

Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente

Lorena López-Cerero^a y Álvaro Pascual^{a,b}

^aServicio de Microbiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.

^bDepartamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

La emergencia de infecciones comunitarias por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es un fenómeno nuevo y generalizado, coincidente con la irrupción de enzimas CTX-M, que en nuestro país comienza a partir del año 2000. Las enzimas que se observan con más frecuencia pertenecen a la familia CTX-M y en segundo lugar encontramos SHV-12. Estos aislados están implicados principalmente en infecciones urinarias y se asocian a factores de riesgo como el uso de sonda urinaria y de antibióticos previamente. Su epidemiología es compleja ya que se han descrito clones epidémicos que afectaban a pacientes extra e intrahospitalarios, así como la detección de aislados no agrupados clonalmente y la diseminación horizontal de un grupo determinado de enzimas mediante elementos móviles. Existen portadores fecales en la comunidad, pero se desconoce actualmente el reservorio y las formas de transmisión, lo que supone una limitación para establecer medidas de control eficaces.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido. Infecciones comunitarias. *Escherichia coli*.

Epidemiology of ESBL in the community. An increasing problem

The emergence of community infections due to ESBL-producing *Escherichia coli* is a new and widespread phenomenon, coinciding with the irruption of CTX-M enzymes, which in Spain began to occur in 2000. The most frequently observed enzymes belong to the CTX-M family, followed by the SHV-12 family. These isolates are implicated mainly in urinary infections and are associated with risk factors such as the use of urinary catheters and prior antibiotic use. The epidemiology of these microorganisms is complex since epidemic clones have been described, which affect

patients both in the extra- and intrahospital setting, as well as detection of isolates in different clonal groups. Furthermore, horizontal dissemination from a specific group of enzymes through mobile elements has also been described. Fecal carriers exist in the community. However, the reservoir and forms of transmission are currently unknown, hampering the instauration of effective control measures.

Key words: Extended-spectrum beta lactamases. Community infections.

La infección causada por patógenos multirresistentes era un fenómeno que, hasta hace pocos años, estaba relacionado con pacientes con diversas afecciones debilitantes e ingresados en centros sanitarios. En el caso de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), desde que, en 1983, se descubriera en Alemania el primer aislado se han descrito como causa importante de infección nosocomial en hospitales¹ y también en residencias de ancianos². Recientemente esta situación epidemiológica está cambiando. Se están detectando en diferentes áreas del mundo, cada vez con más frecuencia, infecciones comunitarias originadas por enterobacterias productoras de estas enzimas y resistentes también a otros grupos antibióticos³, hecho que es un desafío tanto epidemiológico como clínico.

El concepto de infección adquirida en la comunidad es complejo y comprende aspectos como la naturaleza "comunitaria" del microorganismo causante y de la infección, y la relación o no con la atención sanitaria⁴. Actualmente no se conocen con exactitud los factores que determinan la permanencia de una enterobacteria multirresistente en la flora de un individuo. Sin embargo, cuando se considera la adquisición comunitaria de una infección por enterobacterias productoras de BLEE uno de los criterios más utilizados es la estancia hospitalaria inferior a 48 h y la ausencia de hospitalización previa en períodos variables, desde 1 mes⁵, 90 días⁴, 3 meses⁶ y hasta 4 meses⁷. Es difícil, en ocasiones, establecer la frontera entre casos comunitarios y hospitalizados debido al continuo flujo de pacientes entre ambos escenarios, la posible transmisión de cepas epidémicas y la afectación de individuos que requieren con frecuencia cuidados médicos. Arpin et al⁸ en Aquitania⁸, Oteo et al⁹ en Madrid y Woodford et al¹⁰ en Cornwall, al caracterizar cepas de enterobacterias productoras

Correspondencia: Dr. A. Pascual.
Servicio de Microbiología. Hospital Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: apascual@us.es

TABLA 1. Relación de estudios de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes no hospitalizados

