medicina (26,42%; *K. pneumoniae* 20,73%; *E. coli* 3,78%) e di neonatologia (24,53%; *K. pneumoniae* 13,21%; *E. coli* 13,21%) mentre il numero minore di isolamenti è stato registrato nel reparto delle emergenze per adulti (Tabella 4).

■ DISCUSSIONE

La produzione di ESBL rappresenta un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. Dalla prima descrizione avvenuta nel 1983, la presenza e diffusione di enterobatteri produttori di ESBL è stata poi riportata a livello mondiale, associata inizialmente a infezioni acquisite in ospedale ma poi successivamente e sempre

Tabella 3 - Distribuzione dei microrganismi isolati, produttori di ESBL, per gruppo di età dei pazienti.

Gruppi di età (anni)	Microrganismi ESBL-positivi					
	<i>Escherichia coli</i> n. %		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n. %		Totale n. %	
<1 anno	3	5,66	15	28,30	18	33,96
1-10	0	0,00	0	0,00	0	0
11-20	1	1,88	3	5,66	4	7,55
21-30	2	3,77	2	3,77	4	7,55
31-40	1	1,88	0	0,0	1	1,88
41-50	3	5,66	4	7,55	7	13,21
51-60	6	11,32	4	7,55	10	18,87
61-70	5	9,43	2	3,72	7	13,21
71-80	1	1,89	0	0	1	1,89
81-90	1	1,89	0	0	1	1,89
Totale	23	43,39	30	56,61	53	100

Tabella 4 - Distribuzione dei microrganismi ESBL-positivi per tipologia di reparto ospedaliero.

Reparti Ospedalieri	Microrganismi produttori di ESBL					
	<i>Escherichia coli</i> n. %		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n. %		Totale n. %	
Medicina	7	13,21	7	13,21	14	26,42
Chirurgia	6	11,32	2	3,78	8	15,10
Maternità	1	1,87	0	0	1	1,87
Pediatria	0	0	2	3,78	2	3,78
Emergenza pediatrica	1	1,87	3	5,66	4	7,53
Emergenza adulti	4	7,55	3	5,66	7	13,21
Terapia intensiva	2	3,78	2	3,78	4	7,56
Neonatologia	2	3,78	11	20,75	13	24,53
Traumatologia	0	0	0	0	0	0
Totale	23	43,39	30	56,61	53	100

più di frequente anche, probabilmente in relazione all'uso diffuso di cefalosporine ad ampio spettro anche in ambiente comunitario [15-19]. La presenza di enterobatteri produttori di ESBL è variabile nelle diverse regioni, essendo più diffusa in America Latina (44%-52%), nelle aree Asia/Pacifico (22,4%) e in minor misura in Europa (13,3%).

La frequenza di enterobatteri produttori di ESBL riportata nel presente studio risulta inferiore alla media riportata per l'America Latina, sebbene è importante ricordare che esiste una ampia variabilità nei dati epidemiologici relativi a paesi diversi e anche a ospedali diversi [20]. Uno studio multicentrico ha riportato una frequenza di isolamento di enterobatteri ESBL-produttori pari al 68% in Spagna, al 16,9% in Italia, al 64,09% in India, al 59,5% in Brasile e al 43% in Colombia [3, 6, 22-24].

Solo un esiguo numero di studi ha finora valutato l'incidenza di enterobatteri produttori di ESBL in Venezuela, e le cifre riportate differiscono anche in misura rilevante (77,14% vs 24,49% in enterobatteri isolati da diversi campioni clinici vs 39,48% in enterobatteri isolati da emocolture, in accordo con i risultati della nostra ricerca) [15, 25, 26].

K. pneumoniae ed *E. coli* sono i principali enterobatteri produttori di ESBL, ma la frequenza relativa di produzione descritta in letteratura è diversa in aree geografiche differenti. Così, a fronte di studi che riportano, per l'Europa, una produzione di ESBL pari al 22,6% per *K. pneumoniae*

e al 5,3% per *E. coli*, altri studi riportano, per l'Italia, percentuali pari al 67,5% per *E. coli* e all'8,5% per *K. pneumoniae* [14, 27, 28]. In Asia, questo tipo di enzima si riscontra più frequentemente in *E. coli* (67%) vs *K. pneumoniae* (55%) [23]. In America Latina, la frequenza relativa di produzione di ESBL in *K. pneumoniae* ed *E. coli* varia da nazione a nazione, e oscilla nell'intervallo compreso tra il 36% e il 56% per *K. pneumoniae* e tra l'8,5% e il 31% per *E. coli* [8, 14, 24, 27-29].

