

# *E. coli* BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras

Daniel Aguilar-Zapata\*

## RESUMEN

Las enterobacterias han surgido como agentes causales de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. La *Escherichia coli* (*E. coli*) es el microorganismo más frecuente de este grupo de bacterias que ha logrado generar resistencia a los antimicrobianos gracias a la generación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y han surgido como causa de infecciones drogo-resistentes adquiridas en la comunidad. Los carbapenémicos son hoy día la primera opción terapéutica hacia la *E. coli* BLEE; sin embargo, se requiere reforzar las estrategias que acompañen la terapéutica antimicrobiana ante este germen que representa una amenaza global para la salud.

**Palabras clave.** Drogo-resistencia. Carbapenémicos. Higiene de manos.

## INTRODUCCIÓN

*Escherichia coli* (*E. coli*) es uno de los agentes causales más frecuentes de procesos infecciosos nosocomiales y hoy en día adquiridos en la comunidad. Es reconocida como una de las principales enterobacterias no sólo por su alta prevalencia, sino por la capacidad de generar resistencia a los diferentes antimicrobianos.<sup>1</sup> Las infecciones por enterobacterias, un problema reconocido a nivel mundial, aumentan las tasas de morbilidad y mortalidad debido a los diferentes patrones que les confieren resistencia a los antimicrobianos. *E. coli* no es la excepción, a finales de los años noventa se reconoció la multidrogo-resistencia condicionada por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), como las enzimas CTX-M, las cuales han surgido como cepas cau-

## ABSTRACT

Enterobacteriaceae have evolved as a causal agent of nosocomial and community acquired infections. *Escherichia coli* (*E. coli*) is the most frequent microorganism from this group. It has the capacity to produce extended spectrum betalactamase (ESBL) and is the most common community acquired resistant rod. Carbapenems are the first line drug for the treatment of *E. coli* ESBL, however other strategies must become part of the treatment rather than antibiotic therapy to face this microorganism that represents a global health threats.

**Key words.** Drug-resistance. Carbapenems. Hand hygiene.

sales de infección de vías urinarias (IVU) predominantemente<sup>2</sup> (Tabla 1).

Aunque los carbapenémicos son los antimicrobianos de primera elección para el tratamiento de infecciones severas de *E. coli* BLEE, ya se han reportado casos de cepas de *E. coli* productoras de carbapenemasas, lo que coloca en una posición de vulnerabilidad el estado de salud de un paciente, pues son pocas las herramientas antimicrobianas con las que se cuentan para el manejo de infecciones ocasionadas por estas cepas de gérmenes.

## GENERALIDADES MICROBIOLÓGICAS

El género *Escherichia* es nombrado en honor a Theodor Escherich, quien aisló este tipo de especie del género. La *Escherichia* son bacilos Gram negativos que existen

\* Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Correspondencia:  
Dr. Daniel Aguilar-Zapata  
Medicina Interna, Infectología, Epidemiología Hospitalaria. Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de Piedra, Núm. 150. Int. 308, torre 2.  
Tel.: 5171-7201. Correo electrónico: daniel\_aguilar@hotmail.com

**Tabla 1.** Características de las infecciones causadas por *E. coli* BLEE.

Enterobacterias resistentes adquiridas en la comunidad	
Organismo	<i>Escherichia coli</i>
Tipo de BLEE	CTX-M (en especial CTX-M15)
Infección	IVU, bacteremia, gastroenteritis
Susceptibilidad	Resistente a todas las penicilinas y cefalosporinas. Alto nivel de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol y fluoroquinolonas
Epidemiología molecular	Cepas descritas en Canadá, Reino Unido, Italia, España (principalmente)
Factores de riesgo	IVU de repetición, uso previo de antimicrobianos (incluyendo cefalosporinas y fluoroquinolonas), hospitalización previa, residente de asilo, pacientes adultos mayores, diabetes, hepatopatía crónica

IVU: infección de vías urinarias.

solos o en pares. *E. coli* es un anaerobio facultativo con un tipo de metabolismo fermentador. Son bacilos tanto móviles como no móviles por flagelos peritricosos (flagelos distribuidos uniformemente en la superficie bacteriana). *E. coli* es el mayor colonizador del intestino grueso.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El aumento del uso de las quinolonas en la terapéutica ambulatoria ha aumentado la resistencia de *E. coli*, por ejemplo, en Austria aumentó de 7%, registrado en el 2001, hasta 25.5% en el 2010.<sup>4</sup> En el Reino Unido *E. coli* representa 30% de todos los casos de bacteremia cuando entre 4-8% de los casos corresponden a otras enterobacterias como *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y las especies de *Proteus*.

