

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

ANALISIS COMPARATIVO DE DOS PERIODOS (1998-2001)

CARLOS H. RODRIGUEZ¹, JOSEFINA JUAREZ¹, CARMEN DE MIER¹, LAURA PUGLIESE¹, GABRIELA BLANCO²,
CARLOS VAY¹, ANGELA FAMIGLIETTI¹

¹ Laboratorio de Bacteriología, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín; ² Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Resumen Se comparó la incidencia relativa de las diferentes especies de bacilos gram-negativos y la resistencia a varios antibacterianos, en dos muestras de aislamientos clínicos correspondientes a cinco meses del año 1998 y del mismo período del año 2001, con el objetivo de conocer la evolución de ambos, frecuencia de cada especie como agente etiológico, y resistencia a antimicrobianos. Para ello se analizaron en cada período 100 aislamientos de bacilos gram-negativos obtenidos de muestras clínicas de pacientes internados en salas de cuidados intensivos del Hospital de Clínicas José de San Martín. Se determinó la especie bacteriana y la concentración inhibitoria mínima de cada antibiótico. *Acinetobacter* spp. fue el microorganismo más aislado en ambos períodos. El porcentaje de aislamientos resistentes a imipenem fue del 60%, mientras que a ciprofloxacina y cefalosporinas de tercera generación fue superior al 80%. En *Klebsiella pneumoniae* el porcentaje de aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación disminuyó del 71.4 al 30% ($p < 0.05$) de los aislamientos y aumentó a ciprofloxacina del 5 al 20% ($p < 0.05$). En *Pseudomonas aeruginosa* aumentó la resistencia a imipenem del 15.4 al 68% ($p < 0.05$); a ciprofloxacina del 31.4 al 66.3% ($p < 0.05$); a ampicilina del 23 al 60.1% ($p < 0.05$); y a ceftazidima del 8.2 al 28.3% ($p < 0.05$). En conclusión, los alarmantes porcentajes de resistencia hallados en nuestro trabajo avalan la necesidad de un uso más racional de los antibióticos; además creemos importante la vigilancia y actualización periódica de la etiología infecciosa y de la resistencia antimicrobiana, para guiar futuras conductas terapéuticas.

Palabras clave: bacilos gram-negativos, resistencia antibiótica, terapia intensiva

Abstract *Bacterial resistance to antibiotics in gram negative isolates from intensive care units. Comparative analysis between two periods (1998-2001).* The incidence and drug susceptibility of gram-negative isolates from clinical samples of patients from different intensive care units at the Hospital de Clínicas José de San Martín were analysed. Two hundred isolates during the same five months period, in two different years (1998 and 2001) were obtained and evaluated. *Acinetobacter* spp., was the most frequently isolated microorganism. Resistance to imipenem was observed in 60% of these isolations while resistance to 3rd generation cephalosporin and ciprofloxacin was observed in more than 80%. *Klebsiella pneumoniae* was not resistant to imipenem, the resistance to 3rd and 4th generation cephalosporins decreased from 71.4 to 30% of isolates ($p < 0.05$), while ciprofloxacin resistance increased from 5 to 20% ($p < 0.05$). An increasing resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* was noted, from 15.4 to 68% ($p < 0.05$); to ciprofloxacin, from 31.4 to 66.3% ($p < 0.05$); to ampicillin, from 23 to 60.1% ($p < 0.05$); and to ceftazidime, from 8.2 to 28.3% ($p < 0.05$). In conclusion, the alarming rates of resistance found in this study provide compelling evidence of the need for more rational use of antimicrobial agents; ongoing surveillance on the etiology of infections and their resistance profiles is important to guide future antimicrobial chemotherapy.

Key words: gram-negative rods, antibiotic resistance, critical care

Las infecciones producidas por bacilos gram-negativos con múltiples resistencias a los antimicrobianos, que se seleccionan en las unidades de cuidados intensivos (UCI), constituyen un serio problema al cual se deben enfrentar a diario tanto médicos como microbiólogos.

El manejo de los pacientes inmunocomprometidos, los métodos de monitoreo y diagnósticos invasivos y/o aquellos dependientes de asistencia respiratoria mecánica, hacen necesario una serie de medidas profilácticas entre las que se incluyen el uso empírico de antibióticos.

