



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Rápido aumento de la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación, imipenem y de la corresponsencia en 7.140 aislados de *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivos (2010–2014) según datos de EARS-Net en España



Belén Aracil-García^{a,*}, Jesús Oteo-Iglesias^a, Óscar Cuevas-Lobato^b, Noelia Lara-Fuella^a, Isabel Pérez-Grajera^a, Sara Fernández-Romero^a, María Pérez-Vázquez^a, José Campos^a y Grupo español de la European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-Net)[◇]

^a Laboratorio de referencia e investigación en resistencia a antibióticos e infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^b Laboratorio de Microbiología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2016

Aceptado el 17 de junio de 2016

On-line el 26 de julio de 2016

Palabras clave:

EARS-Net España

Klebsiella pneumoniae

Infecciones invasivas

Resistencia antibiótica

R E S U M E N

Introducción: Se analizó la evolución de la resistencia a cefalosporinas de 3.ª generación, imipenem y otros antibióticos en aislamientos invasivos de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) según resultados de EARS-Net entre 2010 y 2014 en España.

Métodos: Participaron 42 hospitales de 16 Comunidades Autónomas, con una cobertura poblacional aproximada del 33%.

Resultados: Se aislaron 7.140 cepas de *K. pneumoniae* de un mismo número de pacientes. Las resistencias globales (I+R) fueron: cefotaxima 15,8%, ceftazidima 13,7%, imipenem 1,7%, ciprofloxacina 20,1%, tobramicina 14,1%, gentamicina 10,4% y amikacina 1,9%.

La resistencia a cefalosporinas de 3.ª generación aumentó desde el 9,8% (2010) al 19% (2014); la de ciprofloxacina desde el 15,4% (2010) al 19,6% (2014); la de gentamicina desde el 6,2% (2010) al 10,3% (2014) y la de tobramicina desde el 7,1% (2010) al 14,2% (2014) ($p < 0,001$ en todos los casos). Las cepas resistentes a la vez a cefalosporinas de 3.ª generación, ciprofloxacina y aminoglucósidos aumentaron desde el 3,3% (2010) al 9,7% (2014) ($p < 0,001$). La resistencia a imipenem aumentó desde el 0,27% (2010) al 3,46% (2014) ($p < 0,001$); 121 aislados fueron resistentes a imipenem, de los cuales 104 (86%) produjeron carbapenemasas: 74 OXA-48, 14 VIM, 9 KPC (6 KPC-2 y 3 KPC-3), 6 IMP y 1 GES.

Conclusiones: En un periodo de 5 años (2010–2014), la resistencia a cefalosporinas de 3.ª generación en *K. pneumoniae* invasivas en España se ha duplicado; la resistencia combinada a cefalosporinas de 3.ª generación, ciprofloxacina y aminoglucósidos se ha triplicado; la resistencia a imipenem ha aumentado casi 13 veces, principalmente por la diseminación de aislados productores de carbapenemasas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Rapid increase in resistance to third generation cephalosporins, imipenem and co-resistance in *Klebsiella pneumoniae* from isolated from 7,140 blood-cultures (2010–2014) using EARS-Net data in Spain

A B S T R A C T

Introduction: An analysis was made about the evolution of resistance to 3rd generation cephalosporins, imipenem, and other antibiotics in invasive isolates of *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) according to the Spanish EARS-Net database (2010–2014).

Keywords:

EARS-Net Spain

Klebsiella pneumoniae

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: baracil@isciii.es (B. Aracil-García).

◇ Más información sobre los componentes del Grupo español de la European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-Net) están disponibles en el [Anexo](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.06.007>

0213-005X/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Invasive infections
Antibiotic resistance

Methods: Forty-two hospitals from 16 Autonomous Communities with an approximate population coverage of 33% participated.

Results: A total 7,140 pneumonias corresponding to the same number of patients were studied. Overall resistance percentages (I+R) were: cefotaxime 15.8%, ceftazidime 13.7%, imipenem 1.7%, ciprofloxacin 20.1%, tobramycin 14.1%, gentamicin 10.4%, and amikacin 1.9%.

