



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Brote de *Enterobacter cloacae* complex multirresistente productor de CTX-M-9 en una unidad de cuidados intensivos



Rubén Tato-Rodríguez^{a,*}, Jesús Oteo-Iglesias^b, Patricia Álvarez-García^a, María José Zamora-López^a, Jesús Martínez-López^a, Ángeles Pallarés-González^a, María Victoria Pulián-Morais^a, Sara Fernández-Romero^b, Ana Vindel-Hernando^c y Marta García-Campello^a

^a Servicio de Microbiología, EOXI Pontevedra-Salnés, Pontevedra, España

^b Laboratorio de Antibióticos, Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^c Laboratorio de Infecciones Intrahospitalarias, Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2014

Aceptado el 18 de mayo de 2015

On-line el 29 de junio de 2015

Palabras clave:

Brote

Enterobacter cloacae complex

CTX-M-9

R E S U M E N

Introducción: Descripción clínica y epidemiológica de un brote en una unidad de cuidados intensivos (UCI) causado por *Enterobacter cloacae* complex multirresistente productor de una β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) tipo CTX-M-9.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de las características clínicas y epidemiológicas del brote causado por *E. cloacae* complex. La identificación y estudio de sensibilidad de las cepas fueron realizados mediante el sistema semiautomático BD PhoenixTM, y la caracterización de la BLEE, por PCR y secuenciación. La tipificación molecular se realizó mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE).

Resultados: Durante febrero de 2014, 6 pacientes (50% mujeres; media de edad: 61,5 años; rango de edad: 44-76 años) ingresados en la UCI del Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP) presentaron aislamientos de *E. cloacae* complex resistente a cefalosporinas de amplio espectro. Tres pacientes desarrollaron infección; uno presentó bacteriemia primaria y shock séptico, y 2 neumonía asociada a ventilación mecánica. En los 3 casos restantes los aislamientos de *E. cloacae* complex se consideraron colonización. El análisis fenotípico y genotípico reveló que todos los aislados presentaban el mismo perfil por PFGE y que portaban la misma BLEE del tipo CTX-M-9. El brote se controló mediante la mejora de las medidas universales y el aislamiento de contacto de los pacientes infectados y/o colonizados.

Conclusión: Se describe desde un punto de vista clínico y epidemiológico un brote de *E. cloacae* complex portador de CTX-M-9 en una UCI.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Outbreak of multidrug-resistant CTX-M-9-producing *Enterobacter cloacae* complex in an intensive care unit

A B S T R A C T

Introduction: Clinical and epidemiological description of an outbreak in an intensive care unit (ICU) caused by a strain of multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* complex carrying a CTX-M-9-type extended-spectrum β -lactamase (ESBL).

Methods: A retrospective study of the clinical and epidemiological features of the outbreak caused by *E. cloacae* complex was performed. Identifying and studying the sensitivity of the strains were performed using the semi-automated system BD PhoenixTM, and the characterisation of ESBL using PCR and sequencing. Molecular typing was performed by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE).

Keywords:

Outbreak

Enterobacter cloacae complex

CTX-M-9

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruben.tato.rodriguez@sergas.es (R. Tato-Rodríguez).

Results: During February 2014, 6 patients (50% women; mean age: 61.5 years; age range: 44-76 years) admitted to the ICU of the Hospital of Pontevedra (CHOP) presented resistant *E. cloacae* complex isolates to extended-spectrum cephalosporins. Three patients developed infection; one had primary bacteraemia and septic shock, and 2 with ventilator-associated pneumonia. In the remaining three cases *E. cloacae* complex isolates were considered as colonisation. Phenotypic and genotypic analysis revealed that all isolates had the same PFGE profile and carried the same CTX-M-9 ESBL. The outbreak was controlled by improving universal precautions and contact isolation of patients infected and/or colonized.