La utilización de estos antibacterianos, muchas veces indiscriminado, trae aparejada la selección de mutantes resistentes, como en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., y el surgimiento de patógenos emergentes con resistencia

Recibido: 24-V-2002

Aceptado: 29-X-2002

Dirección postal: Dr. Carlos H. Rodríguez - Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
e-mail: Carlos_HernanRodriguez@hotmail.com

intrínseca a la mayoría de los antibacterianos de uso clínico.

La incidencia de las diferentes especies, así como el perfil de resistencia a los antibióticos de mayor uso, es un fenómeno con características propias tanto a nivel nacional como en cada centro asistencial en particular, por lo que es indispensable la vigilancia de la evolución de la resistencia en los microorganismos aislados de las UCI.

Materiales y métodos

Se estudiaron prospectivamente 100 aislamientos únicos y consecutivos de bacilos gram-negativos en 1998 y otros 100 en el año 2001, provenientes de un total de 151 pacientes internados en las UCI (de adultos, pediátrica y neonatal) del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Las especies fueron identificadas según los esquemas convencionales.

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) a los siguientes antimicrobianos: amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina, piperacilina/tazobactama, ceftriaxona, cefatazidima, cefepime, cefoperazona/sulbactama, imipenem, ampicilina, gentamicina, cotrimoxazol y ciprofloxacina utilizando E-test (AB BIODISK, Sweden), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las placas se incubaron a 37° C durante 18-24 horas.

Para el análisis estadístico de los porcentajes de resistencia se utilizó la prueba chi cuadrado con bondad de ajuste.

Resultados

Las 200 cepas aisladas correspondieron a 151 pacientes (78 mujeres y 73 varones), los cuales se distribuyeron entre las diferentes UCI de la siguiente manera: adultos 133 (88.0%), pediátrica 10 (6.6%), y neonatal 8 (5.3%). En 16 (10.5%) pacientes se obtuvieron más de una especie de bacilos gram-negativos por material clínico y en 35 (23.2%) pacientes se aislaron diferentes especies de bacilos gram-negativos en distintas muestras clínicas. La edad promedio de los 133 pacientes internados en la UCI adultos fue de 70 años con valores comprendidos entre 20 y 93 años.

Se obtuvieron aislamientos de *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* en 162 casos (81.0% del total). El 50.5% de los bacilos gram-negativos pertenecieron a la familia *Enterobacteriaceae*, las especies aisladas y el origen de los especímenes clínicos se muestran en la Tabla 1. El 49.5% restante fueron bacilos no fermentadores, siendo los más frecuentes *Acinetobacter* spp, 54 (27.0%) y *P. aeruginosa*, 40 (20.0%) (Tabla 1).

En orina y materiales abdominales predominaron las enterobacterias (71.0% y 83.0% respectivamente); mientras que los bacilos no fermentadores prevalecieron en especímenes del tracto respiratorio (73.0%).

Klebsiella pneumoniae (29.0%) ocupó el primer lugar como aislamiento en sangre o causante de bacteriemias, *Acinetobacter* spp., *E. coli* y *P. aeruginosa* ocuparon el segundo lugar con un 15% cada uno.

En neonatología, 5 de 6 bacteriemias fueron causadas por *K. pneumoniae*. Un solo aislamiento presentó resistencia a cefalosporinas de tercera generación y las restantes fueron resistentes a amino y ureidopenicilinas, cefalosporinas de primera generación y aminoglucósidos (datos no mostrados).

Los porcentajes de resistencia a cada antimicrobiano en los microorganismos más frecuentes se muestran en la Tabla 2.

El 33% (33/99) de las enterobacterias presentaron resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, probablemente relacionada con la presencia de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE); *K. pneumoniae* fue la especie más frecuentemente asociada con esta enzima (61.0% de los aislamientos); seguida por *E. coli* (16.0%) y *Proteus mirabilis* (13.0%). El 60% de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. presentó resistencia a imipenem y resistencia simultánea a casi todos los antibióticos betalactámicos.

Discusión

Los bacilos gram-negativos representaron en este período de tiempo el 60% de todos los aislamientos de las UCI, el 40% restante correspondió a cocos gram-positivos (70% *Staphylococcus* spp. y 30% *Enterococcus* spp.).

Enterobacterias: De las 101 cepas, *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. mirabilis* fueron las especies más frecuentemente aisladas (Tabla 1).