Año	Período	Lugar	N.º aislados (%)	Tipo de BLEE	Referencia
1996-1997	4 meses	Francia	5 (0,48)	ND	12
1999	5 meses	Francia	5 (0,3)	3 TEM-24, 1 TEM-21, 1 TEM-15 + SHV-4	8, 13
1999	12 meses	Granada	7 (0,2)	ND	14
1999	2 años	Afula, Israel	42 (1,26)	ND	7
2000-2002	2 años	Calgary, Canadá	111	55% CTX-M-14, 15% CTX-M-1 grupo	6
2000	4 meses	España	92	47,8% CTX-M-9 grupo, 23,9% SHV-12*	18, 19
2001	10 meses	Galicia	7	5 (71%) CTX-M-14	17
1995-2003	9 años	Sevilla	325 (1,5)	46% CTX-M, 44% SHV*	21
1999-2003	5 años	Varese, Italia	29	CTX-M-1 grupo	25
2003	3 meses	York, Reino Unido	9 (1,6)	4 CTX-M-9 grupo, 4 CTX-M-15, 1 SHV-12	24
2003	4 meses	Italia	79 (3,5)	56% TEM, 32% SHV, 20% CTX-M*	20
2003	8 meses	Grecia	14	10 (71%) CTX-M-1 grupo	26

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ND: no determinado.

*Porcentaje del total de aislados.

de BLEE causantes de infecciones comunitarias, encuentran relación clonal con aislados de brotes hospitalarios, incluso en pacientes que habían sido hospitalizados en los 23 meses previos. Por lo tanto, un criterio temporal es necesario, pero debería utilizarse junto con aspectos más globales, como la comparación con cepas históricas del mismo centro sanitario, área sanitaria y residencias cercanas, así como variables clínicas.

Las primeras alusiones a infecciones de adquisición comunitaria por enterobacterias productoras de BLEE la encontramos en Europa a finales de los años noventa. En Irlanda, en 1997, se describió una infección urinaria en una paciente irlandesa sin antecedentes recientes de ingreso hospitalario¹¹. Simultáneamente en Francia, en un estudio multicéntrico durante 1996 y 1997, al analizar la etiología de las infecciones urinarias comunitarias en adultos, los investigadores encontraron 5 aislados productores de BLEE y 2 de ellos en pacientes que no habían sido hospitalizados en los 6 meses previos¹². Con posterioridad se suceden referencias a infecciones comunitarias por estos microorganismos en Francia¹³, España¹⁴ e Israel⁷ (tabla 1), y se observan unos porcentajes del 0,2 y el 1,26% de las enterobacterias analizadas. Cuando se analiza el tipo de BLEE, son cepas productoras de enzimas tipo TEM y SHV⁸. La frecuencia observada en estas series iniciales es baja y se desconoce si se trataba realmente de pacientes con una infección de adquisición comunitaria, ya que factores relacionados con la atención sanitaria, además del ingreso hospitalario previo, no se investigan. No obstante, estas series muestran claramente que la emergencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes extrahospitalarios empieza a constituir un problema y que no nos enfrentamos a un fenómeno local ni aislado.

La irrupción de enterobacterias productoras de CTX-M a mediados de los años noventa modifica de una forma importante la epidemiología de las infecciones comunitarias causadas por enterobacterias productoras de BLEE en Europa a partir de 2000^{3,15,16} (tabla 1). Pitout et al⁶, en un estudio prospectivo realizado en Calgary durante 2 años, detectan 111 casos producidos por cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE que no habían sido hospitalizados en los 3 meses previos. Al analizar los tipos de BLEE implicados, la mayoría de las enzimas son CTX-M, y los otros tipos de BLEE disminuyen hasta un 30%. En nuestro país, la primera vez que se detectaron casos comunitarios