Conclusion: The clinical and epidemiological features of an outbreak in an ICU caused by *E. cloacae* complex carrying CTX-M-9 are described.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Enterobacter cloacae es un microorganismo ubicuo en la naturaleza que forma parte de la flora intestinal en humanos, y en los últimos años se ha convertido en un importante patógeno asociado a infecciones de origen nosocomial, principalmente bacteriemia, infección respiratoria, del tracto urinario y abdominal. La colonización de distintos dispositivos de uso hospitalario, favorecida por su capacidad de formar biopelículas, constituye un factor de especial relevancia en su relación con brotes, sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales¹.

La resistencia natural de este microorganismo debido a la presencia de AmpC cromosómica, así como a la capacidad de adquirir β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) plasmídicas, constituye un problema añadido en el manejo terapéutico. La producción de BLEE en *E. cloacae* es menos prevalente que en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como su asociación a brotes². Las enzimas del tipo CTX-M, actualmente predominantes en *E. coli* y *K. pneumoniae*, también han sido descritas en *E. cloacae*³. En concreto, CTX-M-9 se encuentra entre las BLEEs más frecuentes en España, con CTX-M-14, CTX-M-15 y SHV-12⁴.

En este estudio se analizan las características clínicas y epidemiológicas de un brote causado por una cepa de *E. cloacae* complex multirresistente portadora de una BLEE tipo CTX-M-9 en una UCI de adultos del Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP) durante febrero de 2014.

Material y métodos

Características del hospital

El CHOP es un hospital universitario de tercer nivel, de 621 camas, localizado en Pontevedra, España, y da cobertura sanitaria a una población de 225.739 habitantes. La UCI consta de 10 camas para pacientes críticos adultos, a excepción de los pacientes de cirugía, que son atendidos en otra unidad.

Definición y período de estudio

Se estudiaron todos los aislamientos clínicos de *E. cloacae* complex registrados en la UCI durante el mes de febrero de 2014. Previamente a la detección del caso índice objeto de este estudio, se habían aislado de forma esporádica y en distintas unidades hospitalarias cepas de *E. cloacae* complex con un patrón de resistencia similar (39 casos en pacientes hospitalizados durante los 4 años previos al brote, 2010-2013), pero no se llevó a cabo el estudio genotípico del mecanismo de resistencia por no constituir ningún brote. El caso índice del brote fue una mujer de 70 años ingresada en la UCI del CHOP que sufrió un shock séptico por *E. cloacae* complex multirresistente aislado en un hemocultivo tras 28 días de ingreso, falleciendo a las 24 h del inicio del cuadro séptico. Durante los 17 días siguientes se produjeron 5 casos de infección y/o

colonización por *E. cloacae* complex con el mismo perfil de resistencia en pacientes de la misma unidad. Los datos clínicos fueron obtenidos a partir de la base de datos clínicos del hospital (IANUS), que es común a todos los hospitales pertenecientes al Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

Medidas de control de la infección

Una vez detectado el caso índice, el Servicio de Medicina Preventiva realizó una evaluación inicial, tras la cual se adoptaron medidas de aislamiento de contacto y se tomaron muestras periódicas semanales a todos los pacientes con aislamientos clínicos de *E. cloacae* complex multirresistente hasta el alta hospitalaria, el traslado de unidad o su negativización. En total se recogieron 22 muestras de control correspondientes a exudados faríngeos y rectales que se cultivaron en placas de MacConkey, detectándose 2 portadores rectales de *E. cloacae* complex multirresistente. No se realizó estudio de portadores al resto de los pacientes de la UCI ni al personal sanitario, ni se realizaron estudios microbiológicos de muestras ambientales por no considerarse necesarias al detectarse deficiencias en las medidas universales que fueron convenientemente resueltas según el protocolo de actuación de nuestro centro⁵. De forma adicional, se realizó una campaña de refuerzo sobre las medidas de higiene estándar, que incluyó el lavado adecuado de manos entre el personal sanitario relacionado con la UCI, lo que contribuyó de forma eficaz al control del brote. El final del brote se determinó a partir del momento en que se detectó el último paciente infectado/colonizado por *E. cloacae* complex multirresistente. El estado de infección o colonización fue determinado según los criterios modificados del CDC/NHSN⁶.