Resistance to 3rd generation cephalosporins increased from 9.8% (2010) to 19% (2014); to ciprofloxacin from 15.4% (2010) to 19.6% (2014); to gentamicin from 6.2% (2010) to 10.3% (2014) and to tobramycin from 7.1% (2010) to 14.2% (2014) ($p < .001$ in all cases). Combined resistance to 3rd generation cephalosporins, ciprofloxacin, and aminoglycosides increased from 3.3% (2010) to 9.7% (2014) ($p < .001$). Resistance to imipenem also increased from 0.27% (2010) to 3.46% (2014) ($p < .001$). A total of 121 isolates were resistant to imipenem, of which 104 (86%) produced carbapenemases: 74 OXA-48, 14 VIM, 9 KPC (6 KPC-2 and 3 KPC-3), 6 IMP, and 1 GES.

Conclusions: Over the 5 year period (2010–2014), resistance to 3rd generation cephalosporins in invasive *K. pneumoniae* in Spain has doubled. The combined resistance to 3rd generation cephalosporins, ciprofloxacin, and aminoglycosides has tripled, and imipenem resistance has increased almost 13 times, mostly due to the spread of carbapenemase-producing isolates.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La resistencia a antibióticos constituye una de las principales amenazas a la salud pública y a la salud individual de los pacientes en todo el mundo (1–3). La mayor prioridad ante esta situación es la vigilancia de los patógenos resistentes con un alto impacto clínico y epidemiológico, capaces de ocasionar brotes y epidemias y con pocas opciones terapéuticas^{1–3}.

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) es uno de estos patógenos, capaz de generar importantes brotes nosocomiales en unidades de riesgo como UCI, oncohematología o neonatología⁴. Entre las principales opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones invasivas producidas por *K. pneumoniae* se encuentran las cefalosporinas de 3.^a generación (cefotaxima, ceftazidima); sin embargo la reciente diseminación de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a estos antibióticos ha generado un importante problema clínico y epidemiológico debido a que: i) se reducen las opciones terapéuticas debido a la corresponsencia, ii) aumenta el consumo de antibióticos carbapenémicos considerados antibióticos de última línea, es decir los que se utilizan cuando la bacteria es resistente al resto de los antibióticos.

EARS-Net es la red oficial europea de vigilancia de la resistencia a antibióticos en patógenos invasivos. Coordinada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>) desde 2010, en la actualidad recoge información de 31 países, 460 laboratorios y 1.300 hospitales⁵. El sistema de vigilancia es continuo, no basado en cortes de prevalencia.

EARS-Net es una red formada por la suma de las redes nacionales establecidas en los diferentes países europeos. La red española funciona de acuerdo con las recomendaciones generales de EARS-Net y está constituida por una red de hospitales centinela, representativos de la geografía española, que recogen datos de infecciones invasivas (sangre y LCR) causadas por bacterias con un alto impacto clínico y una gran capacidad de desarrollar resistencia a antibióticos. Dicha información se envía con una periodicidad cuatrimestral al Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) para su análisis y posterior envío al ECDC. Los patógenos sometidos a vigilancia por EARS-Net en la actualidad son: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ssp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. La cobertura poblacional de EARS-Net en España es de 14.600.000 habitantes, en torno al 33% de la población en 2014, y a nivel europeo es alrededor de 100 millones de personas.

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación y otros antibióticos, en aislados de hemocultivo de *K. pneumoniae* en un periodo de 5 años (2010–2014) según datos recogidos por la red EARS-Net en España. Además en los aislados con sensibilidad reducida a imipenem (resistentes e intermedios) se identificó la producción de carbapenemasas y la clase a la que pertenecían.

Material y métodos

Se analizaron todos los aislados de *K. pneumoniae* recogidos de sangre por los hospitales españoles participantes en EARS-Net durante los años 2010–2014. Participaron 42 hospitales pertenecientes a 16 CC. AA.; 38 (90,5%) de ellos (15 CC. AA.) aportaron información durante los cinco años. Solo se incluyó el primer aislamiento por paciente y año.