causados por *E. coli* productora de CTX-M es en Galicia en 2001¹⁷. Sin embargo, la diseminación comunitaria de cepas productoras de BLEE afecta en realidad a todas las regiones españolas. En un estudio descriptivo, en el que colaboraron 40 hospitales de todo el ámbito nacional durante el año 2000, el 51% de los aislados de *E. coli* productores de BLEE son extrahospitalarios y las betalactamasas más frecuentemente producidas son del grupo CTX-M-9^{18,19} (fig. 1). El claro predominio de CTX-M sobre otro tipo de BLEE que se encuentra en nuestro país no se observa de igual forma en otras series europeas durante el mismo período, según los resultados obtenidos en un estudio de similares características realizado en Italia²⁰. La disminución de la prevalencia de las enzimas BLEE tradicionales, de la familia TEM y SHV, y la sustitución por las de tipo CTX-M se produce principalmente por un aumento de las infecciones comunitarias. Durante la vigilancia llevada a cabo en un área sanitaria de Sevilla entre 1995 y 2003, se observó a partir de 1999 un incremento anual constante de aislados *E. coli* productores de BLEE, del 0,27 al 4,7%, coincidiendo con la aparición de cepas productoras de CTX-M²¹. Estas enzimas llegan a suponer el 61% al final del período de estudio.

Existen pocos datos sobre cómo se diseminan y transmiten estas cepas en la comunidad. En algunos casos se ha podido evidenciar la transmisión de un determinado clon que origina brotes comunitarios, principalmente de cepas productoras de enzimas tipo CTX-M-14 y 15. En el análisis realizado en Calgary, Pitout et al⁶ detectan 2 agrupaciones de cepas productoras de CTX-M-14, que suponen el 43% de todos los aislados productores de BLEE detectados en pacientes ambulatorios en la región²². En el Reino Unido se observó la diseminación epidémica de una sola cepa productora de CTX-M-15 entre varios centros sanitarios de diferentes regiones, que afectaba a los pacientes ambulatorios de sus respectivas comunidades²³. La transmisión de estas cepas también puede ocurrir a través de residencias de ancianos y clínicas, facilitando la diseminación entre pacientes que puedan acudir a diferentes instituciones sanitarias. Un ejemplo claro de esto es el trabajo de Oteo et al⁹, donde se analizan 4 clones productores de CTX-M-15 detectados entre hospitales, clínicas y residencias en la comunidad de Madrid; uno de ellos incluyó un 35% de pacientes no hospitalizados. A pesar de que, como hemos visto, existe la posibilidad de clones con gran

