

## Original

María Ángeles Asencio Egea<sup>1</sup>  
María Huertas Vaquero<sup>1</sup>  
Cristina Muñoz-Cuevas<sup>1</sup>  
Jorge Gaitán Pitera<sup>1</sup>  
Óscar Herráez Carrera<sup>2</sup>  
Patricia Alcázar Carmona<sup>3</sup>  
Hugo Daniel Patiño Ortega<sup>3</sup>  
María Franco Huerta<sup>3</sup>  
Carmen Román Ortiz<sup>4</sup>  
María Carmen Conde García<sup>5</sup>  
Rafael Carranza González<sup>1</sup>  
José Ramón Barberá<sup>3</sup>  
Verónica Bautista Sánchez<sup>6</sup>

# Diseminación monoclonal de *Klebsiella pneumoniae* productora de CTX-M-15 multirresistente. Impacto de las medidas para controlar el brote

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

<sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

<sup>5</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

<sup>6</sup>Vigilancia de las Resistencias a los antimicrobianos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

### Article history

Received: 12 February 2018; Revision Requested: 17 April 2018; Revision Received: 19 April 2018; Accepted: 20 April 2018

## RESUMEN

**Objetivo.** Describimos un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido multirresistente (KPN-BLEE-MDR) y el impacto de las medidas de control.

**Material y métodos.** Revisamos las historias clínicas de los pacientes con aislamiento de KPN-BLEE-MDR durante 2013-2016 con resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, fosfomicina y nitrofurantoina, sensibilidad a imipenem, meropenem, colistina, tigeciclina y variable a ertapenem y cotrimoxazol (Vitek-2). La relación genética entre 35 aislados se estableció mediante PFGE y MLST. En enero de 2016 se implantaron medidas para el control del brote.

**Resultados.** Detectamos 269 pacientes colonizados y/o infectados por KPN-BLEE-MDR con un fenotipo de resistencia común; las cepas estudiadas portaban el gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> Y formaban un único clúster perteneciente al ST11. El brote se detectó a finales de 2015, con origen en 2013 en una residencia de mayores. La adquisición de las cepas fue: 6% comunitaria, 37% hospitalaria (76% en medicina interna) y 57% relacionada con asistencia sanitaria (78% de ingresos en el último año). El 94% presentó al menos una patología de base, el 90% había recibido antibióticos previamente y el 49% presentó algún tipo de instrumentación. Tras implantar las medidas de control el número de colonizados/infectados trimestral pasó de 29 a 15.

**Conclusiones.** En 2015 detectamos un brote monoclonal de KPN-CTX-M-15-MDR relacionado fundamentalmente con la asistencia sanitaria. El éxito de su difusión se debió al retraso en su detección y a que la mayoría de los pacientes había recibido antibióticos previamente. Las medidas adoptadas para su control redujeron en un 50% el número de aislamientos.

**Palabras clave:** brote, *Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, CTX-M-15, multirresistencia, cuidados sanitarios

## Monoclonal spread of multi-drug resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*. Impact of measures to control the outbreak

### ABSTRACT

**Objective.** To describe an outbreak of multi-drug resistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae* (MDR-ESBL-KPN) and the impact of measures for its control.

**Material and methods.** We reviewed the patients' clinical records with MDR-ESBL-KPN isolation during 2013-2016 with resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, fosfomycin, and nitrofurantoin; susceptible to imipenem, meropenem, colistin, and tigecycline and variable to ertapenem and cotrimoxazole (Vitek-2). The genetic relationship between 35 isolates was established by PFGE and MLST. Control measures were put in place in January 2016.

**Results.** We detected 269 patients colonized and/or infected by KPN-ESBL-MDR with a common resistance phenotype; the strains studied carried the *bla*<sub>CTX-M-15</sub> gene and formed a single cluster belonging to ST11. The outbreak was detected at the end of 2015, although it began in 2013 in an elderly center. The acquisition source of the strains was: 6% community-acquired, 37% hospital-acquired (76% in internal medicine) and 57% related to long health care facilities (78% of hospitalizations in the last year). Ninety-four percent of patients had at least one underlying disease, 90% received antibiotics previously and 49% had some invasive devices. After the introduction of control measures, the incidence of cases in the quarter was reduced from 29 to 15.

**Conclusions.** We detected a monoclonal outbreak of MDR-CTX-M-15-KPN in 2015, with predominance of health-care associated cases. The success in the rapid spread of the

Correspondencia:  
María Ángeles Asencio Egea  
Laboratorio de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro,  
Avenida de la Constitución 3. 13600 Alcázar de San Juan, Ciudad Real  
Tfno.: 926 580 567  
Fax.: 926 546 882  
E-mail: marian\_asencio@yahoo.es

outbreak was due to the delay in its detection and to the fact that most of the patients had previously received antibiotics. The control measures reduced the number of isolates by 50%.

**Keywords:** outbreak, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae*, CTX-M-15, multi-drug resistance, healthcare-associated cases

## INTRODUCCIÓN

*Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (KPN-BLEE) se caracteriza por ocasionar brotes nosocomiales [1-4], aunque últimamente está emergiendo como patógeno relacionado con los cuidados sanitarios, con el consiguiente aumento de la morbilidad y el coste asociado [5]. La colonización asintomática por bacterias multirresistentes (BMR) no sólo incluye el riesgo de infección posterior en el individuo, sino que también implica una fuente potencial de transmisión a otros pacientes vulnerables o al medio ambiente, generalmente a través de las manos del personal [6-9]. Se ha descrito que hasta un 15% de los pacientes hospitalizados colonizados con bacterias gram-negativas posteriormente desarrollaron una bacteriemia causada por la misma cepa [10], con un desenlace fatal en algunos casos [11]. Varios estudios sugieren un posible reservorio de BMR en los cuidados a largo plazo asociado con el uso reciente de antibióticos, la hospitalización previa y la inmovilidad [12-15].