Estudio microbiológico

Muestras clínicas

Las muestras clínicas de los pacientes implicados en el brote corresponden a una muestra de sangre, 4 broncoaspirados (BAS) y un lavado broncoalveolar (BAL). Dos de los BAS se recogieron a través del tubo endotraqueal empleado en ventilación mecánica invasiva; los otros 2 BAS y el BAL se recogieron mediante fibrobroncoscopio con intervalos de 7 y 9 días entre ellos, ya que los pacientes se encontraban en el momento de toma de la muestra con ventilación no invasiva.

Cepas bacterianas y determinación de sensibilidad a antibióticos

Las muestras clínicas en las que se aisló *E. cloacae* complex se procesaron según los métodos convencionales. La identificación y el estudio de sensibilidad de las cepas fueron realizados mediante el sistema semiautomático BD PhoenixTM (Becton Dickinson, Biosciences), empleando paneles NMIC/ID-86 para microorganismos gramnegativos. Los criterios de interpretación de sensibilidad utilizados fueron EUCAST⁷.

Estudio fenotípico para la detección de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas

Todas las cepas de *E. cloacae* complex aisladas en pacientes de la UCI durante el período de estudio presentaron CMI ≥ 2 mg/l para cefepima y activación del pocillo de detección de BLEE en el sistema semiautomático BD Phoenix™, por lo que se comprobó la presencia de BLEE mediante E-test con cefepima y cefepima/ácido clavulánico (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) y técnica de doble inhibición con discos de cefepima y amoxicilina/ácido clavulánico. Se estudió la producción de carbapenemasas en aquellos aislamientos con una CMI $\geq 0,5$ mg/l para ertapenem mediante el test de Hodge modificado con disco de ertapenem más cloxacilina (600 μ g) (cepa *E. coli* ATCC 25922) y el método colorimétrico CarbaNP⁸. La inhibición de la actividad carbapenemasa se estudió comparando los halos de inhibición de los discos de ertapenem, ertapenem con EDTA (10 μ l de una solución 0,5 M), ertapenem con ácido fenilborónico (400 μ g) y ertapenem con cloxacilina (600 μ g)⁹.

Caracterización molecular de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas

Se estudió la presencia de genes codificantes de BLEE (*bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M} y *bla*_{TEM}) y de carbapenemasas (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, y *bla*_{NDM}) mediante amplificación de ADN por PCR con iniciadores específicos y posterior secuenciación^{10,11}.

Epidemiología molecular

La relación genética entre los aislados de *E. cloacae* complex incluidos en el estudio se determinó mediante *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) tras digestión del ADN total con la enzima de restricción *Xba*I.

Resultados

Características clínicas, tratamiento y evolución

Durante el mes de febrero de 2014 se detectaron en la UCI del CHOP 6 pacientes (50% mujeres; media de edad: 61,5 años; rango de edad: 44-76 años) infectados y/o colonizados por *E. cloacae* complex con un patrón de multiresistencia similar, incluida resistencia a cefepima, que no constituía parte de la epidemiología previa del hospital. El período medio de estancia en la UCI de estos pacientes antes del aislamiento de *E. cloacae* complex fue de 17,7 días (rango: 7-29 días). Las características clínicas de estos pacientes se detallan en la tabla 1.

El primero de los pacientes, considerado el caso índice, ingresó en la UCI con un cuadro de encefalitis herpética e insuficiencia respiratoria, por lo que recibió ventilación mecánica continua invasiva durante todo el período que permaneció hospitalizado. A los 28 días del ingreso presentó bacteriemia primaria por *E. cloacae* complex y shock séptico con evolución fatal. No tenía antecedentes de procesos infecciosos previos, viajes, ni asistencia sanitaria en otro hospital. En los 5 casos restantes los aislamientos de *E. cloacae* complex procedieron de muestras respiratorias, 4 broncoaspirados (BAS) y un lavado broncoalveolar (BAL), de los cuales 2 se diagnosticaron como neumonía asociada a ventilación mecánica (PNU2) y 3 como colonización, según criterios del CDC/NHSN⁶. El tiempo medio de ventilación mecánica fue de 17,7 días (rango: 7-29 días). Además, 3 de los 6 pacientes implicados en el brote también presentaron infección de orina, de úlcera sacra y de catéter venoso central. Todos los pacientes presentaban comorbilidades y diversas patologías de base, que incluían sondaje permanente, obesidad, hipotiroidismo, hepatopatía alcohólica, esplenectomía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. En 2 de los 6 pacientes se mantuvo el estado de portador hasta el alta hospitalaria. Tres pacientes fueron tratados