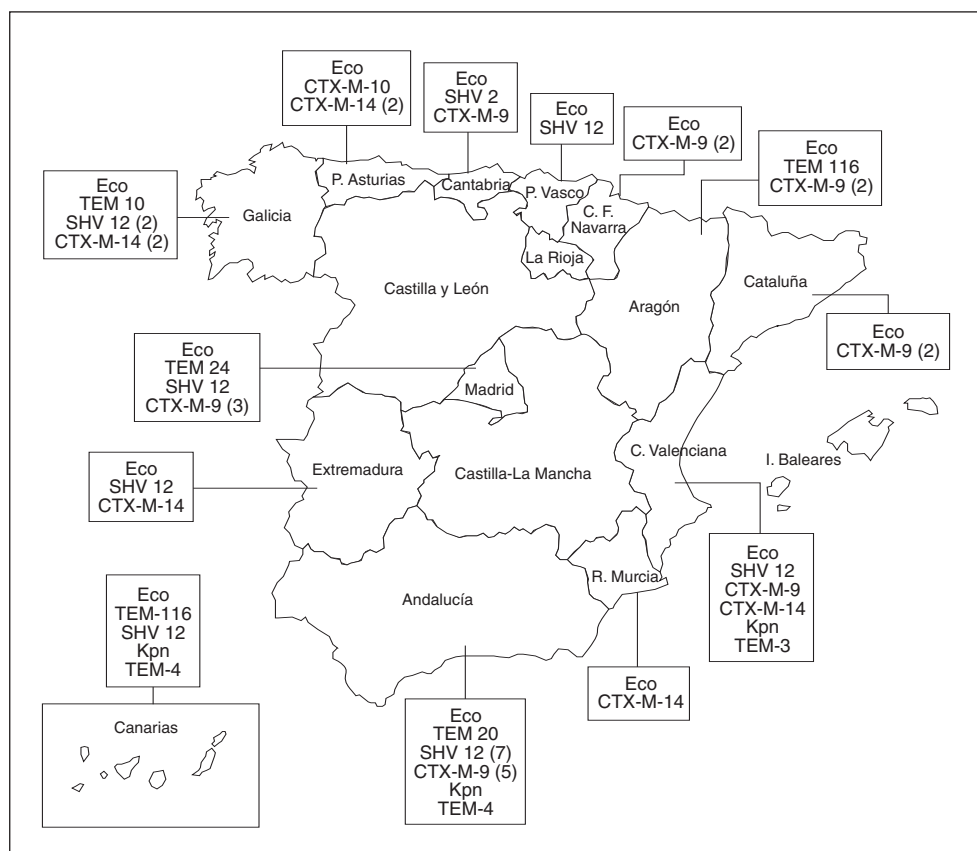


Figura 1. Distribución de los diferentes tipos de betalactamasas de espectro extendido de cepas comunitarias en España en 2000^{18,19}.

capacidad para propagarse, la mayoría de los estudios de infecciones comunitarias causadas por *E. coli* productora de CTX-M encuentra mayoritariamente cepas no relacionadas clonalmente entre sí^{17,19,21,24-26}. El comportamiento de estas cepas en la comunidad es bastante complejo, ya que a esta evolución epidémica, y a la vez policlonal o alodémica, hay que añadir la transmisión horizontal entre diferentes clones y especies de enterobacterias de los genes *bla*_{CTX-M} mediante elementos móviles, como plásmidos²⁷ o diferentes integrones^{9,23}.

El análisis de portadores sanos comunitarios podría aportar información sobre los posibles reservorios de estos genes *bla*, así como la magnitud de la diseminación en la población general. En los últimos años, se realizaron varios trabajos para la detección de portadores ambulatorios en nuestro país, en Barcelona^{28,29}, Madrid³⁰ y Zaragoza³¹; todos ellos comparten aspectos comunes, como el tipo de muestra analizada, los porcentajes de positividad y el tipo de BLEE detectado. Estos estudios se basan en los resultados obtenidos a partir de heces de pacientes que acuden a un centro hospitalario. Se analiza si están hospitalizados o no en ese momento, pero no se profundiza si existe relación con la atención sanitaria ni ingreso previamente a la obtención de la muestra. Todos observan un aumento de los porcentajes en el tiempo, que alcanzan, en el último período de cada estudio, cifras similares: del 7,5% en 2002 y el 6,6% en 2003 en Barcelona; del 7,0% en Madrid en 2003 y el 7,2% en Zaragoza en 2004. Los aisla-

dos correspondían mayoritariamente a *E. coli*; respecto a las BLEE producidas, se trataba en primer lugar de enzimas del grupo CTX-M (el 59% en el estudio de Madrid y el 75% en el de Barcelona) y, en segundo lugar, eran SHV-12 (el 26% en Madrid y el 20,4% en Barcelona). Fuera de nuestro país, la información disponible sobre el grado de colonización de los pacientes de origen comunitario es escasa. Existen datos en la ciudad de York, donde se encontró un 2,2% de muestras de heces diarreicas de pacientes ambulatorios²⁴.

Los porcentajes de colonización intestinal por *E. coli* productora de BLEE en pacientes pueden no representar la situación actual de la población en general, ya que habría que considerar la presión ejercida por el consumo previo de antibióticos y el contacto con flora hospitalaria multirresistente. Cuando se han estudiado voluntarios sanos, sin los factores relacionados con la atención sanitaria, las cifras son inferiores a las detectadas en heces de pacientes. Antes del período de aparición de las enzimas CTX-M, se detectó en niños británicos entre 7 y 8 años un 3,7% de aislados productores de TEM y SHV, aunque casi la mitad había recibido algún antibiótico en su vida³². Ya en la época de predominio de las enzimas CTX-M, se detectan en las heces de 4 niños de Latinoamérica (el 0,1% de los pacientes estudiados), sin consumo antibiótico previo ni relación sanitaria, aislados de *E. coli* productores de CTX-M-15 y CTX-M-2³³. En el Líbano se llevó a cabo un interesante análisis que incluía frotis fecales de trabaja-

dores sanitarios y estudiantes³⁴ con porcentajes del 3,4 y el 2,4% de muestras positivas, respectivamente. Estas cifras son similares a las observadas en 108 voluntarios adultos en Madrid³⁰, donde se encontró un 3,7%. La existencia de portadores comunitarios refleja un cierto grado de diseminación entre cepas comensales, que pueden servir de reservorio primario o secundario de estos genes de resistencia para agentes más patógenos y de vehículo de transmisión de la comunidad hacia el hospital.