La prevención de la transmisión de BMR en entornos sanitarios depende del reconocimiento de casos, el aislamiento de pacientes colonizados e infectados, el uso efectivo de medidas de control de infecciones y la administración correcta de antibióticos. El empleo de técnicas moleculares, incluyendo pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) y secuenciación del genoma, permite la detección de brotes por estas bacterias y en consecuencia, la implantación de las medidas encaminadas a interrumpir la transmisión de los mismos [2, 16-18].

El objetivo de este estudio fue describir las características microbiológicas, epidemiológicas y clínicas de un brote por KPN-BLEE multirresistente (KPN-BLEE-MDR), así como el impacto de las medidas aplicadas para el control del mismo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño y variables.** Estudio descriptivo y retrospectivo realizado entre 2013 y 2016 en el área sanitaria de La Mancha Centro, que atiende a una población aproximada de 210.000 habitantes.

Se analizaron todas las cepas de KPN-BLEE aisladas en el laboratorio de Microbiología de referencia del área, procedentes tanto de plantas de hospitalización como de consultas externas y centros de salud asociados, y que presentaron un perfil de multirresistencia (MDR) [19] determinado: todas las cepas eran resistentes a la mayoría de  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, fosfomicina y nitrofurantoina. Se valoró únicamente el primer aislamiento de cada paciente.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con un

aislamiento que cumpliera los criterios previamente mencionados, recogiendo las siguientes variables: sexo, edad, tipo de muestra, origen de adquisición de la infección (hospitalario, comunitario y relacionado con la asistencia sanitaria), enfermedades crónicas subyacentes (diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, hepatopatía crónica o neoplasia), presencia de otra infección, instrumentación (sonda, nutrición parenteral/enteral, otras), antibioterapia recibida los 6 meses previos y el tratamiento dirigido tras la obtención del antibiograma. Se consideró origen hospitalario cuando la adquisición ocurrió tras 48 horas de la hospitalización o si los síntomas se manifestaron en las primeras 48 horas desde el alta. La adquisición relacionada con la asistencia sanitaria incluyó las residencias de mayores, hospital de día, hemodiálisis y/o ingreso hospitalario durante los 12 meses anteriores al aislamiento de la cepa en estudio.

**Estudio microbiológico y de clonalidad.** La identificación bacteriana y el estudio de sensibilidad a los antibióticos testados se efectuaron mediante el sistema automatizado Vitek2®, Vitek-MS® y tiras de E-test (BioMérieux, España), según criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [20]. La producción de BLEE se confirmó mediante las pruebas de sinergia de doble disco con discos de amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam a una distancia de 30 y/o 20 mm. En los casos en los que se detectó una disminución de la sensibilidad a algún carbapenémico (CMI > 0,5 mg/L para imipenem, > 0,12 mg/L para meropenem y/o ertapenem) se comprobó la posible producción de carbapenemasas mediante el test modificado de Hodge con disco de meropenem y mediante la sinergia de meropenem con ácido fenilborónico, cloxacilina, ácido dipicolínico y sensibilidad a temocilina (Rosco Diagnostica, DK).

Para la detección de la colonización intestinal por KPN-BLEE-MDR se utilizaron placas de cribado de agar chromID™ ESBL (BioMérieux, España), incluyendo a todos los pacientes con muestras clínicas positivas y sus compañeros de habitación en el momento del aislamiento. Para ello, se obtuvieron hisopos rectales semanales hasta el alta hospitalaria o hasta obtener tres resultados de colonización negativos consecutivos.

Se enviaron 35 aislados clínicos representativos de la evolución temporal del brote al Centro Nacional de Microbiología para la caracterización genotípica del mecanismo de resistencia implicado mediante PCR con iniciadores específicos y secuenciación de los genes codificantes de BLEE  $bla_{CTX-M}$ ,  $bla_{SHV}$  y  $bla_{TEM}$  [21]; también se descartó la presencia de genes codificantes de carbapenemasas  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{VIM}$ ,  $bla_{IMP}$  y  $bla_{NDM}$  [22]. El estudio de la epidemiología molecular se realizó mediante electroforesis en campo pulsado (PGFE) tras digestión del ADN total con la enzima de restricción *Xba*I, y mediante *Multilocus Sequence Typing* (MLST)

<http://www.pasteur.fr/fr/>

**Consumo de antibióticos.** El consumo de ceftriaxona, cefotaxima, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, cotrimoxazol y gentamicina fue aportado por el Servicio de Farmacia del

hospital de referencia del área; se utilizó para su evaluación el sistema internacional de Clasificación Química Terapéutica Anatómica / Dosis Diarias Definidas (ATC / DDD en gramos por 1000 estancias) [23].

**Estudio epidemiológico y medidas de control de la infección.** El brote fue detectado a finales de 2015, por lo que a partir de enero de 2016 un equipo multidisciplinar constituido por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología, farmacia hospitalaria y medicina preventiva implantaron las siguientes medidas para controlar el brote: a) establecer un protocolo de detección precoz y aislamiento de los casos confirmados microbiológicamente, b) extremar las precauciones de contacto, colocando la cartelería correspondiente y formación del personal implicado en la higiene correcta de manos y cambio de guantes entre pacientes, c) realización de cultivos de vigilancia activa semanales (cribado de colonización intestinal mediante torundas rectales), d) desinfección ambiental con lejía y e) la adición de una alerta de portador de KPN-BLEE-MDR en el sistema informático del hospital, de manera que cuando el paciente volvía a ingresar se aislaba hasta comprobar si seguía colonizado. El equipo se reunía semanalmente para discutir la situación.