De acuerdo con el estudio para el monitoreo de la resistencia antimicrobiana (SMART), las tasas de *E. coli* productoras de BLEE en la región Asia/Pacífico fueron entre 34.9 y 42.2%. India y China representaron los países más afectados con tasas de 79 y 54%, respectivamente. Ambos países tienen una población mayor a los 2.5 billones de habitantes y una alta tasa de portadores fecales tanto en animales como humanos, éstos representan los reservorios más grandes para bacterias BLEE en todo el mundo.

## BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

A diferencia de los mecanismos de resistencia encontrados en organismos Gram positivos como el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilcilina (SARM), los cam-

bios que se han suscitado en las bacterias Gram negativas han empeorado desde hace más de una década, al grado de lograr un radio de aproximadamente de 2:1 sobre las Gram positivas.

Las betalactamasas son enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos por hidrólisis, los cuales resultan ser poco efectivos. Un grupo de betalactamasas, las BLEE, tienen la habilidad de hidrolizar y causar resistencia a varios tipos de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo las cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) y monobactámicos (aztreonam), pero no en las cefamicinas (cefotetan, cefoxitina), ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem).<sup>1,5</sup>

La mayoría de los microorganismos BLEE se dividen en tres grupos: TEM, SHC y CTX-M.

Los microorganismos que producen enzimas CTX-M se han convertido en el tipo más prevalente de BLEE durante los últimos 10 años, en especial países de Sudamérica y Europa.<sup>6</sup> Por ejemplo, en el 2003 hubo un aumento exponencial en la prevalencia de microorganismos BLEE CTX-M, enzimas que han prevalecido más en gérmenes como *E. coli* que en *Klebsiella pneumoniae* (también productoras de BLEE).<sup>7</sup> Por otra parte, estas cepas de *E. coli* se han esparcido en los pacientes de la comunidad, siendo aparentemente más frecuentes en los adultos mayores y en aquellos que mantienen un contacto cercano al hospital.<sup>8</sup>

## Portadores fecales

*E. coli* BLEE se disemina rápido y extensivamente en la comunidad. Aunque no hay una explicación bien justificada, se sospecha de diferentes factores que pueden participar

en la adquisición de *E. coli* BLEE a través de la comida, de transmisión de portadores fecales de persona a persona, de diseminación del microorganismo en el ambiente, a través de animales domésticos y animales salvajes, así como la existencia de reservorios en los asilos.<sup>2</sup>

Un estudio en Tailandia reportó la presencia de *E. coli* BLEE en 52% de 141 muestras de material fecal recolectada de individuos sanos, de éstas 99% representaron a la cepa CTX-M.<sup>9</sup> Sin embargo, en otras regiones representan 7 y 6.7% de muestras de material fecal recolectadas de personas sanas como en China y España, respectivamente.<sup>10,11</sup>

En un trabajo comunitario realizado en Alemania, Valenza, *et al.* detectaron en 211 personas de 3,344 participantes colonizados por *E. coli* BLEE, que la mayoría de estas cepas aisladas pertenecieron al tipo enzimático CTX-M (46% CTX-M-15 y 24% CTX-M-1); sin embargo, también encontraron cepas de *E. coli* productoras de carbenemasas (OXA-244), lo que indica un riesgo elevado para la transmisión de cepas multidrogo-resistentes en la comunidad.<sup>12</sup>