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes con aislamientos de *Enterobacter cloacae* complex incluidos en este estudio

Aislado	Edad	Sexo	Proceso infeccioso	Muestra	Servicio	Fecha 1.º aislamiento	Colonización/Infección	Estancia UCI	Ventilación mecánica	Tratamiento antibiótico	Mecanismo resistencia	PFGE	Evolución
1	70	Mujer	Shock séptico	Sangre	UCI	3/02/2014	Infección	28 días	28 días	IMP + AMK	— ^a	— ^a	Muerte
2	44	Varón	Infección respiratoria	BAS, úlcera	UCI	4/02/2014	Infección, infección	25 días	25 días	AMK	CTX-M-9	P1	Curación
3 ^b	57	Varón	Infección respiratoria	BAS, catéter	UCI	5/02/2014	Colonización, infección	7 días	6 días	MER + AMK	OXA-48	P2	Curación
4	65	Varón	Infección respiratoria	BAS	UCI	7/02/2014	Infección	7 días	7 días	IMP	CTX-M-9	P1	Curación
5	76	Mujer	Infección respiratoria	BAL	UCI	11/02/2014	Colonización	10 días	10 días	MER	CTX-M-9	P1	Curación
6	54	Varón	Infección respiratoria	BAS, catéter	UCI	18/02/2014	Colonización, infección	7 días	7 días	AMK	CTX-M-9	P1	Curación
7	60	Mujer	Infección respiratoria	BAS, orina	UCI	20/02/2014	Colonización, infección	29 días	29 días	AMK	CTX-M-9	P1	Curación
8 ^b	55	Varón	Infección respiratoria	BAL	MI	20/02/2014	Infección	1 día	—	MER	CTX-M-9	P1	Curación

AMK, amikacina; BAL, lavado broncoalveolar; BAS, broncoaspirado; IMP, imipenem; MER, meropenem; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos.

^a No se pudo determinar por falta de viabilidad de la cepa.

^b Aislamientos no relacionados con el brote.

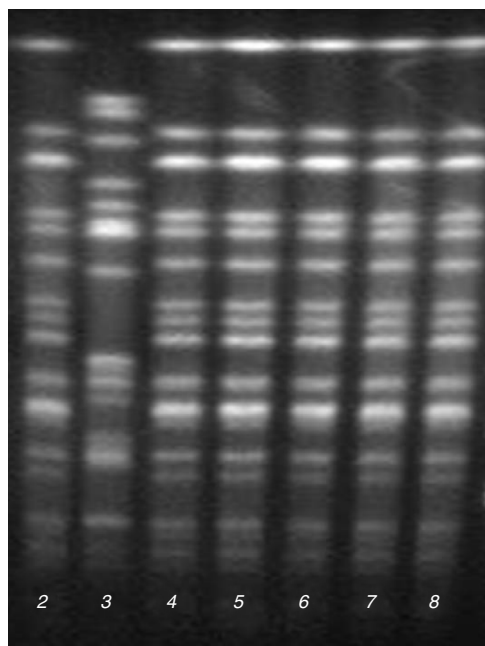


Figura 1. Imagen de PFGE que muestra la relación genética de los aislados de *Enterobacter cloacae* complex. Las líneas 2, 4–8 corresponden a los aislamientos de la cepa portadora de CTX-M-9, y la línea 3 corresponde al aislamiento de la cepa portadora de OXA-48.

con amikacina y 2 pacientes con un carbapenem, con éxito terapéutico en todos ellos. En el caso índice se inició una terapia combinada con imipenem y amikacina, pero la rápida evolución impidió comprobar su eficacia (tabla 1). La mortalidad asociada al brote fue del 16,67% (1/6).