Además, con la finalidad de detectar el origen del brote, mediante el sistema informático de Microbiología se hizo una búsqueda retrospectiva de las cepas de KPN-BLEE con el mismo perfil de resistencia que fueron aisladas en años anteriores.

## RESULTADOS

Se detectaron 269 pacientes colonizados y/o infectados por KPN-BLEE-MDR con el perfil de resistencia indicado. El 51% de los pacientes fueron varones y la edad media  $\pm$  desviación estándar fue de  $81 \pm 12$  años (rango: 7-97 años). El 97% de las cepas se obtuvieron de muestras clínicas y solo el 3% de las mismas se aisló por primera vez a partir de cultivos de vigilancia (torundas rectales): 84% de orinas (40% de sondaje), 8% de exudados de herida, 3% de hemocultivos y un 2% de muestras del tracto respiratorio inferior. El 68% de los pacientes presentó colonización fecal tras el primer aislamiento en muestras clínicas. Las infecciones más frecuentes fueron las urinarias

(ITU), con un 18% de recurrencias. El 96% presentó al menos una enfermedad crónica subyacente, el 49% presentó instrumentación (sonda 35%, nutrición 9% y otras 12%) y el 64% presentaba otra patología infecciosa con un microorganismo diferente (26% infecciones respiratorias de vías bajas, 12% úlceras de presión, 5% infección por *Clostridium difficile*, 4% bacteriemias). El 90% había recibido antibioterapia previa con  $\beta$ -lactámicos (47%) y fluoroquinolonas (38%) (tabla 1). El 59% de los pacientes recibieron tratamiento dirigido, de los cuales al menos un 42% no estaban indicados, que incluyó cotrimoxazol en un 56% de los casos y un antibiótico carbapenémico en el 51% (imipenem 80%).

El 90% de las cepas fueron sensibles a ertapenem y el 65% lo fueron a cotrimoxazol (tabla 2). Todas las cepas fueron sensibles a imipenem, meropenem, ceftolozano-tazobactam, amikacina, colistina y tigeciclina. Mediante PCR y secuenciación se detectó la presencia del gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub>. No se detectó la producción de carbapenemasas. En la tabla 3 se muestra la sensibilidad del total de aislados de KPN y KPN-BLEE en el periodo de estudio.

El análisis mediante PFGE de las 35 cepas estudiadas reveló que todas ellas formaban un único clúster con una homología genética mayor del 85%. Mediante el estudio de MLST de observó que dicho clúster pertenecía al ST11.

Los primeros casos detectados fueron 5 pacientes de la misma residencia de mayores en 2013. La figura 1 muestra el número de aislamientos por trimestre, pudiendo observar que el brote se diseminó por el hospital principalmente y alcanzó el pico máximo en el último trimestre de 2015. La primera intervención se realizó a principios de 2016 y desde entonces la incidencia de casos nuevos por trimestre osciló entre 15 y 17, por lo que el brote no había sido controlado aunque el número de pacientes infectados/colonizados se redujo a la mitad.

El origen de adquisición de las cepas fue el siguiente (figura 2): 6% comunitaria, 37% hospitalaria (76% en medicina interna, 9% en UCI y cirugía, 6% en traumatología y el 4% en digestivo, hematología y urgencias) y 57% relacionada con cuidados sanitarios. Estos incluyeron a 1 paciente de hemodiálisis, 32 pacientes de centros de mayores y 120 con antecedentes de ingreso hospitalario en los 12 meses previos (el 80% se concen-

Tabla 1		Antibióticos previos recibidos por los pacientes del brote.								
$\beta$ -LACTÁMICOS		FLUOROQUINOLONAS			AMINOGLUCÓSIDOS		ANTISÉPTICOS URINARIOS		OTROS	
47%		38%			3%		10%		2%	
AMC	CEF	OTROS $\beta$ -lactámicos			CIP	LEV	MOX	FOS	SXT	NF
18%	23%	6%	17%	21%	0,5%		7%	3%	0,5%	

AMC: amoxicilina-clavulánico. CEF: cefalosporinas (cefuroxima-axetil, ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima). Otros  $\beta$ -lactámicos: imipenem, meropenem y piperacilina-tazobactam. CIP: ciprofloxacino. LEV: levofloxacino. MOX: moxifloxacino. Aminoglicósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina). FOS: fosfomicina. SXT: cotrimoxazol. NF: nitrofurantoína.

Año	Ertapenem	Cotrimoxazol
2013	- <sup>a</sup>	80%
2014	97%	74%
2015	86%	64%
2016	88%	55%
TOTAL	90%	65%

<sup>a</sup>Ertapenem no se testó hasta el año 2014

% S	KPN-BLEE				KPN			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
AMC	15	8	18	15	80	56	55	63
CTX	0	0	0	0	86	62	59	63
CIP	21	10	5	4	82	56	53	55
SXT	43	68	51	44	85	84	74	73
GEN	63	26	19	24	93	70	63	71
IMI	99	99	98	93	99	99	99	96
ERT	- <sup>a</sup>	98	89	83	- <sup>a</sup>	99	96	95

<sup>a</sup>Ertapenem no se testó hasta el año 2014. KPN: *K. pneumoniae*, KPN-BLEE: *K. pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, AMC: amoxicilina-clavulánico, CTX: cefotaxima, CIP: ciprofloxacino, SXT: cotrimoxazol, GEN: gentamicina, IMI: imipenem, ERT: ertapenem

tró en los 3 primeros meses): 83% en medicina interna, 8% en cirugía y traumatología y 1% en neumología.