En los períodos de tiempo estudiados no se observó resistencia a imipenem en las enterobacterias, siendo éste el betalactámico más activo: CIM₉₀ = 0.25 µg/ml. Si bien la resistencia a carbapenemes es un hecho infrecuente en las enterobacterias, se documentaron en el hospital aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. cloacae* resistente a este carbapenem¹.

El porcentaje de enterobacterias con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, mediada por BLEE fue 40.3% y 24.4% respectivamente en ambos períodos de estudio. Si bien se observa una disminución en el año 2001, estos datos superan a los presentados por autores de otros países². Presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación el 41.6% de las enterobacterias aisladas de bacteriemias y el 40.6% de las aisladas de bacteriurias (ver Tabla 3).

Las BLEE fueron descritas por primera vez a principios de la década del 80 en Europa³, y actualmente se encuentran diseminadas por todo el mundo². Estas

enzimas hidrolizan a las penicilinas, a las cefalosporinas de 1ª, 3ª, 4ª generación y monobactamas y no a carbapenemes ni a cefoxitina. Además son bloqueadas por los inhibidores de β -lactamasa como tazobactama, sulbactama y ácido clavulánico⁴.

Están codificadas en un plásmido de fácil diseminación que frecuentemente co-codifica genes de resistencia a otros antibióticos no β -lactámicos⁵.

Inicialmente se encontraron en *K. pneumoniae* y *E. coli* y luego con menor frecuencia en otras enterobacterias. Estudios epidemiológicos realizados en Argentina muestran que la β -lactamasa de espectro extendido predominante es CTXM-2 y en menor medida SHV-2, SHV-5 y PER-2^{6,7} a diferencia de lo que sucede en Europa y EE.UU. donde prevalecen las derivadas de TEM y SVH⁸.

Es importante destacar que CTXM-2, inactiva fuertemente a cefotaxima, ceftriaxona, cefepima y aztreonam (CIM > a 8 μ g/ml) mientras que lo hace pobremente frente a ceftazidima (CIM = 0.25- 0.5 μ g/ml). No obstante, se encuentra documentado que la presencia de BLEE se relaciona con fracaso de tratamiento cuando se utilizan cefalosporinas de tercera o cuarta generación⁹.

Ello se debe a que la presencia de un alto número de bacterias en un determinado foco infeccioso aumentaría

la cantidad de enzima que inactiva a todas las cefalosporinas¹⁰.

Las resistencias a cotrimoxazol, ciprofloxacina y aminoglucósidos fueron similares a las halladas a nivel nacional a través del Sistema Informático de Resistencia de SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica)¹¹.

De los aminoglucósidos ensayados, amicacina presentó mayor actividad que gentamicina.

Se detectó en los aislamientos con BLEE un mayor porcentaje de éstos con resistencia a cotrimoxazol (48% vs. 11%); gentamicina (93% vs. 18%); y ciprofloxacina (33% vs. 18%) con respecto a las cepas que no presentaron BLEE. Más allá de la co-transmisión de la resistencia plasmídica mencionada anteriormente, observamos que el uso de antimicrobianos en el medio hospitalario seleccionaría cepas con múltiples mecanismos de resistencia.

Acinetobacter spp: Actualmente se reconocen 19 genoespecies dentro del género *Acinetobacter*. *A. baumannii* es la genoespecie más frecuentemente asociada a brotes de infección hospitalaria, particularmente en UCI y con mayor frecuencia en pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica^{12, 13}. Generalmente son resistentes a muchos antimicrobianos, a desinfectantes y a la desecación, permaneciendo viables en el medio

TABLA 1.— Distribución de los bacilos gram-negativos aislados en ambos períodos de estudio (años 1998 y 2001) en los diferentes materiales clínicos de pacientes internados en las UCI del Hospital de Clínicas, Buenos Aires