In Venezuela, studi precedenti hanno dimostrato che *K. pneumoniae* è il principale produttore di ESBL, con percentuali comprese tra il 46% e il 62%, cui fa seguito *E. coli*, con valori compresi tra l'11% e il 39% [1, 15, 17, 26].

Per motivi non del tutto noti, *K. pneumoniae* è più diffuso in ambito nosocomiale, dove può essere responsabile di focolai epidemici o dove può rappresentare un agente patogeno endemico soprattutto nei reparti di chirurgia, il che conferisce un vantaggio adattivo promuovendo l'acquisizione di determinanti genetici di resistenza (trasmessi attraverso plasmidi, trasposoni, integroni) [22, 30].

La pressione antibiotica selettiva, operata soprattutto dalle cefalosporine di terza generazione, è stata identificata come un fattore scatenante di epidemie causate da *K. pneumoniae* produttori di ESBL e di situazioni protratte di elevata endemia [30]. Inoltre, *K. pneumoniae* è il microrganismo in cui la produzione di ESBL è stata registrata con maggiore frequenza; ciò è probabilmente dovuto al fatto che questa spe-

cie batterica fa parte della flora normale, sopravvive a lungo sulla cute e sulle suppellettili, acquisisce con certa facilità plasmidi coniugativi e, in molti casi, è portatrice di plasmidi che codificano per resistenza multipla agli antibiotici [15, 17, 22]. Nella nostra ricerca, *K. pneumoniae* ed *E. coli* produttori di ESBL sono stati isolati principalmente nei campioni di secrezione purulenta, in parziale accordo con quanto riportato da altri studi della letteratura [25, 22, 31, 32]. Così come riportato anche in altri studi, *K. pneumoniae* è la specie produttrice di ESBL riscontrata in maggior misura nei campioni di sangue [22, 26].

Gli enterobatteri produttori di ESBL, e *K. pneumoniae* in primo luogo, sono stati rilevati soprattutto nei bambini di età inferiore a un anno. Solo pochi studi hanno valutato questa variabile in tutte le fasce di età. Sebbene in Spagna e in Italia sia stata registrata una predominanza nei soggetti adulti, *K. pneumoniae* è spesso riscontrata nei bambini di età inferiore a 1 anno [22, 34].

Diversi autori hanno riferito che i reparti di Medicina e le Unità di Terapia Intensiva siano quelli in cui gli enterobatteri produttori di ESBL vengono isolati più frequentemente [6, 22, 25]. Nel nostro studio, il reparto di medicina è stato quello maggiormente coinvolto, seguito da quello di neonatologia. È interessante notare che sia *K. pneumoniae* che *E. coli* siano stati isolati in percentuali simili nel reparto di Medicina, diversamente da quanto riportato da altri autori [6, 22].

CONCLUSIONI

In conclusione, nel CHRP la frequenza di isolamento di enterobatteri produttori di ESBL è elevata, e *K. pneumoniae* è il microrganismo maggiormente coinvolto, essendo stato riscontrato nei soggetti di tutte le fasce di età, in tutti i reparti ospedalieri studiati, e nei campioni di secrezione purulenta e sangue.

L'alta frequenza di produzione di ESBL in *K. pneumoniae* suggerisce di limitare l'impiego di beta-lattamici ad ampio spettro e di attuare misure igieniche rigorose per il controllo delle infezioni.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la Sig.ra Lucia Maiullari Tedesco, il Sig. Domenico Locandro Maimone, la Dott.ssa María del Carmen Araque e il dott. Franco Della Prugna, per la gentile collaborazione fornita per la traduzione del manoscritto.

Finanziamenti

Questo studio è stato parzialmente finanziato dal progetto CI-5-0-40605-1535-09 del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente (UDO).

Keyword: ESBL-producing enterobacteria, ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, Venezuela.

RIASSUNTO

L'emergenza della resistenza agli antibiotici mediata dalle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) presenta un impatto clinico significativo e rappresenta un importante problema di salute pubblica.