En la figura 3 se muestra el consumo de ceftriaxona, cefotaxima, imipenem, cotrimoxazol, ciprofloxacino y G entre 2010 y 2016. Observamos una tendencia ascendente en el consumo de ceftriaxona, con un pico en 2015 (casi el doble que en 2010). Asimismo, el consumo de ciprofloxacino se incrementa aunque mucho más lentamente hasta 2014. La figura 4 muestra la evolución de la relación entre el consumo de ciprofloxacino, ceftriaxona y G con las resistencias a los mismos antibióticos entre 2010 y 2016. Observamos el mismo patrón descendente de las resistencias a ciprofloxacino y ceftriaxona, con un punto de inflexión en 2013 y estabilizándose a partir de 2014. Con respecto a G, las resistencias comenzaron paralelamente al brote y no se observa relación con su consumo.

## DISCUSIÓN

A finales de 2015 detectamos en el área sanitaria de La Mancha Centro un brote por KPN-MDR productora de CTX-M-15, que afectó principalmente a ancianos hospitalizados

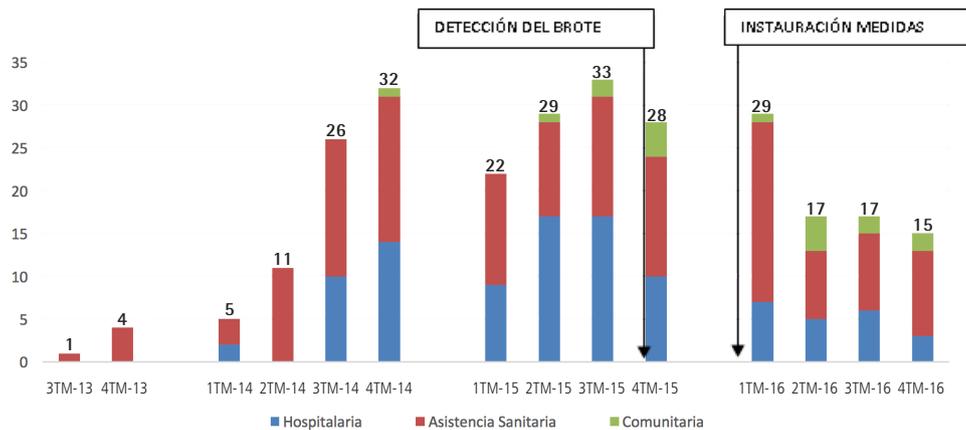
y/o institucionalizados. El origen del brote se localizó en una residencia de mayores en 2013 y su diseminación se relacionó con la asistencia sanitaria. Las medidas adoptadas para controlar el brote no fueron completamente eficaces, aunque hubo un descenso del 50% de aislados tras su instauración.

La diseminación de enterobacterias productoras de BLEE es un problema con importantes consecuencias clínicas, epidemiológicas y económicas [16, 24-26]. Durante las dos últimas décadas se han notificado múltiples brotes por estos microorganismos, siendo KPN-BLEE el más frecuentemente implicado, afectando generalmente a pacientes ingresados en áreas de alto riesgo [17, 18, 27-29], aunque también pueden verse afectadas otras áreas como las médicas, quirúrgicas y de cuidados domiciliarios [14, 30, 31]. Nuestro brote es endémico en el hospital desde el año 2013, aunque no se detectó hasta finales del 2015, cuando alcanzó el pico de aislamientos. El análisis epidemiológico indica claramente que hubo casos anteriores sin detectar y que la rápida diseminación desde una residencia de mayores y las plantas de hospitalización se produjo por el continuo movimiento de estos pacientes entre el hospital y los distintos centros sanitarios del área, proporcionando múltiples puntos de contacto entre ancianos pluripatológicos. La media de enfermedades crónicas en mayores de 75 años es de 3,23, de manera que la frecuentación hospitalaria se multiplica por más de 10 en los varones mayores de 85 años respecto al grupo de edad entre 15 y 34 años [32]. Por tanto, es la múltiple patología de estos pacientes lo que determina las continuas admisiones de los ancianos en el hospital, siendo este el mecanismo por el cual las BMR de origen nosocomial se distribuyen ampliamente en la comunidad o en instituciones de tratamiento de

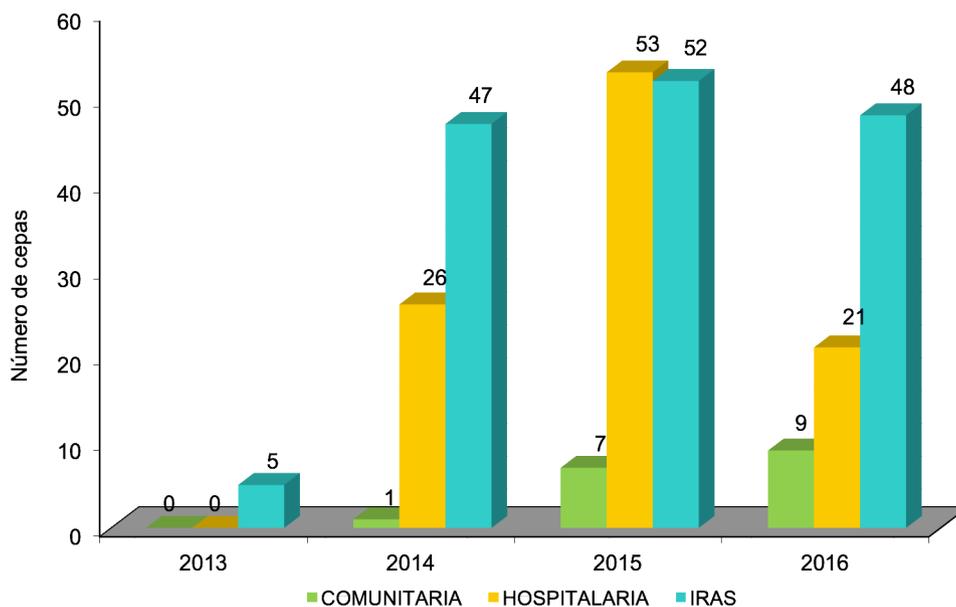
pacientes crónicos. Este tipo de brotes pueden llegar a afectar a gran número de casos antes de ser detectados, especialmente cuando la mayoría de los pacientes están únicamente colonizados o presentan sintomatología larvada propia de la edad, siendo difícil relacionar los casos en el tiempo y el espacio [27]. De hecho, la alarma surgió cuando los casos se agruparon en un periodo corto de tiempo.