Microorganismos(n)	Nº Especímenes Clínicos								
	Orina	Sangre	PPB**	TRI***	L.abdominal	LCR#	Cateter	Heces	Fauces
<i>Acinetobacter</i> spp (54)	2	5	3	32	1	3	8	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (41)*	11	10	—	10	7	2	1	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (40)	11	5	1	16	3	—	3	1	—
<i>Escherichia coli</i> (27)*	13	5	1	5	2	—	1	—	—
<i>Proteus mirabilis</i> (11)*	2	3	1	2	1	—	2	—	—
<i>Enterobacter cloacae</i> (7)*	2	1	1	1	2	—	—	—	—
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (5)	—	—	—	4	—	—	1	—	—
<i>Citrobacter</i> grupo <i>freundii</i> (3)*	—	2	—	—	1	—	—	—	—
<i>Enterobacter aerogenes</i> (3)*	2	—	—	1	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella oxytoca</i> (2)*	—	—	1	—	—	—	—	—	1
<i>Morganella morganii</i> (2)*	1	1	—	—	—	—	—	—	—
<i>Serratia marcescens</i> (2)*	—	1	1	—	—	—	—	—	—
<i>Providencia</i> spp (2)*	1	1	—	—	—	—	—	—	—
<i>Salmonella enterica</i> (1)*	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Total (200)	45	34	9	71	17	5	16	2	1

* Enterobacterias

** Piel y partes blandas

*** Tracto respiratorio inferior

Líquido cefalorraquídeo

TABLA 2.- CIM₅₀, CIM₉₀ y porcentaje de aislamientos resistentes a los distintos antimicrobianos en los microorganismos más frecuentes en los dos periodos analizados

Microorganismos(n1998/n2001)	Año					
	1998			2001		
	CIM µg/ml 50%	CIM µg/ml 90%	%Resistencia	CIM µg/ml 50%	CIM µg/ml 90%	%Resistencia
Acinetobacter spp (30/24)						
Amoxicilina/Clavulánico 2:1	>256	>256	97.4	>256	>256	100
Piperacilina	>256	>256	100	>256	>256	96.4
Piperacilina/Tazobactama	>256	>256	97.4	>256	>256	84.2
Ceftriaxona	>256	>256	97.4	>256	>256	100
Ceftazidima	>256	>256	86.7	256	>256	91.8
Cefoperazona/Sulbactama 2:1	32	128	60.4	16	32	52.2
Cefepima	16	64	83.0	16	64	83.8
Imipenem	>32	>32	63.4	32	>32	60.0
Amicacina	>256	>256	86.7	128	>256	84.2
Gentamicina	>256	>256	70.2	128	>128	92.2
Trimetroprima/sulfametoxazol1/19	>32	>32	83.0	>32	>32	92.2
Ciprofloxacina	>32	>32	86.7	>32	>32	96.4
Klebsiella pneumoniae (21/20)						
Amoxicilina/Clavulánico 2:1	16	32	57.2	8	32	40.0
Piperacilina	>256	>256	75.8	>256	>256	55.5
Piperacilina/Tazobactama	8	>256	38.0	2	>256	30.0
Ceftriaxona	>256	>256	71.4	0.032	>256	30.0
Ceftazidima	4	64	71.4	0.25	>256	30.0
Cefepima	32	>256	67.0	0.062	>256	20.0
Cefoperazona/Sulbactama 2:1	64	>256	71.4	2	>256	20.0
Imipenem	0.25	1	0.0	0.25	0.25	0
Amicacina	32	64	53.0	2	32	25.5
Gentamicina	128	>256	72.4	64	128	55.5
Trimetroprima/sulfametoxazol1/19	0.5	32	29.5	0.25	>32	15.5
Ciprofloxacina	0.032	1	5.0	0.032	>32	20.0
Pseudomonas aeruginosa (14/26)						
Amoxicilina/Clavulánico 2:1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Piperacilina	32	>256	38.4	32	>256	60.1
Piperacilina/Tazobactama	8	128	14.8	16	32	35.7
Ceftriaxona	>256	>256	77.2	128	>256	80.0
Ceftazidima	4	8	8.2	2	16	28.3
Cefepima	4	8	8.2	8	8	30.0
Cefoperazona/Sulbactama 2:1	8	16	15.4	8	32	36.3
Imipenem	2	>32	15.4	16	>32	68.0
Amicacina	8	>256	23.0	64	>256	60.1
Gentamicina	8	>256	38.8	>256	>256	66.3
Trimetroprima/sulfametoxazol1/19	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ciprofloxacina	0.125	>32	31.4	>32	>32	66.3
Escherichia coli (12/15)						
Amoxicilina/Clavulánico 2:1	4	8	8.1	4	8	13.0
Piperacilina	4	>256	32.4	2	128	20.4
Piperacilina/Tazobactama	1	4	8.1	1	2	2.0
Ceftriaxona	0.032	128	17.2	0.0032	4	20.4
Ceftazidima	0.032	8	17.2	0.125	8	20.4
Cefepima	0.032	32	17.2	0.032	0,25	13.0
Cefoperazona/Sulbactama 2:1	0.25	32	17.2	0.25	1	6.8
Imipenem	0.25	0.5	0.0	0.125	0,25	0.0
Amicacina	2	32	17.2	1	4	6.8
Gentamicina	1	>256	17.2	0.5	1	13.0
Trimetroprima/sulfametoxazol1/19	0.064	>32	17.2	0.5	>32	27.0
Ciprofloxacina	0.008	0.5	8.1	0.125	>32	33.0