Il presente studio è stato realizzato allo scopo di determinare la frequenza delle infezioni sostenute da *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Proteus mirabilis* produttori di ESBL nei pazienti ricoverati presso l'Ospedale "Ruiz y Páez" (CHRP) di Ciudad Bolívar, Venezuela, nel periodo gennaio-luglio 2011. La produzione di ESBL è stata determinata in tutti gli isolati di *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. mirabilis*, utilizzando il metodo di sinergia del doppio disco e del disco combinato.

La produzione di ESBL è stata rilevata nel 20,38% degli enterobatteri isolati, costituiti da *K. pneumoniae* e da *E. coli* nel 56,61% e nel 43,39% dei casi, rispettivamente.

La produzione di ESBL è stata rilevata nel 47,61% degli isolati di *K. pneumoniae* e nel 15,75% dei ceppi di *E. coli*; ed è stata riscontrata in maggior misura nei microrganismi isolati da secrezioni purulente (43,39%) e sangue (30,18%) e nei reparti di medicina (26,42%) e neonatologia (24,53%).

I nostri dati ci consentono di concludere che nel nostro ospedale gli enterobatteri produttori di ESBL, soprattutto *K. pneumoniae*, sono isolati con notevole frequenza.

SUMMARY

The emergence of antimicrobial resistance due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) has significant clinical impact and is a public health problem. The aim of the present study was to determine the frequency of infections by ESBL-producing enterobacteria in patients hospitalized in the "Ruiz y Páez" Hospital (CHRP) from Ciudad Bolívar, Venezuela, from January to July 2011. We determined the ESBL production from all isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* and *P. mirabilis*, using a double disk synergy test and combined disk method. Of the Enterobacteriaceae isolated,

20.38% (53) were ESBL producers, the main ones being *K. pneumoniae* and *E. coli* with 56.61% and 43.39% respectively; 15.75% of all *E. coli* and 47.61% of all *K. pneumoniae* were ESBL producers, and were more frequent in the purulent samples (43.39%) and blood (30.18%).

The service with the greatest number of isolated ESBL-producing enterobacteria was medicine (26.42%) followed by perinatology (24.53%). We concluded that the CHRP has a high rate of ESBL-producing enterobacteria, mainly *K. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Torres L., Gagliotta V., Torres O., Benítez M., Domínguez M., Pedroza R. Beta-lactamasas de espectro expandido en enterobacterias aisladas en Centros de Salud de Caracas. *Rev. Soc. Venez. Microbiol.* 26, 80-88, 2006.
- [2] Máttar Y., Martínez P. Emergencia de la resistencia antibiótica debido a betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Detección, impacto clínico y epidemiología. *Infectio* 11, 23-35, 2007.
- [3] Gattuso G., Tomasoni D., Palvarini L., et al. La problematica della circolazione di Enterobacteriaceae ESBL positive: situazione epidemiologica nell'Azienda Ospedaliera di Mantova. *Le Infezioni in Medicina* 3, 164-168, 2009.
- [4] Peña C., Pujol M. Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 25, 18-22, 2007.
- [5] Perozo-Mena A. Editorial. *Kasmera*. 34, 83-84, 2006.
- [6] Martínez P., Mercado M., Máttar S. Determinación de betalactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. *Colomb. Med.* 34, 196-205, 2003.
- [7] Perozo-Mena A., Castellano M. Detección de Beta-lactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. *Kasmera*. 37, 25-37, 2009.
- [8] Pavón-Romero S., Zalazar-Gómez M., Morales-Rodríguez M., Rojas-Pedral M. Presencia de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. *Ciencia*. 18, 164-170, 2011.
- [9] Romero S., Zalazar M., Morales M., Rojas M. Presencia de -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. *Ciencia*. 18, 164-170, 2011.
- [10] Livermore D., Hope R., Brick G., Lillie M., Reynolds R. Non-susceptibility trends among Enterobacteriaceae from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-2006. *J. Antimicrob. Chemother.* 62, 41-54, 2008.
- [11] Ting-Lim K., Chieng-Yeo C., Yasin R., Balan G., Lin-Thong, K. Characterization of multidrug-resistant and extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from Malaysian hospitals. *J. Med. Microb.* 58, 1463-1469, 2009.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. Document M100-S21. Pennsylvania, USA. 2011.
- [13] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. Document M100-S20. Pennsylvania, USA. 2010.
- [14] Navarro-Navarro M., Robles-Zepeda R., Garibay-Escobar A., Ruiz-Bustos E. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud Pub. Mex.* 53, 341-344, 2011.
- [15] Perozo-Mena A., Castellano-González M., Gínestre-Pérez M., Harris B. Caracterización Molecular y Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en Cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* Aisladas en las Unidades de Cuidados Intensivos de un Hospital Universitario. *Kasmera*. 35, 91-106, 2007.
- [16] Yan J.J., Wu S.M., Tsai S.H., Wu J.J., Su J.J. Prevalence of SHV-12 Among Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing Extended-Spectrum -lactamasas and identification of a Novel AmpC Enzyme (CMY-8) in Southern Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1438-1442, 2000.
- [17] García J., Rodríguez E., Carpio C., et al. Susceptibilidad Antimicrobiana *in vitro* de enterobacterias nosocomiales productoras de betalactamasas de espectro expandido. Cumaná, estado Sucre. *Kasmera*. 37, 38-50, 2009.
- [18] Guzmán M., Alonso G. Caracterización de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas nosocomiales de *K. pneumoniae*. Sucre-Venezuela. *Invest. Clin.* 50, 419-431, 2009.
- [19] Sharma J., Sharma M., Ray P. Detection of TEM & SHV genes in *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae*.