El hecho de tratarse posiblemente de un único clon sugiere una transmisión persona-persona, vehiculizado por las manos del personal o una fuente común de transmisión, con transferencia horizontal entre aislamientos de plásmidos multirresistentes que portaban genes *bla*<sub>CTX-M-15</sub> [33]. Durante la última década, el tipo CTX-M-15 ha surgido como el tipo dominante de BLEE en enterobacterias que causan brotes en los contextos nosocomial y comunitario [34-37]. Además, el ST11 es uno de los clones de alto riesgo de KPN que se asocia con más frecuencia a multirresistencia, y específicamente a CTX-M-15, siendo el fenotipo más común la resistencia combinada a cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos [36, 38]; además, el ST11 está asociado a diversas carbapenemasas en una amplia gama de plásmidos [39].

Por tanto, el brote descrito tuvo un impacto en la preva-



**Figura 1** Evolución del número de casos del brote por trimestres (TM) según el origen de adquisición hospitalaria, comunitaria o relacionada con la asistencia sanitaria

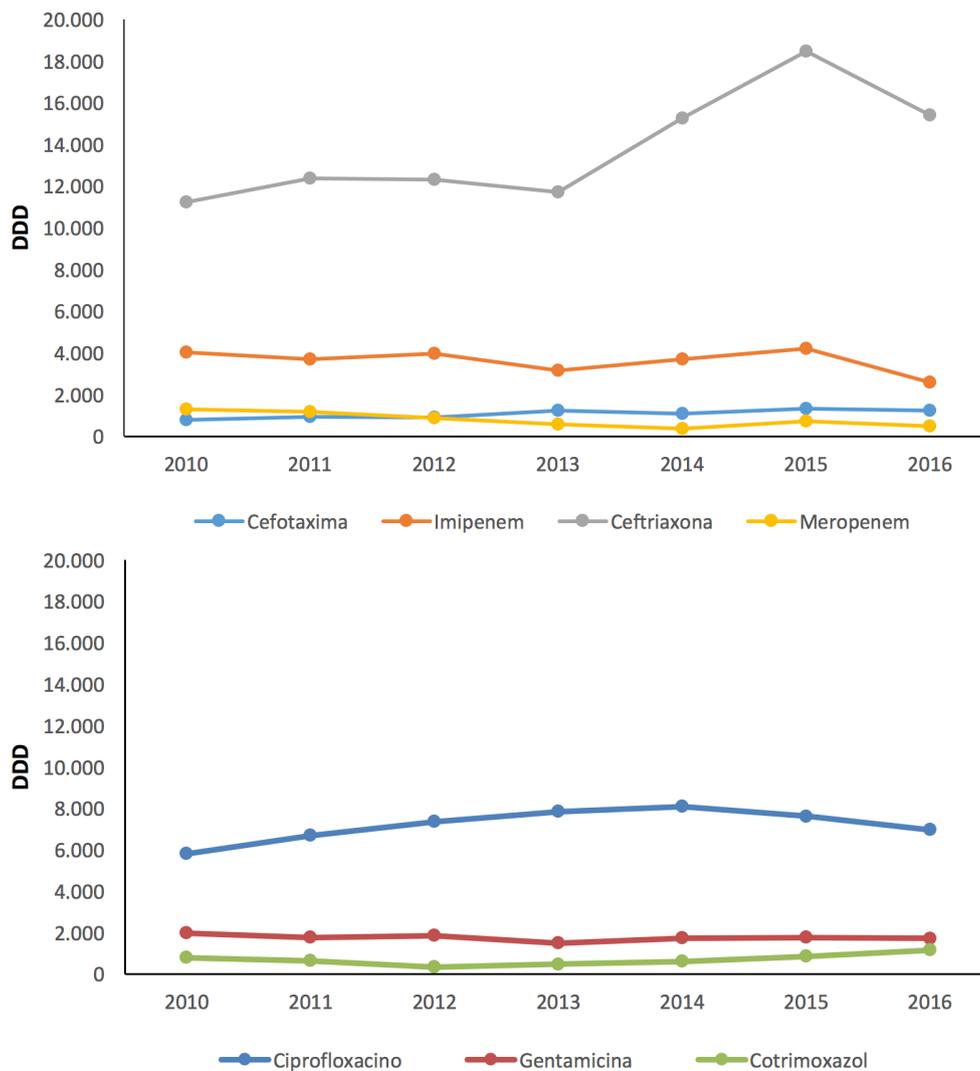


**Figura 2** Origen de adquisición de las cepas durante el periodo 2013-2016. IRAS: infecciones relacionadas con cuidados sanitarios (centros de mayores, hemodiálisis e ingresos en los 365 días anteriores)

lencia de KPN-BLEE, de manera que aunque las tasas de resistencia a ceftriaxona antes del brote eran ya elevadas (11,4% en 2013), hemos pasado a 25,7% y 23,2% en 2015 y 2016, respectivamente; aproximadamente se han duplicado el número de aislamientos, con una prevalencia máxima de 29 casos en el último trimestre de 2015. Este aumento en las resistencias a cefalosporinas de 3ª generación se ha observado tanto a nivel nacional como europeo en ambos ámbitos de atención sanitaria [40, 41].