Durante el período de estudio se detectaron otros 2 aislamientos de *E. cloacae* complex resistentes a cefepima. Uno de ellos, con el mismo perfil de resistencia y perfil de PFGE que los detectados en la UCI, se aisló en un BAL de un paciente ingresado en el servicio de Medicina Interna, aunque no se pudo establecer una relación epidemiológica clara con el brote. El otro aislamiento se produjo en un paciente de la UCI con un perfil de resistencia diferente al resto (sensibilidad a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cotrimoxazol). Este último paciente también presentó infección de catéter venoso central (tabla 1).

Medidas de control de la infección

La UCI del CHOP durante el mes de febrero de 2014 tuvo una ocupación media del 103,6%, lo que motivó la existencia de pacientes ectópicos, y en este período se produjeron 23 ingresos (16 ingresos externos y 7 traslados internos) con una incidencia de *E. cloacae* complex productor de BLEE del 26,09%. Durante el período de estudio se produjo un cambio de personal, lo que pudo contribuir a un menor rigor en las medidas de higiene habituales en la unidad. Tras las precauciones adoptadas, que incluyeron medidas de aislamiento de contacto, mejoras en la higiene de manos mediante el uso de solución alcohólica antes y después de la atención a cada paciente, y refuerzo de las precauciones estándar, se consiguió detener el brote en 3 semanas.

Epidemiología molecular

El análisis de los resultados de PFGE mostró la presencia de un pulsotipo predominante (P1) en 5 de los aislamientos de la UCI y el de Medicina Interna, que presentaron un mismo perfil de antibiograma (fig. 1). El otro aislamiento de la UCI con el mismo perfil

de antibiograma correspondiente al caso índice no pudo ser analizado por falta de viabilidad de la cepa, aunque mostró el mismo fenotipo bioquímico y de sensibilidad antibiótica que los aislados del pulsotipo P1.

La cepa restante de la UCI con un perfil diferente de antibiograma pertenecía a un pulsotipo diferente (P2).

Determinación de sensibilidad a antibióticos y caracterización de mecanismos de resistencia

El estudio de sensibilidad a antibióticos mostró que todos los aislados de *E. cloacae* complex del pulsotipo P1 eran resistentes a ampicilina, piperacilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefotaxima, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, levofloxacino y cotrimoxazol, y sensibles a amikacina, imipenem, meropenem y colistina. Además presentaron sensibilidad intermedia a ceftazidima y cefepima, y sensibilidad variable a piperacilina/tazobactam, aztreonam y ertapenem; la CMI de piperacilina/tazobactam varió entre 8/4 mg/l (sensible) y >16/4 mg/l (resistente), la CMI de aztreonam varió entre 4 mg/l (sensibilidad intermedia) y 8 mg/l (resistente), y la CMI de ertapenem varió entre 0,5 mg/l (sensible) y 1 mg/l (sensibilidad intermedia). El estudio fenotípico y genotípico de estos aislamientos demostró la presencia de una BLEE tipo CTX-M-9 y la ausencia de carbapenemasas.

La cepa del pulsotipo P2, a diferencia del pulsotipo predominante P1, se mostró sensible a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cotrimoxazol, pero fue positiva para el test de Hodge y el CarbaNP, demostrándose la presencia del gen *bla*_{OXA-48} mediante PCR.

