

Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales

Carmen Peña y Miquel Pujol

Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. España.

Klebsiella pneumoniae y **Escherichia coli** son las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) más prevalentes. Ambas representan dos comportamientos epidemiológicos bien diferenciados en los pacientes hospitalizados. *K. pneumoniae* productora de BLEE se disemina de forma epidémica, en áreas de riesgo, habitualmente es clonal y los factores de riesgo están muy relacionados con la comorbilidad del paciente, las manipulaciones diagnósticas o terapéuticas y el uso de antibióticos. Por el contrario, *E. coli* productora de BLEE se distribuye en forma de casos esporádicos, suele ser polyclonal, y la comorbilidad de los pacientes, la presencia de catéter urinario y los antibióticos previos, específicamente oximino-betalactámicos y fluoroquinolonas, son los factores relacionados con la adquisición de esas cepas. Esta diferente epidemiología comporta también actitudes distintas al aplicar las medidas de control; mientras las precauciones de contacto, la vigilancia activa en áreas de riesgo y la reducción del consumo de oximino-betalactámicos son las medidas de control recomendadas en los casos de enterobacterias productoras de BLEE epidémicas, no hay evidencia de que la instauración de precauciones de contacto en los casos hospitalizados por *E. coli* productora de BLEE sean efectivas.

Palabras clave: Betalactamasa de espectro extendido. Epidemiología. Medidas de control nosocomial.

Epidemiology and control of nosocomial ESBL-producing microorganisms

The two most prevalent extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria are *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Both represent highly differentiated epidemiological behavior in hospitalized patients. *K. pneumoniae*-ESBL disseminate epidemically in at-risk areas. Dissemination is usually clonal and risk

factors are related to patient comorbidity, diagnostic or therapeutic measures, and antibiotic use. In contrast, *E. coli*-ESBL are distributed in sporadic cases and dissemination is usually polyclonal. The factors related to the acquisition of these strains are patient comorbidity, the use of urinary catheters, and prior antibiotics – specifically oxymino-β-lactams and fluoroquinolones. The difference in epidemiology leads to distinct attitudes when applying control measures: while contact precautions, active surveillance in areas at risk, and reduced use of oxymino-β-lactams are the control measures recommended in cases of epidemic ESBL-producing strains, there is no evidence that contact precautions in hospitalized patients with *E. coli*-ESBL are effective.

Key words: Extended-spectrum Beta-lactamases. Epidemiology. Control measures. Nosocomial.

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos gramnegativos que inactivan los antibióticos oximino-betalactámicos (cefalosporinas de tercera generación y aztreonam). Son betalactamasas mediadas por plásmidos, inicialmente descritas en *Klebsiella pneumoniae* en forma de brotes epidémicos nosocomiales. En los últimos años se ha observado un progresivo incremento de la producción de estas enzimas en otras especies de la familia *Enterobacteriaceae*, principalmente en *Escherichia coli*, con un comportamiento epidemiológico que en líneas generales difiere del de *K. pneumoniae*. Su forma de diseminación es habitualmente no epidémica, con detección esporádica de casos y la percepción clínica de que un porcentaje de pacientes colonizados o infectados por *E. coli* productora de BLEE (*E. coli*-BLEE) procede de la comunidad. Todo ello plantea a los profesionales que se dedican al control de la infección un reto en cuanto a las medidas de vigilancia y control que se debe aplicar¹.

Aunque la epidemiología y las medidas de control que abordaremos en esta revisión son aplicables a cualquier especie de enterobacteria productora de BLEE, nos centraremos en los dos microorganismos productores de BLEE que son más prevalentes, *K. pneumoniae* y *E. coli*, y con un comportamiento epidemiológico contrapuesto, si bien esta diferenciación no siempre es tan categórica.

Correspondencia: Dra. C. Peña.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitari de Bellvitge.
C/ Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: cpena@csub.scs.es

Prevalencia de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE

Si bien el consumo de antibióticos betalactámicos es universal, la distribución de enzimas causantes de la resistencia a oxímino-betalactámicos no es uniforme en las diferentes áreas geográficas². Ello es más evidente en *K. pneumoniae* productora de BLEE (*K. pneumoniae*-BLEE) debido a la presencia habitual de una cepa clonal o a un único plásmido transportado por cepas de diferentes clones, que se disemina entre hospitales o áreas sanitarias³⁻⁷; en cualquier caso, esta situación también se ha descrito en *E. coli*-BLEE⁸⁻¹².