Dado que las fluoroquinolonas se usan a menudo para tratar ITUs y en este estudio el tracto urinario ha sido la fuente

más importante de aislados productores de CTX-M-15, es posible que las fluoroquinolonas ejercieran una presión de selección que favorecería la supervivencia de estos aislamientos. La proporción de cepas KPN-BLEE resistentes a ciprofloxacino al año de detectar el brote fue del 96% (incremento del 17%), con cifras alarmantes del 45% para el total de KPN aisladas, que suponen más del doble de la media española (21,5% en 2016) [40]. Asimismo, se ha relacionado los brotes por cepas productoras de BLEE con un aumento en el consumo de cefalosporinas de 3ª generación [17, 41]. Nuestros datos indican una tendencia ascendente en las DDD de cefalosporinas de 3ª generación

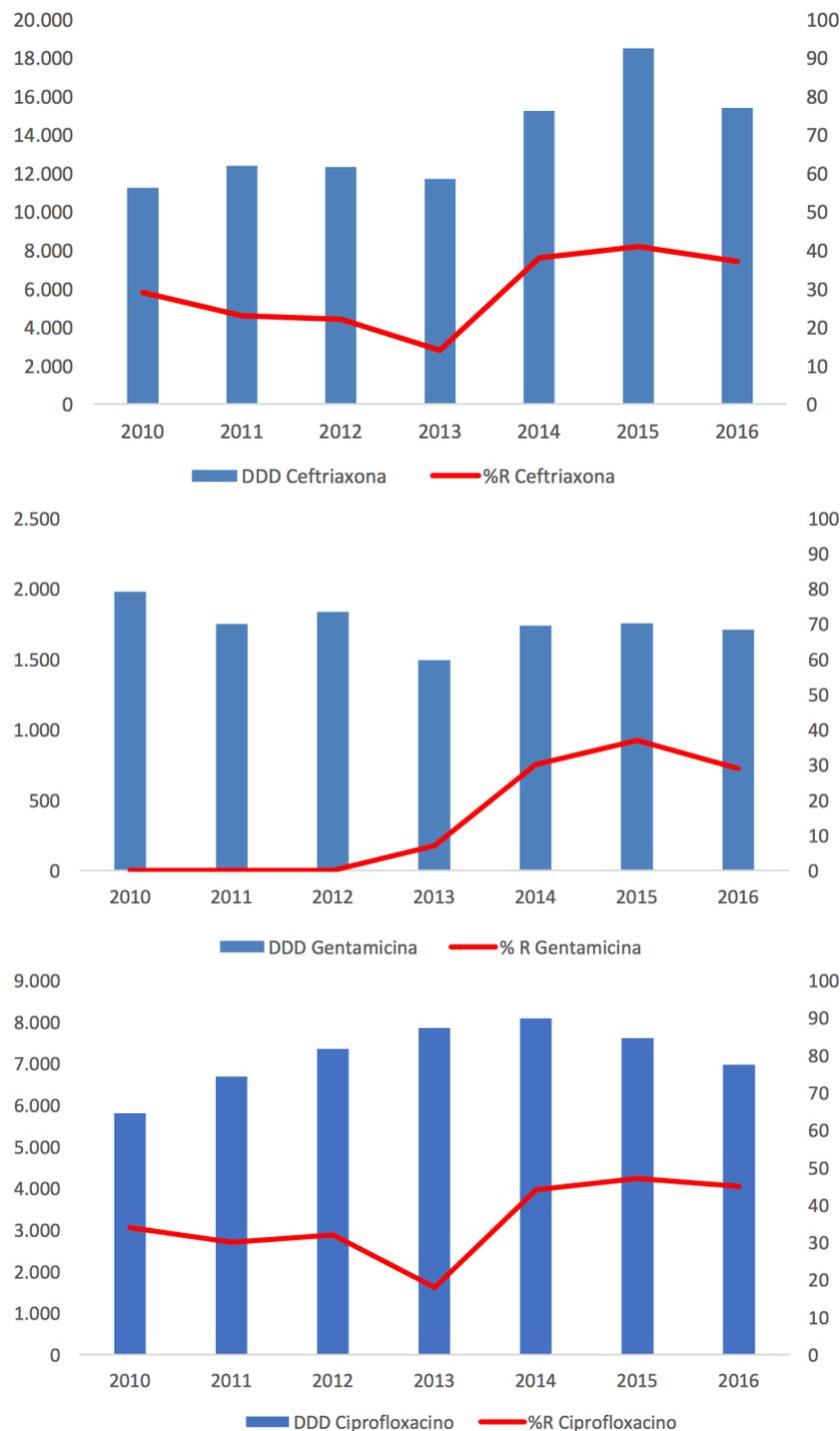


**Figura 3** Consumo de ceftriaxona, cefotaxima, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, cotrimoxazol y gentamicina en DDD entre 2010 y 2016.

y fluoroquinolonas hasta 2015 y 2014, respectivamente, mientras las de gentamicina se mantienen constantes. La restricción en el consumo de imipenem tras la instauración de un programa de optimización de antibióticos (PROA) en nuestro hospital ha dado lugar al aumento en el consumo de otros antibióticos de menor espectro, de manera que podría esperarse la selección de cepas productoras de CTX-M-15. Durante los años estudiados las cepas del brote mantuvieron la sensibilidad a imipenem, mientras que la sensibilidad a ertapenem y cotrimoxazol se redujo, lo que podría reflejar el mayor uso de estos antibióticos desde la detección del brote. Ceftolozanotazobactam supone una alternativa útil para tratar estas cepas al descargar la presión de los carbapenémicos, importante para no seleccionar enterobacterias productoras de carbapenemasas [42]. Ante la escasez de nuevos antibióticos se están buscando dianas alternativas, como las "moléculas antivirulencia" que neutralizan endotoxinas [43] o plantas marinas que interfieren

con la formación de biopelículas, con la ventaja añadida de que al no matar a la bacteria no ejercen una presión selectiva tan grande, frenando así la aparición de resistencias [44].