Existe poca información sobre los factores de riesgo de colonización o infección por estos microorganismos. En primer lugar, muchos de los estudios publicados mezclan casos producidos por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que hoy sabemos tienen un comportamiento epidemiológico absolutamente diferente. En segundo lugar, la separación de casos comunitarios y nosocomiales se hacía en función de los criterios del Center for Diseases Control and Prevention (CDC), que no son los más adecuados para este tipo de microorganismo, ya que debemos diferenciar los casos estrictamente comunitarios de aquellos que están asociados con la atención sanitaria³⁵. En este último grupo se debería incluir, además de la hospitalización, la estancia en residencias geriátricas u otros centros sociosanitarios, la diálisis crónica, la atención en hospital de día o estructuras similares y la atención repetida o habitual en consultas, unidades de rehabilitación o similares en el último año.

En un estudio realizado en el área norte de Sevilla durante 2001 y 2002 se incluyó a 49 pacientes no hospitalizados con infecciones por *E. coli* productora de BLEE⁵. La infección más frecuente fue la urinaria (76%), si bien 6 pacientes sufrieron bacteriemia. Ninguno de los aislamientos estaba relacionado clonalmente y la mayoría de las cepas eran productoras de enzimas tipo CTX-M-14 (28 aislamientos), seguido de SHV-12 (16 aislamientos)³⁶. Al realizar un análisis multivariante, los factores de riesgo significativos fueron: diabetes mellitus, uso previo de fluoroquinolonas, infecciones recurrentes del tracto urinario y edad avanzada en pacientes varones. De estos datos se concluyó que debería evitarse el uso de fluoroquinolonas en pacientes con factores de riesgo de adquirir infecciones producidas por *E. coli* productora de BLEE. El estudio de los plásmidos que contenían los genes *bla* de estas cepas determinó que existían 2 grupos diferenciados²⁷. Mientras los plásmidos que contenían los genes de CTX-M-14 parecían tener un origen común porque eran similares entre sí en función de su tamaño y patrón de RFLP, los que contenían los genes de SHV-12 eran heterogéneos y excluían la posibilidad de una fuente común. Esto indicaría que la epidemiología de las cepas de *E. coli* que expresan diferentes familias de BLEE podrían ser diferente y, por tanto, los factores de riesgo asociados a su adquisición también podrían diferir. Para conocer si los factores de riesgo observados en nuestra área de influencia eran extrapolables a otras áreas se puso en marcha, en el período 2002-2003, un estudio de casos y controles de infecciones comunitarias por *E. coli* productora de BLEE en el contexto de la red española de investigación en patología infecciosa (REIPI), en el que participaron 11 centros hospitalarios españoles³⁷. En un período de 15 meses se reclutó un total de 122 casos. El 93% de las cepas eran de origen urinario y el 69% era productora de enzimas tipo CTX-M. Los factores de riesgo significativos en el análisis multi-

variante fueron: edad, sexo femenino, diabetes, seguimiento en consultas externas, sonda urinaria, uso previo de amoxicilina-ácido clavulánico o fluoroquinolonas. La asociación de la relación de la asistencia sanitaria con las cepas productoras de CTX-M o de SHV fue diferente en función de la zona geográfica³⁷. Se han descrito factores de riesgo similares en otros estudios con metodología diferente¹⁹.