Discusión

E. cloacae constituye un patógeno asociado a la infección hospitalaria de especial importancia, dada su capacidad de desarrollar resistencia en el curso de los tratamientos. Los últimos datos publicados en España de prevalencia de resistencias en *E. cloacae* comprenden un período de 12 años (1989-2000), mostrando un 0,4% de BLEEs¹². A raíz de este brote, se llevó a cabo en nuestra área sanitaria un estudio retrospectivo de la epidemiología local de *E. cloacae* complex con sensibilidad intermedia o resistente a cefepima (CMI \geq 2 mg/l). En el período comprendido entre el 1 de enero y el 30 de septiembre de 2014 (que incluye el brote de la UCI, objeto de este estudio) se produjeron 120 aislamientos de *E. cloacae* complex en toda el área sanitaria, de los cuales 67 (55,83%) fueron de origen hospitalario o estaban relacionados con cuidados sanitarios, mientras que 53 (44,17%) se produjeron en pacientes de la comunidad. De todos los aislamientos, 17 presentaban CMI \geq 2 mg/l para cefepima, pudiendo ser debido a hiperproducción de AmpC cromosómica y/o presencia de BLEE, lo que supone un 14,17%. De todos estos aislamientos, un 22,39% (15/67) eran de origen hospitalario o asociados a cuidados sanitarios, mientras que solamente un 3,77% (2/53) fueron de origen comunitario. Entre los años 2010 y 2013, el porcentaje medio de aislamientos de *E. cloacae* complex con este perfil de resistencia fue del 10,53%, siendo la incidencia de infecciones de origen hospitalario del 16,66%.

Las BLEEs tipo TEM y tipo CTX-M son las más frecuentemente asociadas a *E. cloacae*. El tipo CTX-M-9 en *E. cloacae* ya había sido descrito previamente en Polonia¹³, Asia¹⁴, España¹⁵⁻²⁰, Reino Unido^{21,22}, Corea²³⁻²⁷, Estados Unidos²⁸, Túnez²⁹, Francia³⁰, Holanda³¹, Alemania³², Taiwán³³, China^{34,35} y Brasil³⁶, siendo una de las más frecuentes junto con la CTX-M-15 y la CTX-M-3. Podemos ver que en España es donde más casos se han registrado de *E. cloacae* portador de CTX-M-9.

A pesar del predominio de CTX-M-9 en *E. cloacae*, solo se ha descrito un brote por este tipo de BLEE en una UCI cardiorrástica en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) en el año 2005¹⁹. Se han descrito

Tabla 2Revisión de los brotes descritos por *Enterobacter cloacae* productor de BLEE tipo CTX-M

Publicación	Autor	Año publicación	Lugar del brote	País	Año aislamiento	Tipo BLEE
1	Pasanen ³⁷	2014	Cirugía pediátrica	Finlandia	2007-2008	CTX-M-15
2	Oteo ³	2013	UCI neonatal	España	2010-2011	CTX-M-15
3	Manzur ¹⁹	2007	UCI cardiotorácica	España	2005	CTX-M-9
4	Moriguchi ³⁸	2007	Área pediátrica	Japón	2002-2003	CTX-M-3

otros brotes causados por *E. cloacae* productor de BLEE tipo CTX-M distintos a CTX-M-9, afectando en todos ellos a población infantil: 2 brotes por CTX-M-15 en una unidad de cirugía pediátrica en un hospital infantil finlandés³⁷ y en una UCI neonatal en España³, y un brote por CTX-M-3 en un área de pediatría en un hospital de Japón³⁸ (tabla 2). En nuestro caso, se describe el primer brote de *E. cloacae* complex portador de CTX-M-9 en una unidad de críticos no quirúrgica, estando asociado en la mayoría de los casos a infección o colonización respiratoria.

Los carbapenems constituyen una opción terapéutica de primera línea de las infecciones causadas por *E. cloacae*, tanto en aquellas cepas hiperproductoras de AmpC (en las que la cefepima podría ser una alternativa) como en las que presentan BLEE³⁹. Sin embargo, la aparición de resistencias a carbapenems por diferentes mecanismos, como metalo- β -lactamasas (MBL) o enzimas OXA-48⁴⁰ (igual que la detectada en el período de estudio), amenaza el papel terapéutico de las mismas en dichas infecciones. Hay que señalar que la producción de carbapenemas es poco frecuente en *E. cloacae*, aunque hay una creciente preocupación por su aparición y su rápida diseminación^{1,41}. En el caso de nuestro brote, amikacina fue el tratamiento de elección en la mayor parte de los casos, y en segundo lugar los carbapenems.