En un estudio de investigación realizado en La Fundación Clínica Médica Sur, que fungió como tesis de posgrado, Echeverría, *et al.* encontraron en la población de pacientes provenientes de la comunidad atendidos en el Servicio de Urgencias por un proceso infeccioso asociado a las vías urinarias, que *E. coli* representó 88% de los urocultivos positivos, y de éstos 34% fueron asociados a *E. coli* BLEE. El 30% de la población estudiada presentó tanto hemocultivo como urocultivo positivo con el mismo microorganismo aislado, de los cuales *E. coli* fue el predominante en 93%; de estos aislamientos de *E. coli*, alrededor de 50% fueron cepas productoras de BLEE.<sup>13</sup>

En relación con otras formas de diseminación de *E. coli* BLEE en la comunidad, la información que existe en relación con la transmisión a través de los alimentos es limitada, pero se ha demostrado que:

- La *E. coli* BLEE fácilmente se pudo recuperar del pollo de los supermercados en el Reino Unido, en donde predominaron las cepas con las enzimas CTX-M-2 y -8.<sup>14,15</sup>
- Las cepas de *E. coli* BLEE CTX-M-14 o -15 se presentaron en la carne proveniente del ganado vacuno.<sup>16,17</sup>

Éstas no representan variantes de cepas de *E. coli* BLEE aisladas en humanos; sin embargo, en un estudio en Holanda, encontraron cepas de *E. coli* BLEE con presencia de la enzima CTX-M-1, la misma que se identificó en carne de pollo y humanos.<sup>18</sup>

## ***E. coli* BLEE intrahospitalaria**

Las opciones terapéuticas para contrarrestar una infección por *E. coli* BLEE son limitadas y generalmente la terapia antimicrobiana inicial ha sufrido para entonces su primer fracaso terapéutico. En un estudio reportado por Guidol, *et al.* demostraron en sus pacientes hospitalizados con bacteremia que 13% de sus aislamientos en hemocultivos pertenecían a *E. coli* BLEE, predominando CTX-M en 59%. De los datos que resaltar al realizar un análisis multivariado, encontraron que el género femenino (OR [razón de momios] 3.43; IC 95% 1.03-11.4) y la terapia antimicrobiana previa (OR 3.22 IC 95% 1.00-10.3) fueron factores de riesgo independiente para adquirir *E. coli* BLEE.<sup>19</sup>

En nuestro país, el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México reportó en 2012 una serie de 115 pacientes inmunosuprimidos por leucemia, en donde 34% de los hemocultivos se relacionaron con *E. coli* BLEE. De esta población 56 de los pacientes con aislamiento de *E. coli* BLEE fueron caracterizados por análisis molecular, encontrando la expresión de CTX-M-15 en 84% de las muestras. En este estudio se demostró que la hospitalización previa aunada al uso de cefalosporinas en el mes previo al aislamiento de la *E. coli* BLEE fueron factores de riesgo para el desarrollo de bacteremia por este microorganismo.<sup>20</sup>

Dentro de las manifestaciones de resistencia que han desarrollado *E. coli* a otros fármacos es la resistencia a fluoroquinolonas. Los estudios más representativos se demostraron en pacientes oncológicos que recibían profilaxis con quinolonas, esta medida generó un cambio en la resistencia conocida de *E. coli* a quinolonas: menor al 15%, aumentando hasta 46% en un periodo menor de 20 años.<sup>21</sup> Diversos estudios han ligado a la *E. coli* resistente a fluoroquinolonas con la emergencia de una cepa virulenta conocida como ST131. Además, *E. coli* ST131 con frecuencia alberga CTX-M-15 y otras BLEEs.<sup>22</sup>

Una cohorte de pacientes de Taiwán demostró que 96% de las neumonías nosocomiales bacterianas fueron asociadas a microorganismos productores de BLEE, de éstos *E. coli* BLEE representó 33%. Asimismo, el inicio temprano de una terapia empírica apropiada significó una sobrevida mayor a 30 días (Log-rank test,  $p > 0.001$ ).<sup>23</sup>