La prevalencia de cepas de *K. pneumoniae* con fenotipo sugestivo de BLEE tiene una distribución variable entre los diferentes continentes, con una mayor prevalencia en Sudamérica (45,4%) y el este de Europa (22,6%), y mucho menor en EE.UU. (7,6%) y Canadá (4,9%)¹³. Aunque en los últimos años se ha objetivado un aumento progresivo de los aislamientos de *E. coli*-BLEE, la prevalencia sigue siendo menor respecto a la de *K. pneumoniae*-BLEE. A diferencia de *K. pneumoniae*-BLEE, presenta una distribución mundial variable pero más uniforme, con una prevalencia del 8,5% en Sudamérica, el 5,3% en Europa y discretamente inferior en EE.UU. y Canadá, el 3,3 y el 4,2%, respectivamente.

Esta distribución variable más acusada en el caso de *K. pneumoniae* se debe a su habitual comportamiento epidémico, con una elevada capacidad de diseminación clonal. De hecho, en un brote epidémico ocurrido en nuestro hospital entre 1993-1995¹⁴ observamos un pico de máxima incidencia de infección/colonización por *K. pneumoniae*-BLEE de 5,7 episodios/1.000 paciente-día, mientras en la actualidad su aislamiento es anecdótico.

En un reciente estudio realizado en nuestro país⁹, durante el período 1995-2003, se observó un gradual descenso de los aislamientos de *K. pneumoniae*, con una frecuencia del 2,5% en el período 1998-2003 frente al 7,2% en el período 1995-1997. Paralelamente, durante el mismo período, se observó un progresivo incremento de aislamientos de *E. coli*-BLEE, cuya frecuencia fue del 0,3% en 1995 y del 4,8% al final del estudio. Similares incrementos en la prevalencia de *E. coli*-BLEE se han observado en diferentes regiones sanitarias¹⁵⁻¹⁶. En la misma línea, otro estudio corrobora el incremento significativo de la incidencia de pacientes colonizados/infectados por *E. coli*-BLEE durante la hospitalización: 1,65 episodios/1.000 pacientes-día en 1996, y 12,6 episodios/1.000 pacientes-día en 2002 en un área sanitaria de Barcelona¹⁷.

De forma adicional, y aunque con menor prevalencia, otras especies de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE se han aislado en nuestro país¹⁸.

Factores de riesgo de colonización o infección por BLEE

Hay múltiples publicaciones que han estudiado los factores de riesgo asociados a la adquisición de BLEE, pero estos estudios poseen una gran variabilidad en la metodología, el marco donde se desarrolla el estudio, el tipo de microorganismo, el tipo de BLEE y el tipo de infección o colonización, por lo que es difícil extraer conclusiones.

TABLA 1. Factores de riesgo para colonización o infección por microorganismos productores de BLEE

Factor de riesgo	Referencia
Estancia hospitalaria prolongada	36, 37
Estancia en UCI prolongada	38, 39
Comorbilidad	29, 35, 40
Catéter vascular	35, 38, 39, 40, 41
Catéter urinario	29, 35, 36, 38, 39, 40
Ventilación mecánica	38, 40, 42
Hemodiálisis	43
Cirugía abdominal	38
Gastrostomía/yejunostomía	35
Antibióticos previos	35, 41, 44, 45
Colonización intestinal	14, 39
Oxímino-betalactámicos previos	14, 35, 46, 47, 48, 49

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; UCI: unidad de cuidados intensivos.

A modo de esquema, podríamos describir 2 situaciones epidemiológicas diametralmente opuestas en pacientes hospitalizados y con riesgo de colonización por BLEE:

1. *K. pneumoniae*-BLEE: habitualmente de comportamiento epidémico^{14,19-27}, por lo tanto clonal, que se disemina con mayor frecuencia en unidades de cuidados intensivos y unidades neonatales²⁸, donde la población ingresada es más susceptible de adquirir cualquier microorganismo multirresistente. Estos pacientes son sometidos a constantes manipulaciones que incrementan el riesgo de transmisión horizontal, y también a una mayor presión antibiótica, que aumenta el riesgo de selección de esas cepas resistentes e incrementa, a su vez, la presión de colonización en las unidades.