En resumen, en este estudio se describe un brote causado por *E. cloacae* complex multirresistente portador de una BLEE de tipo CTX-M-9 en una UCI de adultos no relacionada con cirugía, a diferencia del brote previamente publicado¹⁹. Por otro lado, la presencia de una cepa no relacionada con el brote y productora de OXA-48 constituye un reflejo de la actual situación de diseminación de mecanismos de resistencia entre especies, que están cambiando de forma creciente la epidemiología en *Enterobacteriaceae*.

El abordaje de este brote se realizó desde 2 aspectos: la mejora de las medidas higiénicas estándar y el tratamiento antibiótico dirigido. Sin embargo, la evidencia del incremento en la prevalencia de cepas de *E. cloacae* complex multirresistentes apoya la necesidad de controlar su presencia y tomar las medidas de vigilancia epidemiológica adecuadas para evitar su diseminación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mazzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: Clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012;7:887–902.
- Fernández A, Pereira MJ, Suárez JM, Poza M, Treviño M, Villalón P, et al. Emergence in Spain of a multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* clinical isolate producing SFO-1 extended-spectrum β -lactamase. *J Clin Microbiol*. 2011;49:822–8.
- Oteo J, Cercenado E, Vindel A, Bautista V, Fernández-Romero S, Sáez D, et al. Outbreak of multidrug-resistant CTX-M-15-producing *Enterobacter cloacae* in a neonatal intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2013;62:571–5.
- Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases in Spain: Second nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2840–5.
- Horcajada JP, Padilla B. Endemia y epidemia. Investigación de un brote epidémico nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:181–6.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309–32.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. [consultado Jul 2014]. Disponible en: <http://www.eucast.org>
- Dortet L, Brécard L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Strategy for rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2441–5.
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013 [consultado Jul 2014]. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms.v1.0.20131211.pdf
- 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.
- Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, 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.
- Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1237–43.
- Wójkowska-Mach J, Chmielarczyk A, Borszewska-Kornacka M, Domanska J, Gadzinowski J, Gulczynska E, et al. Enterobacteriaceae infections of very low birth weight infants in Polish neonatal intensive care units: resistance and cross-transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:594–8.
- Sheng WH, Badal RE, Hsueh PR. SMART Program. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases and carbapenemases among *Enterobacteriaceae* isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: Results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2981–8.
- Coelho A, Piedra-Carrasco N, Bartolomé R, Quintero-Zarate JN, Larrosa N, Cornejo-Sánchez T, et al. Role of IncHI2 plasmids harbouring *bla*_{VIM-1}, *bla*_{CTX-M-9}, *aac*(6)-Ib and *qnrA* genes in the spread of multiresistant *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* strains in different units at hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:514–7.
- Sorlí L, Miró E, Segura C, Navarro F, Grau S, Salvado M, et al. Intra- and inter-species spread of carbapenemase genes in a non-hospitalized patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1551–5.
- Miró E, Segura C, Navarro F, Sorlí L, Coll P, Horcajada JP, et al. Spread of plasmids containing the *bla*_{VIM-1} and *bla*_{CTX-M} genes and the *qnr* determinant in *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:661–5.
- Lavilla S, González-López JJ, Sabaté M, García-Fernández A, Larrosa MN, Bartolomé RM, et al. Prevalence of *qnr* genes among extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacterial isolates in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:291–5.
- Manzur A, Tubau F, Pujol M, Calatayud L, Dominguez MA, Peña C, et al. Nosocomial outbreak due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a cardiothoracic intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2365–9.
- Novais A, Cantón R, Valverde A, Machado E, Galán JC, Peixe L, et al. Dissemination and persistence of *bla*_{CTX-M-9} are linked to class 1 integrons containing CR1 associated with defective transposon derivatives from Tn402 located in early antibiotic resistance plasmids of IncHI2, IncP1- α and IncFI groups. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2741–50.
- Dimou V, Dhanji H, Pike R, Livermore DM, Woodford N. Characterization of *Enterobacteriaceae* producing OXA-48-like carbapenemases in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1660–5.
- Munday CJ, Whitehead GM, Todd NJ, Campbell M, Hawkey PM. Predominance and genetic diversity of community- and hospital-acquired CTX-M extended-spectrum β -lactamases in York, UK. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:628–33.
- Lee Y, Choi H, Yum JH, Kang G, Bae IK, Jeong SH, et al. Molecular mechanisms of carbapenem resistance in *Enterobacter cloacae* clinical isolates from Korea and clinical outcome. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42:281–6.
- Jeong HS, Bae IK, Shin JH, Jung HJ, Kim SH, Lee JY, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and its association with extended-spectrum β -lactamase and AmpC β -lactamase in *Enterobacteriaceae*. *Korean J Lab Med*. 2011;31:257–64.
- Kim SY, Park YJ, Yu JK, Kim YS, Han K. Prevalence and characteristics of *aac*(6)-Ib-cr in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*: A multicenter study from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:314–8.
- Kim J, Lim YM, Jeong YS, Seol SY. Occurrence of CTX-M-3, CTX-M-15, CTX-M-14 and CTX-M-9 extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1572–5.