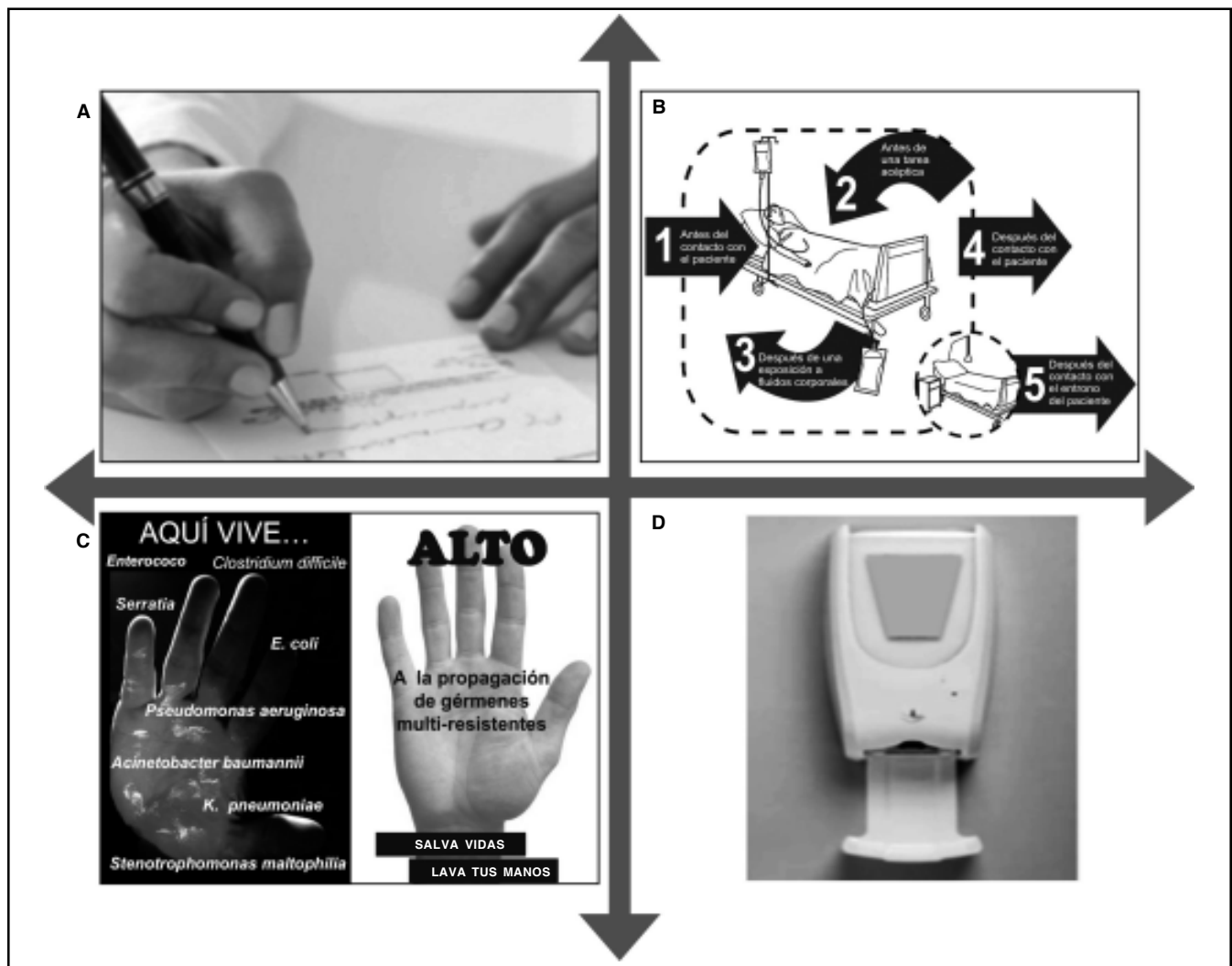
## **DETECCIÓN**

Los métodos para la detección de microorganismos BLEE *grosso modo* pueden dividirse en dos grupos: los métodos fenotípicos que utilizan técnicas no moleculares,