2. *E. coli*-BLEE: en general, se distribuyen entre la población hospitalizada como casos esporádicos^{17,29,30} y desde el punto de vista molecular suelen ser policlonales. Existen algunas publicaciones de brotes epidémicos³⁰⁻³³ que parecen guardar relación con el tipo de betalactama producida³⁰.

En lo que se refiere a *K. pneumoniae*-BLEE, la mayoría de los estudios epidemiológicos la asocian como un microorganismo de adquisición nosocomial, con factores de riesgo similares a los relacionados con la adquisición de otros microorganismos multirresistentes³⁴: comorbilidad del paciente, manipulaciones diagnósticas o terapéuticas y el uso de antibióticos.

Los diferentes factores que influyen en la colonización por microorganismos productores de BLEE quedan resumidos en la tabla 1. Como puede concluirse de las diferentes publicaciones^{14,29,35-49}, los factores relacionados con la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE en un contexto epidémico, y con mayor prevalencia en unidades de cuidados intensivos, se hallan relacionados con la presión de colonización de la unidad de hospitalización, la prolongación de la estancia hospitalaria, los procesos invasivos con mayor riesgo de transmisión horizontal y la presión antibiótica, especialmente oxímino-betalactámicos. En algunas publicaciones recientes se han relacionado también otros grupos de antibióticos, como carbapenémicos, con un mayor riesgo de colonización por estos microorganismos⁵⁰.

TABLA 2. Medidas de control de la diseminación de microorganismos productores de BLEE no epidémicos

Registro y vigilancia de los casos hospitalizados
Refuerzo de las medidas higiénicas básicas (lavado de manos, uso de gel alcoholílico)
Uso juicioso de antibióticos, especialmente oximino-betalactámicos y fluoroquinolonas
Relación geográfica de los casos
Estudio microbiológico molecular y caracterización de BLEE
Instaurar precauciones de contacto

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

En cuanto a la colonización por *E. coli*-BLEE, presenta, en general, algunas diferencias epidemiológicas frente a la colonización por *K. pneumoniae*-BLEE, como se ha apuntado anteriormente, aunque escasas publicaciones han estudiado su epidemiología de forma separada^{17,29,30}. En general, se considera que la comorbilidad de los pacientes, la presencia de catéter urinario y el uso de antibióticos previos, específicamente oximino-betalactámicos y fluoroquinolonas, son factores asociados a un mayor riesgo de colonización por *E. coli*-BLEE.

Al contrario de lo que ocurre en los brotes epidémicos causados por microorganismos productores de BLEE, el consumo de oximino-betalactámicos no parece influir de forma tan determinante en el caso de *E. coli*-BLEE. De hecho, aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, sí se ha observado una correlación entre la reducción del consumo de estos antibióticos y la reducción de la incidencia de los casos de *K. pneumoniae*-BLEE¹⁴. Es probable que el incremento del consumo de estos antimicrobianos modifique la ecología de un área concreta del hospital, seleccionando cepas resistentes, y en concreto cepas productoras de BLEE, incrementando así la presión de colonización y perpetuando la epidemia. En la situación epidemiológica contraria, y en particular en las cepas de *E. coli*-BLEE, otros antibióticos diferentes de los oximino-betalactámicos son identificados como factores de riesgo para su adquisición, y principalmente las quinolonas, que muy probablemente actúan facilitando la coselección.

En relación con el tipo de betalactamasa producida, también se ha observado un diferente comportamiento epidemiológico^{30,51}. Las cepas de *E. coli*-BLEE productoras de SHV-TEM muestran una similitud con *K. pneumoniae*-BLEE, con un comportamiento epidémico y una diseminación en áreas de riesgo; por el contrario, las cepas de *E. coli*-BLEE que producen CTX-M suelen tener una distribución esporádica y ser policoncales, aunque se han descrito diseminaciones clonales, especialmente por BLEE CTX-M-15^{52,53}.

Del mismo modo, su epidemiología clínica se manifiesta de manera diferenciada: *K. pneumoniae*-BLEE u otras enterobacterias productoras de BLEE, en situaciones epidémicas, se diseminan en áreas de riesgo, principalmente unidades de cuidados intensivos, y la focalidad clínica más frecuente guarda relación con la transmisión horizontal; este hecho se ha observado en nuestro brote epidémico, antes mencionado¹⁴, en el que la bacteriemia primaria representó el 40% de los episodios de infección por *K. pneumoniae*-BLEE. Por el contrario, el origen de las infecciones causadas por *E. coli*-BLEE es superponible al de

los focos infecciosos ocasionados por *E. coli*, urinario e intraabdominal principalmente¹⁷.