NR: No realizado

ambiente hospitalario por varios días¹⁴. Todos los aislamientos correspondieron a pacientes adultos y tuvieron origen intrahospitalario, y el 56% provino de materiales respiratorios. La resistencia a imipenem de las cepas de *Acinetobacter* spp. se incrementó en los últimos años alcanzando un 60%¹⁵.

Varios mecanismos han sido señalados como responsables de la resistencia a carbapenemes en *Acinetobacter* spp.: alteración de las proteínas ligadoras de penicilina¹⁶, alteración de la permeabilidad de la membrana externa¹⁷ y/o presencia de múltiples β -lactamasas¹⁸. En Argentina ha sido descrita una carbapenemasa plasmídica denominada ARI-2¹⁹.

Los estudios de clonalidad realizados en nuestro medio, sobre *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemes, demostraron la diseminación de dos clones, el III y el IV, en la UCI adultos del hospital. Además se observó en este estudio que el 40% de los aislamientos presentaron un mecanismo de resistencia enzimática a los carbapenemes²⁰.

Estos datos remarcan que esta problemática se relaciona más con la necesidad de intensificar el control de la infección hospitalaria que con el uso de imipenem.

Respecto a los aminoglucósidos, los porcentajes de resistencia para gentamicina y ampicacina se mantuvieron elevados en ambos períodos.

El tratamiento de las infecciones causadas por *Acinetobacter* spp. multiresistentes es problemático²¹ ya que los únicos antibióticos que permanecen activos son minociclina y polimixina²². Es destacable que pese al restringido uso de la polimixina, debido a su gran toxicidad, ya fueron descritas cepas de *Acinetobacter* spp. resistentes a este polipéptido²².

Pseudomonas aeruginosa: *P. aeruginosa* ocupó el tercer lugar en las infecciones por bacilos gram-negativos. En el año 2001, se observó un aumento de la resis-

tencia en la totalidad de los antimicrobianos ensayados. Las resistencias obtenidas en este último período fueron similares a los publicados por Bantar y col.¹¹ excepto para imipenem donde la resistencia fue mayor en nuestros aislamientos (68%) que en los publicados por este autor (36%).

Ceftazidima y cefepima mostraron mayor actividad que imipenem en ambos períodos de estudio; igual perfil se observa en el informe presentado por el programa de relevamiento de resistencia antimicrobiana de la OMS, WHONET-Argentina en los años 1998-1999.

Debido a que no se realizaron estudios de clonalidad en *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes, se carece de información acerca si esta resistencia se asocia a la diseminación clonal de las cepas o al uso de carbapenemes.

Tal como ocurrió con *Acinetobacter* spp. las cepas con resistencia a imipenem se aislaron fundamentalmente de infecciones del tracto respiratorio inferior (Fig. 1).

Los estudios epidemiológicos realizados en Argentina²³ adjudican la resistencia a la impermeabilidad producida por la pérdida de la porina OprD, necesaria para la incorporación del imipenem a la bacteria. Este mecanismo aumenta la CIM a imipenem a valores comprendidos entre 4 y 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y no a las cefalosporinas de 3^a y 4^a generación.

La resistencia a ciprofloxacina en *P. aeruginosa* aumentó en el segundo período de estudio (15% vs. 66%), alcanzándose valores comparables a nivel nacional¹¹. La resistencia a ciprofloxacina puede deberse a alteraciones a nivel de la ADN girasa y topoisomerasas IV o a una hiperexpresión de la bomba de eflujo MexAB-OprM. Este último mecanismo afecta a cefepima, meropenem y fluorquinolonas simultáneamente²⁴.