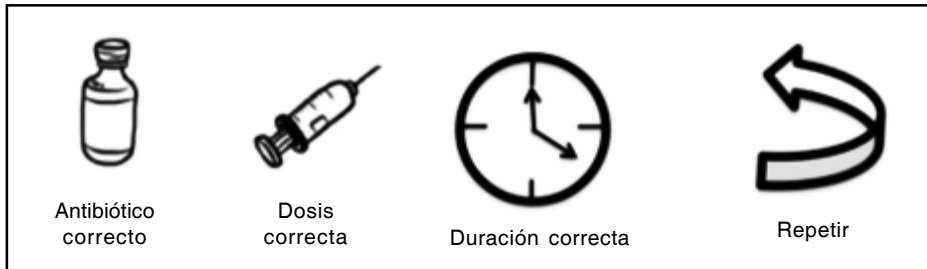
en donde detectan la habilidad de la producción de las enzimas BLEE que hidrolizan las diferentes cefalosporinas; y los métodos genotípicos, que usando técnicas moleculares detectan los genes responsables de la producción de BLEE.

Llamemos a los estudios fenotípicos a todos los estudios de rutina que se realizan en los laboratorios de diagnóstico clínico. Estos estudios son costo-efectivos, se consideran estudios sencillos y, sobre todo, se han incorporado en los sistemas automatizados de detección de microorganismos en los laboratorios.<sup>24</sup> Sin embargo, estos estudios fenotípicos no son capaces de distinguir entre las diferentes enzimas responsables de la producción de

BLEE (SHV, TEM y CTX-M). Para reconocer cada uno de los tipos enzimáticos de BLEE se requieren estudios genotípicos, estos generalmente se realizan en laboratorios especializados, quienes bajo estudios moleculares han logrado diferenciar y agrupar todas las diversidades de cepas de *E. coli* (y otras enterobacterias)<sup>1</sup> y con esto tener un panorama más amplio del comportamiento del microorganismo. Tan sólo unos años atrás hablar de *E. coli* BLEE era hablar de un tipo de microorganismo intrahospitalario y que hoy en día sabemos que ya es parte del microambiente comunitario. Sin embargo, este último tipo de estudio sólo se realiza con fines de investigación científica debido a su complejidad y alto costo.



**Figura 1.** Estrategias para disminuir la transmisión de enterobacterias multidrogo-resistentes. **A.** Venta de antibióticos con receta médica. **B.** Los cinco momentos de la higiene de manos. **C.** Educación continua visual. **D.** Dispensadores de antisépticos. **A.** Cofepris 2010. **B.** OMS 2012. **C.** Aguilar-Zapata 2014.



**Figura 2.** Mnemotecnia haciendo referencia al programa administrativo de antibióticos intrahospitalarios (conocidos como *stewardship programs*). Antibiótico correcto según el microorganismo aislado y su susceptibilidad; dosis correcta según el tipo de paciente (pediátrico, adulto, obeso, etc.); duración correcta (tiempo del esquema antimicrobiano); repetir la vigilancia por lo menos cada 48 h.

## TRATAMIENTO

La presencia de microorganismos BLEE complica la selección de antimicrobianos particularmente en pacientes con infecciones tan serias como bacteremia.<sup>25</sup> Además, que varias de las cepas productoras de BLEE son productoras de CTX-M, lo que las hace resistentes a fluoroquinolonas.<sup>26</sup> Los antibióticos regularmente utilizados como manejo empírico o anticipado en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad, como las cefalosporinas vía oral, usualmente no son efectivas contra *E. coli* BLEE. La terapia empírica o anticipada es la que se inicia antes de tener el resultado del cultivo con el germen aislado y los patrones de susceptibilidad. Muchos estudios en diferentes condiciones clínicas han demostrado malos resultados en la evolución de los pacientes, incluso impactando en la mortalidad, lo cual es algo frecuente cuando se enfrenta a gérmenes productores de BLEE.<sup>27,28</sup>

La selección de un régimen antimicrobiano de forma empírica es considerada un reto clínico, pues debe acoplarse no sólo a la posibilidad del agente causal, sino a que tenga una adecuada actividad en contra del microorganismo(s) infectante(s). Por lo tanto, la elección del antimicrobiano debe estar basado en la epidemiología local que finalmente hace la diferencia entre hospital y hospital, incluso entre ciudad y ciudad.