Finalmente, también observamos diferencias en el fenotipo habitual de las cepas productoras de BLEE dependiendo de su epidemiología y del tipo de BLEE producida. De este modo, las cepas de *K. pneumoniae*-BLEE y, habitualmente, las cepas productoras de BLEE del tipo TEM o SHV presentan más multirresistencia³⁰, en contraste a las cepas de *E. coli*-BLEE, que muestran una menor resistencia con otros grupos de antibióticos y una mayor tasa de sensibilidad a los antibióticos betalactámicos-inhibidores de las betalactamasas¹⁷.

Control de microorganismos productores de BLEE

Las medidas de control en la diseminación de cepas productoras de BLEE se basan en 3 puntos fundamentales⁵⁴: vigilancia microbiológica, vigilancia clínicoepidemiológica y política de antibióticos, si bien otras medidas como la decontaminación intestinal selectiva⁵⁵ o la aplicación exclusiva de medidas de barrera⁵⁶ se han implementado con diferente grado de éxito:

1. Vigilancia microbiológica: se debe: a) hacer una lectura interpretada del fenotipo de resistencia de la cepa, con el fin de detectar los posibles mecanismos de resistencia; b) aplicar procedimientos de cribado y de confirmación que permitan la detección de BLEE, y c) transmitir de la información al clínico por la implicación terapéutica, así como al equipo de control de infección, por su implicación epidemiológica.

2. Vigilancia epidemiológica de los casos en áreas de riesgo: se debe prestar especial atención a las unidades de cuidados intensivos, con aplicación de precauciones de contacto durante la asistencia del paciente. Se debe realizar una vigilancia activa mediante frotis rectales a los pacientes ingresados en las unidades de riesgo, si no se consigue una reducción de la incidencia, pese al refuerzo de las medidas de contacto y restricción del consumo de oximino-betalactámicos.

3. Política de antibióticos: debido a la clara relación entre el incremento del consumo de oximino-betalactámicos y la aparición de cepas productoras de BLEE, la restricción o reducción de ese grupo de antibióticos es una medida recomendada en el control de microorganismos productores de BLEE. En nuestra experiencia¹⁴, la restricción del consumo de esta familia de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos, se acompañó de una reducción de casos de *K. pneumoniae*-BLEE y contribuyó a la erradicación completa del brote epidémico. También se han observado resultados similares en otros estudios, con la aplicación de una restricción formal del consumo de cefalosporinas⁵⁷ o incrementando otras alternativas terapéuticas²⁷, que reemplazan el elevado consumo de cefalosporinas como tratamiento empírico.

Por el contrario, y debido a su comportamiento no epidémico, las medidas de control que deben aplicarse en el caso de las cepas de *E. coli*-BLEE no están bien estandarizadas. Una vigilancia continuada basada en la epidemiología clínica de los pacientes y los patrones de sensibili-

dad de las cepas podrá alertar de posibles brotes y permitirá un control más precoz (tabla 2).

Sin embargo, la presencia de casos esporádicos de *E. coli*-BLEE no justifica la aplicación de medidas de control a los pacientes con estos aislamientos; las medidas actualmente recomendadas en pacientes hospitalizados con colonización por cepas productoras de BLEE o pacientes esporádicos con muestras clínicas positivas son extremar la higiene de las manos y el resto de las medidas higiénicas habituales y un uso controlado de los antibióticos, principalmente oxímino-betalactámicos y quinolonas.

La aplicación de precauciones de contacto se reserva para situaciones de brote epidémico causado por *E. coli*-BLEE. La vigilancia epidemiológica de los casos detectados en el hospital puede hacer sospechar una relación geográfica de los casos; en este contexto, sería aconsejable realizar estudios moleculares y caracterización de las BLEE; si ello ocurre en centros hospitalarios con difícil acceso a esas técnicas microbiológicas, se aplicarán precauciones de contacto y uso controlado de antibióticos, en espera de los resultados de tipificación clonal.