En el período comprendido entre 2001 y 2005 se diagnosticaron en nuestra área sanitaria 43 episodios de bacteriemia por *E. coli* productora de BLEE, lo que supuso el 8,8% del total de bacteriemias por *E. coli*. La adquisición fue nosocomial en el 49% de los casos, relacionada con la atención sanitaria en el 32% y estrictamente comunitaria en el 19% de los casos³⁸. Al comparar los factores predisponentes de las bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria y las de origen nosocomial, era significativo el uso de sonda urinaria o catéter intravascular. Al comparar las estrictamente comunitarias con las nosocomiales, destacaban, además de los anteriores, la enfermedad basal no fatal, neoplasias, más de 2 infecciones urinarias previas, el uso previo de antimicrobianos y, específicamente, el uso de oximino-cefalosporinas. La cefotaxima fue la cefalosporina más utilizada en este estudio. Su uso pudo favorecer la selección de estos microorganismos, especialmente de los productores de CTX-M, que son altamente resistentes a ella. El uso de fluoroquinolonas, frecuente en nuestro medio, fue identificado como un factor de riesgo de adquisición de infecciones por microorganismos productores de BLEE en otros estudios, posiblemente por un fenómeno de coselección de resistencias^{39,40}. La mortalidad total fue del 21%. El uso empírico de cefalosporinas o fluoroquinolonas se relacionó con una mortalidad mayor y requirió más frecuentemente el cambio de antibioticoterapia. Las bacteriemias de origen comunitario por *E. coli* productora de BLEE, y especialmente enzimas de la familia CTX-M, están aumentando y será necesario adaptar los tratamientos empíricos a esta circunstancia en áreas de alta prevalencia de estos microorganismos.

El tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE se tratará en un capítulo aparte. En general, la sensibilidad de las cepas productoras de infecciones de origen comunitario no se diferencia demasiado de la descrita en cepas de origen nosocomial. La corresponsencia a quinolonas, cotrimoxazol y aminoglucósidos es frecuente. Los carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem) son los antimicrobianos más activos y no se han encontrado diferencias de actividad en función del origen de la cepa o del tipo de BLEE producida⁴¹. En cepas aisladas en un estudio multicéntrico nacional, el meropenem fue el carbapenem más activo frente a *E. coli* (concentración mínima inhibitoria del 90% [CIM₉₀]: ≤ 0,03 mg/l) y *K. pneumoniae* (CIM₉₀: 0,06 mg/l) productoras de BLEE. El uso de meropenem en diferentes centros hospitalarios de nuestro país no ha producido un aumento de resistencia a carbapenem en este tipo de microorganismos⁴⁰. Otra de las posibilidades para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por *E. coli* productora de BLEE es la fosfomicina. Este antimicrobiano es muy activo frente a este tipo de microorganismo, con independencia del tipo de betalactamasa y el origen de la infección^{41,42}. La utilidad en infecciones producidas por otras enterobacterias productoras de BLEE se desconoce.

Las infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE, especialmente del tipo CTX-M, en la comunidad suponen un importante desafío desde el punto de vista de la prevención. Los programas de vigilancia y control de este tipo de microorganismos en los hospitales no tienen utilidad en la comunidad. El establecimiento de medidas de control adecuadas requiere un mejor conocimiento de su epidemiología. Es importante conocer la importancia que tienen los animales, incluidos los animales de compañía, y los alimentos de origen animal como fuente de este tipo de microorganismos. También es importante un mejor conocimiento de los elementos genéticos móviles que facilitan la difusión de los genes *bla* y otros genes de resistencia asociados. Finalmente, es importante determinar el efecto del uso empírico de determinados antimicrobianos en atención primaria en la selección y difusión de estos microorganismos o de sus genes de resistencia. El problema se complica con la transmisión de este tipo de enzimas a otras enterobacterias, tales como *Salmonella* spp. Todo apunta a que son necesarias medidas de vigilancia y control en diferentes ámbitos, incluidos la ganadería, la cadena alimentaria y la política de antimicrobianos en la comunidad, pero en este momento carecemos de la información necesaria para establecer medidas concretas, más allá del uso adecuado de antimicrobianos en tratamiento empírico de pacientes con factores de riesgo.