Aunque el número de aislamientos en 2016 se redujo a la mitad con respecto al año anterior, la aparición de nuevos casos sugiere que el clon persiste en nuestra población tanto en ámbitos hospitalarios como comunitarios. Ante el fracaso en erradicar el brote, sería necesario realizar otra intervención y/o reforzar las medidas aplicadas: a) formación continua del personal sanitario y no sanitario (celadores, limpiadoras), el cual es renovado continuamente por personal inexperto (bajas, vacaciones, sobrecarga de trabajo), con realización de controles periódicos de higiene de manos y la aplicación de precauciones de contacto en todos los departamentos donde se aislen casos; sería conveniente por tanto, implementar una política que garantice un número suficiente de personal debidamente



**Figura 4** Relación entre el consumo de ceftriaxona, gentamicina y ciprofloxacino en DDD y las resistencias a los mismos antibióticos de los aislados de *Klebsiella pneumoniae* entre 2010 y 2016

capacitado, ya que una de las causas del éxito en la diseminación de una infección es la sobrecarga de trabajo del personal de enfermería y auxiliar que atiende a los pacientes [45-48], b) estudio de colonización rectal de dicho personal y búsqueda

de un reservorio ambiental en el entorno inmediato del paciente, equipos médicos [49], c) cribado de BMR a todos los pacientes procedentes de otro hospital o centro de cuidados a largo plazo, d) descolonización de pacientes seleccionados,

o e) la restricción del uso de cefalosporinas de 3ª generación. Todas estas medidas requieren un mayor o menor desembolso, por lo que las autoridades sanitarias deberían tomar conciencia de la gravedad de la situación y en un esfuerzo conjunto con el resto de profesionales invertir en salud [49]. Limitar en lo posible el uso de cefalosporinas de 3ª generación no requiere costes adicionales y puede restringir la persistencia de los clones predominantes que determinan multirresistencia [1, 50,51].

Este estudio presenta algunas limitaciones características de los estudios retrospectivos, con sesgos de selección e información. Nuestro estudio incluyó aislamientos tanto de sujetos infectados como colonizados, lo que podría confundir la conclusión del estudio. Además, no conocemos los mecanismos de resistencia a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, lo que sería de utilidad para establecer un seguimiento adecuado del brote. Por cuestiones prácticas, el estudio de clonalidad se limitó a 35 cepas representativas y aunque el perfil fenotípico se mantuvo constante, no podemos excluir la posible coexistencia de alguna variante diferente del clon detectado.

La presencia de comorbilidades y una mayor instrumentación en los pacientes de los centros de mayores los hace más susceptibles de estar colonizados por alguna BMR [52, 53]. Por tanto, dado que el origen del brote se localizó en una residencia de mayores, sería interesante realizar un estudio de colonización de multirresistentes a todos los residentes y personal del centro para determinar el alcance real de esta institución como reservorio para la diseminación de dichas bacterias. De esta manera, y en consenso con los profesionales de salud pública, se podrían abordar las posibles intervenciones dirigidas a interrumpir la cadena de transmisión de estos microorganismos, lo que requiere de cierta premura para una acción eficaz.

En conclusión, el análisis fenotípico y genotípico de las muestras clínicas y de portadores rectales mostró la posible diseminación monoclonal de una cepa de KPN-CTX-M-15-MDR de origen mayoritariamente urinario, que afectó a ancianos institucionalizados y hospitalizados. Son varios los factores que confluyen en la selección y persistencia de las cepas responsables del brote; entre ellos, la detección tardía y, en consecuencia la demora en actuar, la mayor vulnerabilidad de los pacientes afectados y el aumento en el consumo de cefalosporinas de 3ª generación y fluoroquinolonas. Además de limitar en lo posible el uso de estos antibióticos, injustificado en muchas ocasiones, sería conveniente complementarlo con otras medidas de control de la infección y buscar un posible reservorio comunitario y/o hospitalario de la KPN-CTX-M-15-MDR.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42: 53–8. PMID: 9449260.
- Lytsy B, Sandegren L, Tano E, Torell E, Andersson DI, Melhus A. The first major extended-spectrum  $\beta$ -lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. *APMIS* 2008;116: 302–8. PMID: 18397465.
- Vranic-Ladavac M, Bosnjak Z, Beader N, Barisic N, Kalenic S, Bedenic B. Clonal spread of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Croatian hospital. *Journal of Medical Microbiology* 2010;59:1069–78. PMID: 20576749.
- Uemura M, Imataki O, Uchida S, Nakayama-Imaohji H, Ohue Y, Matsuka H, et al. Strain-specific transmission in an outbreak of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in the hemato-oncology care unit: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2017;17:26. PMID: 28056827.
- Pop-Vicas AE, Mitchell SL, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term-care facility: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1276–80. PMID: 18557965.
- Casewell MW, Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella species*. *Br Med J* 1977;2:1315–7. PMID: 589166.
- Manzur A, De Gopegui ER, Dominguez M, Mariscal D, Gavalda L, Perez JL, et al. Segura F, Pujol M; Spanish Network for Research in Infectious Diseases Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents in community long-term-care facilities in Spain. *Epidemiol Infect* 2012;140:400–6. PMID: 21524340.
- Gaillot O, Maruéjols C, Abachin E, Lecuru F, Arlet G, Simonet M, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *J Clin Microbiol* 1998;36:1357–60. PMID: 9574705.
- van 't Veen A, van der Zee A, Nelson J, Speelberg B, Kluytmans JA, Buiting AG. Outbreak of infection with a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll boards in operating rooms. *J Clin Microbiol* 2005;43:4961–7. PMID: 16207948.
- Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:219–2. PMID: 15307031.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:913–20. PMID: 17848376.
- Gruber I, Heudorf U, Werner G, Pfeifer Y, Imirzalioglu C, Ackermann H, et al. Multidrug-resistant bacteria in geriatric clinics, nursing homes, and ambulant care – prevalence and risk factors. *Int J Med Microbiol* 2013;303:405–9. PMID: 23770266.