Recientes estudios sugieren que la colonización e infeción por enterobacterias productoras de BLEE, fundamentalmente *E. coli*-BLEE, no debe considerarse un tema exclusivamente nosocomial⁵⁸⁻⁶⁰. Un número importante de los pacientes colonizados/infectados por *E. coli*-BLEE detectados en los hospitales procede de la comunidad o de centros de larga estancia, que actúan como reservorios potenciales de estas cepas^{6,61}. Hoy día se desconoce el impacto de estos microorganismos adquiridos en la comunidad sobre la epidemiología de las BLEE en el hospital. Aplicar una vigilancia activa para la detección precoz de los casos es inviable, pero la posibilidad de identificar a pacientes con mayor riesgo de colonización podría ayudar a delimitar las medidas de control. En este sentido, se ha publicado recientemente un trabajo⁶² con el fin de definir unos factores predictores de riesgo de colonización por microorganismos productores de BLEE en la población que ingresa en el hospital. Según los autores, el estado funcional precario del paciente con un grado importante de dependencia es el factor más fuertemente asociado a la colonización del tracto digestivo por BLEE; aproximadamente un 50% de los pacientes colonizados y con dependencia funcional ingresa desde su domicilio, lo que lleva a suponer sobre la posibilidad de que el personal sanitario de atención domiciliaria pudiera actuar como vehículos de transmisión de estas cepas (u otras multirresistentes) entre los pacientes que comparten similares cuidados domiciliarios. Si bien se ha podido identificar una posible población de riesgo, la aplicación de medidas de control a todo este colectivo sigue siendo impracticable por el volumen de pacientes ingresados con esas características y porque no hay una evidencia de que la instauración de precauciones de contacto en este contexto epidemiológico sea realmente de alguna utilidad.

Bibliografía

- Rodríguez-Baño, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing organisms. Clin Infect Dis 2006; 42:935-37.
- Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP. Ceftazidime-resistance among selected nosocomial gram-negative-bacilli in the United States. J Infect Dis 1994;170:1622-5.
- Arlet G, Rouveau M, Casin I, Bouvet PJM, Legranje PH, Philippon A. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* strains that produce SHV-4 β-lactamase and which were isolated in 14 French hospitals. J Clin Microbiol 1994; 32:2553-8.
- Yuan M, Aucken H, Hall LMC, Pitt TL, Livermore DM. Epidemiological typing of *klebsiellae* with extended-spectrum β-lactamases from European intensive care units. J Antimicrob Chemother 1998;41:527-39.
- Valverde A, Cantón R, Novais A, Baquero F, Coque TM. Dispersión alodérmica de *Klebsiella pneumoniae* productora de SHV-asociada a diferentes plasmidos. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [resumen P260]. Enf Infect Microbiol Clin (Espec Congr). 2006;24:97-98.
- Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. JAMA. 1999;281:517-23.
- Quale JM, Landman D, Bradford PA, Visalli M, Ravishankar J, Flores C, et al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. Clin Infect Dis. 2002;35:834-41.
- Bou G, Cartelle M, Tomas M, Canle D, Molina F, Moure R, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. J Clin Microbiol. 2002;40:4030-6.
- Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Ramón-Hernández J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum β-lactamases. Clin Microbiol Infect. 2005;11:625-31.
- Machado E, Cantón R, Baquero F, Galán JC, Rollán C., Peixe L, et al. Integron content of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains over 12 years in a single hospital in Madrid, Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1823-9.
- García A, Navarro F, Miró E, Mirelis B, Campoy S, Coll P. Characteristics of the highly variable region surrounding the *bla*_{CTX-M-9} gene in non-related *Escherichia coli* from Barcelona. J Antimicrob Chemother. 2005;56:819-26.
- Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi J, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. J Clin Microbiol. 2006;44:2359-66.
- Winokur PL, Cantón R, Casellas JM, Legakis M. 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.
- Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:53-8.
- Yagüe A, Cebrán L, Rodríguez-Díaz JC, Gonzalo-Jiménez N, Royo G, Campillo P, et al. Cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el período 1999-2003. Enf Infect Microbiol Clin. 2005;23:76-9.
- Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). J Antimicrob Chemother. 2006; 58:211-5.
- Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, MA Domínguez, et al. Risk factors for acquisition of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. Cln Microbiol Infect. 2006;12: 279-84.
- 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;40:1237-43.
- Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Durat J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. Lancet. 1987;ii:302-6.
- Sirot J, Chanal C, Petit A, Sirot D, Labia R, Gerbaud G. *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae* producing novel plasmid-mediated beta-lactamases markedly active against third-generation cephalosporins: epidemiologic studies. Rev Infect Dis. 1988;10:850-9.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactams in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis. 1988;10:867-78.
- Arlet G, Sanson-Le Pors MJ, Rouveau M, Fournier G, Marie O, Schlemmer B, Philippon A. Outbreak of nosocomial infections due to *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-4 β-lactamase. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1990;9:797-803.

23. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou A, Madeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. Outbreak of ceftazidime-resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2193-9.
24. Bauerfeind A, Rosenthal E, Eberlein E, Holley M, Schweighart S. Spread of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 β -lactamase among hospitalised patients. *Infection*. 1993;21:18-22.
25. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med*. 1993;119:353-8.
26. Eisen D, Russell EG, Tymms M, Roper EJ, Grayson ML, Turnidge J. Random amplified polymorphic DNA and plasmid analyses used in investigation of an outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:713-7.
27. Rice LB, Eckstein EC, De Vente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs medical center. *Clin Infect Dis*. 1996;23:118-24.
28. Brifas L, Lantero M, Zaragoza M, Pérez F, Torres C. Outbreak of SHV-5 beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal –pediatric intensive care unit in Spain. *Microb Drug Resist*. 2004;10:354-8.
29. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Nong SS, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:567-73.
30. Rodriguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain A, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42:37-45.
31. Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier Ch, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis*. 2001;33:126-8.
32. Ma L, Matsuo H, Ishii Y, Yamaguchi K. Characterization of cefotaxime-resistant *Escherichia coli* isolates from a nosocomial outbreak at three geriatric hospitals. *J Infect Chemother*. 2002;8:155-62.
33. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:3724-32.
34. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*. Gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002;136:834-44.
35. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY. Cefazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis*. 1996;174 :529-36.
36. Mangeney N, Niel P, Paul G, Faubert E, Hue S, Dupeyron C, et al. A 5-year epidemiological study of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a medium and long-study neurological unit. *J Appl Microbiol*. 2000;88:504-11.
37. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:254-60.
38. De Champs C, Rouby D, Guelon D, Sirot J, Sirot D, Beytout D, et al. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. *J Hosp Infect*. 1991;18:5-13.
39. Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, et al. Outbreak of multiply resistant *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis*. 1996;22:430-6.
40. Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy A, Ayats J, Liñares J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect*. 1997;35:9-16.
41. Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D, et al. Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* isolates in nosocomial bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:188-93.
42. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*: are β -lactamases inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis*. 1998;27:76-80.
43. D'Agata E, Ventkataraman L, De Girolami P, Weigel L, Samora M, Tenover F. The molecular and clinical epidemiology of *Enterobacteriaceae*-producing extended-spectrum β -lactamase in a tertiary care hospital. *J Infect* 1998;36:279-85.
44. Hibberd PL, Jacoby GA. Multiply drug resistant *Klebsiella pneumoniae* strains: predictors of acquisition and mortality. En: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference Agents and Chemotherapy Congress; 1994 Orlando, USA; 1994. p. 87.
45. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1162-71.
46. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:26-32.
47. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med*. 2002;28: 1718-23.
48. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1481-91.
49. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect*. 2003;53:39-45.
50. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1082-5.
51. García-San Miguel L, Cobo J, Valverde A, Coque TM, Díz S, Grill F, et al. Clinical variables associated with the isolation of *Klebsiella pneumoniae* expressing different extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:532-8.
52. Leflon-Guibout V, Jurand C, Bonacorsi S, Espinasse F, Guelfi MC, Duportali F, et al. Emergence and spread of three clonally related virulent isolates of CTX-M-15 producing *Escherichia coli* with variable resistance to aminoglycosides and tetracycline in a French geriatric hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3736-42.
53. Pai H, Kim MR, Seo MR, Choi TY, Oh SH. A nosocomial-outbreak of *Escherichia coli* producing CTX-M-15 and OXA-30 beta-lactamase. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:312-4.
54. Paterson DL, Yu VL. Extended-spectrum β -lactamases: a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1419-22.
55. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes J, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med*. 1989;110:873-81.
56. Lucet JC, Decré D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblaugy C, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital. *Clin Infect Dis*. 1999;29: 1411-8.
57. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998;280:1233-7.
58. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum β -lactamases: importance of community isolates with bla CTX-M genes. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1736-41.
59. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089-94.
60. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4769-75.
61. Arpin C, Dubois V, Collange L, Andre C, Fisher I, Noury P, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3506-14.
62. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelitsky I, et al. Influx of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;42:925-34.