- ae* isolates in a tertiary care hospital from India. *Indian. J. Med. Res.* 132, 332-336, 2010.
- [20] Villegas M.V., Villegas M., Guzmán B., Sifuentes-Osornio J., Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America-2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz. J. Infect. Dis.* 15, 34-39, 2011.
- [21] Falagas M., Karageorgopoulos D. Extended-spectrum b-lactamase-producing organisms. *J. Hosp. Infect.* 73, 345-354, 2009.
- [22] Hernández J.R., Pascual A., Canton R., Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 21, 77-82, 2003.
- [23] Hawser S., Badal R., Bouchillon S., Hoban D., and the SMART India Working Group. Antibiotic susceptibility of intra-abdominal infection isolates from Indian hospitals during 2008. *J. Med. Microb.* 59, 1050-1054, 2010.
- [24] Vargas-Superti S., Augusti G., Zavascki A. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev. inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 51, 211-216, 2009.
- [25] Albarado Y., García J., Rodríguez E., et al. Frecuencia de enterobacterias nosocomiales productoras de betalactamasas de espectro extendido, Cumaná, Venezuela. *Cienc. Biom.* 7, 52-59, 2009.
- [26] Sandra-Toledo L., Paz-Montes A., Piña-Reyes E., Perozo-Mena A. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en un Hospital Universitario de Venezuela. *Kasmera* 35, 15-25, 2007.
- [27] Jacoby G.A., Muñoz L.S. The new -lactamases. *N. Engl. J. Med.* 352, 380-391, 2005.
- [28] Bellisima P., Amato R. Frequenza di Enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) nell'area di Caltagirone (Sicilia). *Le Infezioni in Medicina* 2, 108-112, 2004.
- [29] Martínez-Ramos P., Espinal-Marín P., Bustos A., Mattar, S. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo de Montería. *Med. UNAB.* 1, 15-22, 2005.
- [30] Morales J.L., Reyes K., Monteghirfo M., Roque M., Irey. Presencia de betalactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *An. Fac. Med. Lima.* 1, 24-32, 2005.
- [31] Pujol M., Peña C. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enferm. Infecc. Microb. Clin.* 21, 69-71, 2003.
- [32] Schoevaerdt P., Grimmelprez A., Saint-Hubert M., Delaere B., Jamart J., Glupczynski Y. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital Didier. *BMC Infect. Dis.* 1, 2-10, 2011.
- [33] Lago A., Fuente S., Bopp D. Enterobacterias productoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43, 430-434, 2010.
- [34] Grandesso S., Sapino B., Mazzucato S., Alessandrini R., Solinas M., Gion M. Studio sulla sensibilità in vitro di ceppi di *Escherichia coli* ESBL-produttori isolati da campioni urinari. *Le Infezioni in Medicina* 3, 162-168, 2010.