27. Park YJ, Park SY, Oh EJ, Park JJ, Lee KY, Woo GJ, et al. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases among chromosomal AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea and investigation of screening criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51:265–9.
28. Qureshi ZA, Paterson DL, Pakstis DL, Adams-Haduch JM, Sandkovsky G, Sordillo E, et al. Risk factors and outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:26–32.
29. Bourouis A, Dubois V, Coulange L, André C, Bejhadj C, Ben Moussa M, et al. First report of CTX-M-9 in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* in a Tunisian hospital. *Pathol Biol (Paris).* 2011;59:187–91.
30. Vidal-Navarro L, Pfeiffer C, Bouziges N, Sotto A, Lavigne JP. Faecal carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli during a non-outbreak situation in a French university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2455–8.
31. Paauw A, Fluit AC, Verhoef J, Leverstein-van Hall MA. *Enterobacter cloacae* outbreak and emergence of quinolone resistance gene in Dutch hospital. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:807–12.
32. Hoffmann H, Stürenburg E, Heesemann J, Roggenkamp A. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in isolates of the *Enterobacter cloacae* complex from German hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:322–30.
33. Yu WL, Cheng KC, Chi CJ, Chen HE, Chuang YC, Wu LT. Characterization and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* isolated from a district teaching hospital in Taiwan. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:579–82.
34. Jiang X, Ni Y, Jiang Y, Yuan F, Han L, Li M, et al. Outbreak of infection caused by *Enterobacter cloacae* producing the novel VEB-3 β -lactamase in China. *J Clin Microbiol.* 2005;43:826–31.
35. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Xiong JH, Hawkey PM. Three cefotaximases, CTX-M-9, CTX-M-13 and CTX-M-14, among Enterobacteriaceae in the People's Republic of China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:630–7.
36. Bonnet R, Dutour C, Sampaio JL, Chanal C, Sirot D, Labia R, et al. Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic efficiency due to substitution Asp-240→Gly. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2269–75.
37. Pasanen T, Jalava J, Horsma J, Salo E, Pakarinen M, Tarkka E, et al. An outbreak of CTX-M-15-producing *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella* in a children's hospital in Finland. *Scand J Infect Dis.* 2014;46:225–30.
38. Moriguchi N, Itahashi Y, Tabata N, Yamazumi T, Furuta I, Shibata N, et al. Outbreak of CTX-M-3-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric ward. *J Infect Chemother.* 2007;13:263–6.
39. Bell JM, Turnidge JD, Jones RN, SENTRY Asia-Pacific Participants. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in the Asia-Pacific region: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3989–93.
40. Sianou E, Kristo I, Petridis M, Apostolidis K, Meletis G, Miyakis S, et al. A cautionary case of microbial solidarity: Concurrent isolation of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* from an infected wound. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:244–6.
41. Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, Vindel A, Fernández S, Bautista V, et al. Outbreak of VIM-1-carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:1144–6.