Solo el aumento de la resistencia a imipenem en *P. aeruginosa* puede proyectarse a la población. Los otros incrementos estadísticamente significativos no pueden

TABLA 3.– Distribución de las enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de los principales materiales clínicos de pacientes internados en las UCI del Hospital de Clínicas Bs. As.
Análisis comparativo de los años 1998 y 2001

Materiales Clínicos	N° y porcentajes de aislamientos con BLEE				
	1998		2001		Total
	n	%	n	%	
Sangre	4	(43.0)	6	(33.0)	10 (41.6)
Orina	8	(53.2)	5	(24.2)	13 (40.6)
TRI*	33	(33.0)	1	(14.0)	5 (26.3)
Otros	5	(26.2)	0		5 (21.)
Total	21	(40.3)	12	(24.4)	

*Tracto respiratorio inferior

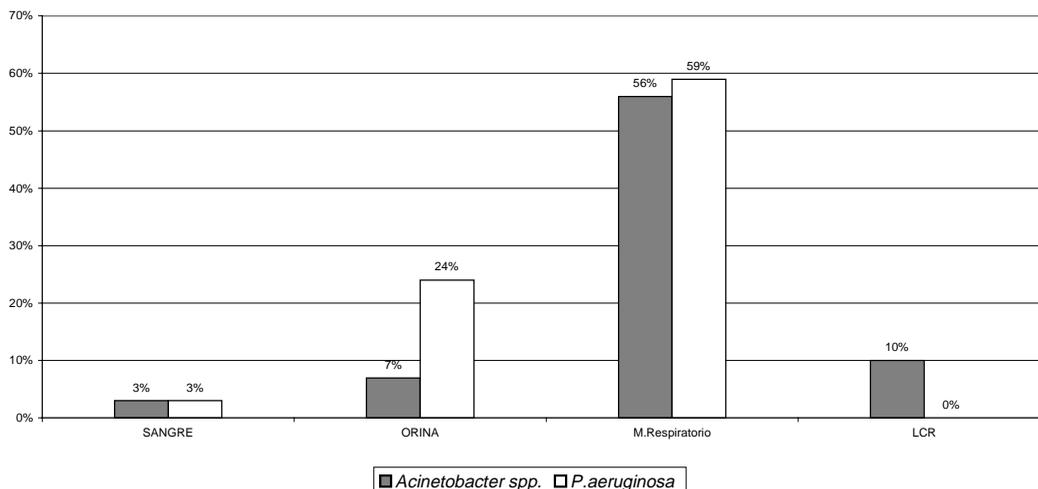


Fig. 1.— Variación de la distribución de *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem aislados en los principales especímenes clínicos de pacientes internados en las UCI del Hospital de Clínicas, Buenos Aires, en los años 1998 y 2001. Observación realizada sobre 16 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y 30 cepas de *Acinetobacter* spp.

extrapolarse, debido al pequeño tamaño de la muestra, ya que se analizó cada especie bacteriana individualmente. Sin embargo los aumentos de resistencia mencionados reflejan la situación actual en las UCI.

Si a esta situación con los bacilos gram-negativos se suma lo que ocurre con las bacterias gram-positivas, surgimiento de enterococos vancomicina-resistentes y la hiperendemia de estafilococos resistentes a meticilina, las opciones terapéuticas se reducen a antiguos antibióticos con elevada toxicidad, como polimixina B, colistin, cloranfenicol y otros como minociclina, que al igual que cloranfenicol poseen actividad bacteriostática. Esta grave situación alcanzada en nuestro medio y en otros centros asistenciales del país perjudica en primer lugar al paciente y luego al presupuesto del hospital.

La solución a este problema debe transitar por intensificar el control de las infecciones hospitalarias, la restricción del uso de antibióticos de última generación, el uso apropiado y rotativo de los antimicrobianos y mayor rapidez en el diagnóstico microbiológico.