Los carbapenémicos, imipenem, meropenem y ertapenem, son reconocidos como los fármacos de primera línea de tratamiento para las infecciones causadas por *E. coli* y otras enterobacterias productoras de BLEE. Estos agentes son altamente estables a la hidrólisis ocasionada por las BLEEs, y tienen una gran distribución en los tejidos corporales, logrando alta concentración y sin el efecto inóculo (conocido como un aumento de la concentración mínima inhibitoria [MIC] de un antibiótico ante un número mayor de bacterias-inóculo de una muestra estudiada).<sup>29</sup> Sin embargo, los carbapenémicos tienen varios inconvenientes para su uso, entre ellos, el costo elevado, la necesidad de una administración parenteral y un amplio

espectro de actividad que podría promover infecciones por hongos y bacterias con la potencial selección de cepas productoras de carbapenemasas.<sup>30</sup>

La fosfomicina es un antimicrobiano que ha demostrado su efectividad sobre *E. coli* BLEE. En una revisión sistemática en donde se revisaron 5,057 aislamientos de enterobacterias de muestras clínicas, 4,448 fueron productoras de BLEE, de este grupo 1,657 correspondieron a *E. coli* BLEE, de éstas 97% resultó sensible a fosfomicina (MIC  $\leq$  64 mg/L).<sup>31</sup> Un estudio publicado recientemente demostró la posibilidad de un sinergismo al combinar meropenem con fosfomicina al lograr suprimir las clonas resistentes a fosfomicina, lo cual podría ser prometedor en infecciones complicadas por *E. coli* multidrogo-resistente.<sup>32</sup>

## OTRAS ESTRATEGIAS

Las estrategias para la disminución de la producción de microorganismos BLEE se puede dividir en dos: una estrategia de la comunidad y la vigilancia epidemiológica intrahospitalaria.

La determinación de la Secretaría de Salud de México de restringir la venta de antimicrobianos de forma libre es un primer paso para disminuir el aumento de los microorganismos productores de BLEE de la comunidad. Por otro lado, este tipo de acuerdos legales requieren una concientización de los médicos para sólo prescribir antimicrobianos en los casos que clínicamente esté justificado o en su defecto sustentado con pruebas microbiológicas.<sup>33</sup>

Por otro lado, la vigilancia epidemiológica hospitalaria es uno de los pilares en la reducción de la generación de microorganismos multidrogo-resistentes (BLEE, enterobacterias productoras de carbapenemasas) adquiridos en el hospital. Acentuar los procedimientos de rutina como el lavado e higiene de manos en el personal de salud respetando los "cinco momentos de la higiene de manos" como normatividad dictada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>34</sup> (Figura 1).

Un comité administrativo de antimicrobianos (conocidos como *stewardship programs*) es el encargado de opti-

mizar la selección del antimicrobiano, dosis, ruta y duración de la terapia para maximizar la cura clínica o prevenir infecciones a consecuencia del uso indiscriminado de los mismos; vigilar los efectos adversos y el costo de la terapéutica antimicrobiana empleada teniendo como objetivo principal la mejoría clínica del paciente durante su estancia hospitalaria<sup>35</sup> (Figura 2).

Y finalmente la presencia de un comité de educación médica continua que mantenga enfocado al personal de salud sobre el beneficio que significa trabajar para disminuir la propagación y generación de nuevos gérmenes drogo-resistentes.

La resistencia de antimicrobianos es un tema que afecta de forma global a la salud pública. La epidemiología de la *E. coli* BLEE cada vez se torna más compleja incluso ha sobrepasado las barreras entre el hospital y la comunidad. La tendencia de la emergencia de las cepas de *E. coli* BLEE CTX-M comunitarias son una realidad, aunque aún está confinada a ciertas regiones en el mundo; sin embargo, no sólo es una tarea de los médicos clínicos enfrentar infecciones relacionadas con estos microorganismos sino de un trabajo multidisciplinario para seguir cerrando el paso a la transmisión de *E. coli* BLEE y a la generación de cepas formadoras de carbapenemasas, de lo contrario el escenario en un futuro próximo será muy poco alentador si se sigue ignorando esta amenaza de salud.