13. March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore DM, Bottcher A, Slegel F, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multi-resistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:934-44. PMID: 19686277.
14. Rooney PJ, O'Leary MC, Loughrey AC, McCalmont M, Smyth B, Donaghy P, et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:635-41. PMID: 19549667.
15. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:17-22. PMID: 15660255.
16. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella species* on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1226-32. PMID: 17080381.
17. Banerjee T, Bhattacharjee A, Upadhyay S, Mishra S, Tiwari K, Anupurba S, et al. Long-term outbreak of *Klebsiella pneumoniae* and third generation cephalosporin use in a neonatal intensive care unit in north India. *Indian J Med Res* 2016;144:622-9. PMID: 28256474.
18. Mena A, Plasencia V, García L, Hidalgo O, Ayestaran JI, Albertapene-mi S, et al. Characterization of a Large Outbreak by CTX-M-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* and Mechanisms Leading to In Vivo Carbapenem Resistance Development. *J Clin Microbiol* 2006;2831-7. PMID: 16891499.
19. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81. PMID: 21793988.
20. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Disponible en: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_v1.0\\_20131211.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf)
21. 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 ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359-66. PMID: 16825350.
22. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez et al; Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6344-7. PMID: 24041898.
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Definition and General Consideration. (2013). Disponible en: [https://www.whooc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](https://www.whooc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf)
24. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1257-62. PMID: 16569837.
25. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 4): S164-72. PMID: 16544267.
26. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro 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;51:1987-94. PMID: 17387156.
27. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonić A, et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal Intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ Open* 2015;5:e007397. PMID: 25967999.
28. Velasco C, Rodríguez-Baño J, García L, Díaz P, Lupión C, Durán L, et al. Eradication of an extensive outbreak in a neonatal unit caused by two sequential *Klebsiella pneumoniae* clones harbouring related plasmids encoding an extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2009;73:157-63. PMID: 19716201.
29. Martínez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcantar-Curiel D, Gayosso C, Daza C, et al. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impact on mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:725-8. PMID: 11842997.
30. 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.
31. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86. PMID: 22105419.
32. Unidad de pacientes pluripatológicos: estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigación 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social, Centro de publicaciones. Madrid, 2009; p. 1-206. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR\\_UPP.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf)
33. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987; 2:302-6. PMID: 2886766.
34. Morris D, O'Connor M, Izdebski R, Corcoran M, Ludden CE, McGrath E, et al. Dissemination of clonally related multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Ireland. *Epidemiol Infect* 2016;144:443-8. PMID: 26113052.
35. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(Suppl 1):144-53. PMID: 18154538.

36. Oteo J, Cuevas O, López-Rodríguez I, Banderas-Florido A, Vindel A, Pérez-Vázquez M, et al. Emergence of CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* of multilocus sequencetypes 1, 11, 14, 17, 20, 35 and 36 as pathogens and colonizers in newborns and adults. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:524-8. PMID:19525516.
37. Calbo E, Garau J. The changing epidemiology of Hospital outbreaks due to ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: the CTX-M-15 type consolidation. *Future Microbiol* 2015;10:1063-75. PMID: 26059626.
38. Damjanova I, Tóth A, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, et al. Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTXM-15-type beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005-the new 'MRSAs'? *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:978-85. PMID: 18667450.
39. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:565-91. PMID: 25926236.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
41. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 2008;13. PMID: 19021958
42. Tato M, Garcia-Castillo M, Bofarull AM, Canton R; CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:502-10. PMID: 26315199.
43. Piotrowska U, Sobczak M, Oledzka E. Current state of a dual behavior of antimicrobial peptides - therapeutic agents and promising delivery vectors. *Chem Biol Drug Des* 2017. PMID: 28548370.
44. Silva LN, Zimmer KR, Macedo AJ, Trentin DS. Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. *Chem Rev* 2016;116:9162-236. PMID: 27437994.
45. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, Banerjee S, Jarvis WR. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1045-8. PMID: 9384337.
46. Haley RW, Bregman DA. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. *J Infect Dis* 1982;145:875-85. PMID: 7086199.
47. Beggs CB, Noakes CJ, Shepherd SJ, Kerr KG, Sleigh PA, Banfield K. The influence of nurse cohorting on hand hygiene effectiveness. *Am J Infect Control* 2006;30:621-6. PMID: 17161736.
48. Ransjö U, Lyttsy B, Melhus A, Aspevall O, Artinger C, Eriksson BM, et al. Hospital outbreak control requires joint efforts from hospital management, microbiology and infection control. *J Hosp Infect* 2010;76:26-31. PMID: 20359768.
49. Hocquet D, Muller A, Bertrand X. What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems? *J Hosp Infect* 2016;93:395-402. PMID: 26944903.
50. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:832-7. PMID: 15518024.
51. 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. PMID: 9786372.
52. Del Rosario-Quintana C, Tosco-Núñez T, Lorenzo L, Martín-Sánchez AM, Molina-Cabrillana J. Prevalence and risk factors of multi-drug resistant organism colonization among long-term care facilities in Gran Canaria (Spain). *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50:232-6. PMID: 25576447.
53. Giufrè M, Ricchizzi E, Accogli M, Barbanti F, Monaco M, Pimentel de Araujo F, et al. Colonization by multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in Italy: a point-prevalence study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:961-7. PMID: 28412380.