En resumen, las infecciones producidas en la comunidad por *E. coli* productora de BLEE, especialmente del grupo CTX-M, están aumentando en nuestro país y suponen un importante problema de salud pública. Un gran porcentaje de éstas son infecciones invasivas. Su aparición supone un problema terapéutico importante porque el uso de tratamientos inadecuados en estos pacientes está relacionado con un aumento de la mortalidad. La puesta en marcha de medidas adecuadas de control requiere un mejor conocimiento de su epidemiología. Hasta entonces es necesario mantener un programa adecuado de vigilancia.

Bibliografía

- Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:597-608.
- Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:1-17.
- Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:52-9.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
- 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.
- Pitout J, Hanson N, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1736-41.
- Colodner R, Keness Y, Chazan B, Raz R. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:189-92.
- Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP, et al. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in the community setting. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5048-54.
- Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and cef-tazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2359-66.
- Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:106-9.
- Cormican M, Morris D, Corbett-Feeney G, Flynn J. Extended-spectrum beta-lactamase production and fluorquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;32:317-9.
- Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:112-7.
- Quentin C, Arpin C, Dubois V, Andre C, Lagrange I, Fisher I, et al. Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of *Enterobacteriaceae* in French extra-hospital practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:185-93.
- Daza R, Gutierrez J, Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:211-5.
- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1-14.
- Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:165-74.
- 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.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L, y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:77-82.
- Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A. Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2122-5.
- Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, et al. Trends in production of extended-spectrum beta-lactamase among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;44:1659-64.
- Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:625-31.
- Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB. Community-wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the Calgary Health Region. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2844-9.
- Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, Turton J, Fagan EJ, James D, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:735-43.
- Munday CJ, Whitehead GM, Todd NJ, Campbell M, Hawkey PM. Predominance and genetic diversity of community- and hospital-acquired CTX-M extended-spectrum beta-lactamase in York, UK. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:628-33.
- Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Rossolini GM, et al. Evolution of CTX-M-type betalactamases in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:157-62.
- Pournaras S, Ikonomidis A, Sofianou D, Tsakris A, Maniatis AN. CTX-M-type beta-lactamases affect community *Escherichia coli* treatment, Greece. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1163-4.
- Velasco C, Romero L, Rodríguez-Martínez JM, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Analysis of plasmids encoding extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) from *Escherichia coli* isolated from non-hospitalised patients in Seville. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:89-92.
- Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1024-5.
- Miró E, Mirelis B, Navarro F, Rivera A, Mesa RJ, Roig MC, et al. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:1152-5.
- Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán 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.

31. Castillo FJ, Seral C, Pardos M, Millán MI, Pitart C. Prevalence of fecal carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in hospitalized and ambulatory patients during two non-outbreak periods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:77-8.
32. Millar MR, Walsh TR, Linton CJ, Zhang S, Leeming JP, Bennett PM, and the ALSPAC study team. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:605-10.
33. Pallecchi L, Malossi M, Mantella A, Gotuzzo E, Trigos C, Bartoloni A, et al. Detection of CTX-M-type beta-lactamase genes in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy children in Bolivia and Peru. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4556-61.
34. Moubareck C, Daoud Z, Hakimé NI, Hamzé M, Mangeney N, Matta H, et al. Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15)-producing *Enterobacteriaceae* in Lebanon. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3309-13.
35. Rodríguez-Bano J, Pascual A. Multiresistant bacteria, nosocomially or community acquired? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:505-6.
36. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, De Cueto M, Rios MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1407-14.
37. Alcalá JC, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Llanos C, Cantón R, Grill F, et al. *Escherichia coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido (ECBLEE) en pacientes no hospitalizados: epidemiología en función del tipo de enzima. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Valencia, 2006.
38. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42:37-45.
39. Pascual A, Perea E, Alvarez M, Casal M, Garcia de Lomas J, Garcia Rodríguez JA, et al. The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection antimicrobial susceptibility program in Spain: a 5-year analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:195-200.
40. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:613-6.
41. Hernández JR, Velasco C, Romero L, Martínez-Martínez L, Pascual A. Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:457-9.
42. De Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. *In vitro* activity of fosfomicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:368-70.