Bibliografía

- Famiglietti A, Rodriguez CH, Juarez J, Marin O, Lasala M, Vay C. Enterobacterias resistentes a carbapenemes. Actas VIII Congreso Argentino de Microbiología Buenos Aires 6-9 Sept.1998, p. 140.
- Winokur PL, Canton 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): 94-103.
- Knothe H, Shah P, Kremery 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: 315-7.
- Jacoby GA. Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino β -lactams. *Infect Dis North Am* 1997; 11: 875-87.
- Jacoby GA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 164-9.
- Galas MF, Rapoport MJ, Pasteran FG, Melano RG, Petroni AE, Ceriana PG, Rossi A. High distribution of CTX-M-2 β -lactamase among *Klebsiella* spp. isolates in an Argentinean extended-spectrum β -lactamase (ESBLA) surveillance program. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemo-therapy (ICAAC), San Francisco, California USA, September 26-29, 1999. Abstract 1474 p. 165.
- Pasteran F, Melano R, Galas M, et al. High proportion of extended spectrum β -lactamases (ESBLA) among AMP-C producers enterobacteria in Argentina. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, California, USA, September, 26-29, 1999. Abstract 1475 p. 165.
- Bradford P. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st Century. Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51.
- Paterson DL, Ko W, Gottberg A, Casellas JM, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-12.
- Medeiros A.A, Crellin J. Comparative susceptibility of clinical isolates producing extended spectrum β -lactamases to ceftibutem: effect of large inocula. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S49-S55.

11. Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M. Three-year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. *Intern J Infect Dis* 2000; 4: 85-90.
12. Mulin B, Talon D, Vil JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M, Briand Y. Risk factors for colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 569-76.
13. Lortholay O, Fagon J, Buuttoi A, Slama MA, et al. Nosocomial acquisition of multiresistance *Acinetobacter* spp: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 790-6.
14. Bergogne-Berezin E, Towner K J. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-65.
15. Famiglietti A, Rodríguez CH, Pugliese M, et al. Evolución de la resistencia a los antimicrobianos en diferentes patógenos hospitalarios. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60 (Supl.1): 125.
16. Gerhein M, Leying H, Cullman W, Wendt S, Opferkuch W. Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin binding proteins. *Chemotherapy* 1991; 37: 405-12.
17. Clark R. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii* association with reduced expression of 33-36 KDA outer membrane protein. *J Antimicrob Chemoter* 1996; 38: 245-51.
18. Livermore D, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 489-95.
19. Brown S, Bantar C, Young HK, Amyes S. *Acinetobacter baumannii* treatment by plasmid-mediated carbapenemase ARI-2. *Lancet* 1998; 351: 186-7.
20. Barbolla RE, Centron Garcia D, Ratier L, et al. Diversidad clonal de 32 *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemes. En: Actas IX Congreso Argentino de Microbiología Buenos Aires. 7-11 Oct. 2001 p. 146.
21. Quin JP. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting Gram-Negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (Suppl 1): S117-24.
22. Gales A, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sadre S, Verhoel J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program. (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): S104-S113.
23. Pace J, Rossi A, Mollerach M, et al. Resistance mechanisms associated to imipenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina. En: 3rd International Conference of the Hospital Infection Society. London, United Kingdom, September 4-8, 1994. p. 80.
24. Ziha-Zarifi I, Llanes C, Kohler T, Pechere JC, Pesita P. In vivo emergence of multidrug resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa* overexpressing the active efflux system MexA-MexB-OprM. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999; 43: 287-91.

LA PORTADA

Bernardo Houssay, sello postal, 1998

Sello postal emitido por la República Argentina el 31 de enero de 1998, en conmemoración del 50 aniversario de la entrega del Premio Nobel de Medicina y Fisiología al Prof. Bernardo A. Houssay, otorgado por la Academia Sueca en el año 1947.

Este sello postal con un formato de 44 mm x 34 mm, a cuatro colores, fue impreso en la Sociedad del Estado Casa de Moneda, diseñado por el Sr. Daniel Roldán, del Departamento de Comunicación Visual del Correo Argentino y ostenta la viñeta del Dr. Bernardo A. Houssay y medalla del Premio Nobel.

Fotografía: Dr. Houssay, Museo Houssay de Ciencia y Técnica, Facultad de Medicina, UBA. Medalla Premio Nobel: Museo Casa Bernardo A. Houssay, Buenos Aires (ver página 90).

Claudio Zuckerberg

División Patología, Hospital Gral. Dr. Teodoro Alvarez, Buenos Aires