## ABREVIATURAS

- ***E. coli***: *Escherichia coli*.
- **BLEE**: betalactamasas de espectro extendido.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3): 159-66.
2. Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(4): 320-6.
3. Daoud Z, Salem Sokhn E, Masri K, Matar GM, Doron S. *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infections of Lebanese Patients between 2005 and 2012: Epidemiology and Profiles of Resistance. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 26.
4. Metz-Gercek S, Maieron A, Strauss R, Wieninger P, Apfalter P, Mittermayer H. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 61.
5. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4): 933-51.
6. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9(5): 466-75.
7. 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(4): 735-43.
8. Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(4): 283-94.
9. Sasaki T, Hirai I, Niki M, Nakamura T, Komalamisra C, Maipanich W, et al. High prevalence of CTX-M beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(4): 666-8.
10. Tian SF, Chen BY, Chu YZ, Wang S. Prevalence of rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among elderly people in community settings in China. *Can J Microbiol* 2008; 54(9): 781-5.
11. Vinue L, Saenz Y, Martinez S, Somalo S, Moreno MA, Torres C, et al. Prevalence and diversity of extended-spectrum beta-lactamases in faecal *Escherichia coli* isolates from healthy humans in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(10): 954-7.
12. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(2): 1228-30.
13. Echeverría J. Situación actual de las infecciones de vías urinarias comunitarias en un hospital de tercer nivel privado. Importancia de los organismos productores de betalactamasas de espectro extendido: Universidad Autónoma de México (UNAM); 2014.
14. Dhanji H, Murphy NM, Doumith M, Durmus S, Lee SS, Hope R, et al. Cephalosporin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated from raw chicken imported into the UK. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(12): 2534-7.
15. Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, Butler V, Taylor J, Nye K, et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(3): 504-8.
16. Snow LC, Wearing H, Stephenson B, Teale CJ, Coldham NG. Investigation of the presence of ESBL-producing *Escherichia coli* in the North Wales and West Midlands areas of the UK in 2007 to 2008 using scanning surveillance. *Vet Rec* 2011; 169(25): 656.
17. Randall LP, Clouting C, Horton RA, Coldham NG, Wu G, Clifton-Hadley FA, et al. Prevalence of *Escherichia coli* carrying extended-spectrum beta-lactamases (CTX-M and TEM-52) from broiler chickens and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(1): 86-95.
18. Leverstein-van Hall MA, Dierix CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(6): 873-80.
19. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cislal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 333-41.

20. Cornejo-Juarez P, Perez-Jimenez C, Silva-Sanchez J, Velazquez-Acosta C, Gonzalez-Lara F, Reyna-Flores F, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One* 2012; 7(4): e35780.
21. Bhusal Y, Mihu CN, Tarrand JJ, Rolston KV. Incidence of fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a comprehensive cancer center in the United States. *Chemotherapy* 2011; 57(4): 335-8.
22. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 51(3): 286-94.
23. Cheng WL, Hsueh PR, Lee CC, Li CW, Li MJ, Chang CM, et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Appropriateness of empirical treatment matters. *J Microbiol Immunol Infect* 2014.
24. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1167-74.
25. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 657-86.
26. 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(1): 52-9.
27. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8): 1162-71.
28. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Postoraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 1987-94.
29. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(9): 460-3.
30. Del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(7): 540-6.
31. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(1): 43-50.
32. Docobo-Perez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martin V, et al. Pharmacodynamics of Fosfomycin: Insights into Clinical Use for Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015.
33. Diario Oficial de la Federación (Federación DOF). Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos 2010 [27/05/2010].
34. Ellingson K, Haas JP, Aiello AE, Kusek L, Maragakis LL, Olmsted RN, et al. Strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(8): 937-60.
35. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 159-77.