Los hospitales participantes fueron: 2 primarios, 12 secundarios y 28 terciarios. Quince hospitales tenían entre 200 y 500 camas, 20 entre 500 y 1.000 y 7 con más de 1.000. Dos hospitales terciarios recogieron datos de otros hospitales asociados de menos de 100 camas.

Los antibióticos que se someten a vigilancia en *K. pneumoniae* son: cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, tobramicina, amikacina, ciprofloxacina e imipenem. EARS-Net España también incluye: amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam y cotrimoxazol.

La recogida y el análisis de datos de sensibilidad a antibióticos se realizaron de acuerdo con los procedimientos generales de EARS-Net (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2015-EARS-Net-reporting-protocol.pdf>). Cada laboratorio determinó la sensibilidad a antibióticos e interpretó sus resultados con los métodos y criterios de interpretación que habitualmente utiliza. El estudio de sensibilidad de *K. pneumoniae* fue realizado en todos los casos mediante la microdilución comercial. Los datos fueron remitidos prospectivamente al CNM del Instituto de Salud Carlos III donde se incorporaron a una base de datos común mediante la aplicación del programa de uso libre Whonet de la Organización Mundial de la Salud⁶; asimismo se procedió a su validación y al análisis de los resultados según las utilidades al efecto del mismo programa. Los resultados de sensibilidad fueron interpretados según criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI)⁷. Los criterios del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) no se aplicaron de forma general debido a que algunos de los sistemas comerciales utilizados por los hospitales participantes durante el periodo de

estudio no incluyeron un rango de concentraciones adecuado para su aplicación; sin embargo, sí se utilizaron para realizar un análisis comparativo de la evolución de la resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación^{8,9}.

En este trabajo se ha considerado sensibilidad reducida a un antibiótico como la ausencia de sensibilidad (sensibilidad intermedia y resistencia) a dicho antibiótico.

Durante los cinco años del estudio, todos los laboratorios participantes se sometieron a un control de calidad externo organizado anualmente por NEQAS (<http://www.ukneqasmicro.org.uk/>).

Aunque no es una información registrada por EARS-Net de rutina, en los aislados con sensibilidad reducida a imipenem (CMI >1 mg/l) se estudió la producción de carbapenemasas y, en caso positivo, se identificó la clase de carbapenemasas por métodos fenotípicos y genotípicos previamente descritos¹⁰.

La comparación de la prevalencia de resistencia a antibióticos entre los distintos grupos y las medidas de asociación se calculó mediante la prueba de χ^2 aplicada a tendencias evolutivas, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En todas las comparaciones se rechazó la hipótesis nula con una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa informático GraphPad Prism 6 (Graph Pad Prism Software Inc. 7825 Fay Avenue, Suite 230 La Jolla, CA 92037 EE. UU.).

Resultados

Resultados generales

Entre 2010 y 2014 EARS-Net España registró en total 7.140 aislados de *K. pneumoniae* procedentes de hemocultivo (media anual: 1.428; rango: 1.198-1.604; mediana: 1.161). La distribución anual fue: 1.198 aislados en 2010, 1.251 en 2011, 1.509 en 2012, 1.578 en 2013 y 1.604 en 2014. El aumento de aislados de los dos últimos años fue debido a la incorporación de dos grandes hospitales universitarios que aportaron un número elevado de aislamientos.

Globalmente la distribución por edades fue: 534 (7,5%) aislados se obtuvieron de pacientes de 0 a 14 años de edad; 2.545 (35,6%) en pacientes de 15 a 64 años y 4.061 (56,9%) en pacientes de 65 años o más. Por servicios hospitalarios, 2.579 (36,1%) aislados

procedieron de servicios médicos, 1.880 (26,3%) de urgencias, 1.238 (17,3%) de UCI, 839 (11,8%) de servicios quirúrgicos y 604 (8,5%) de otros servicios.

La resistencia a antibióticos β -lactámicos en los 7.140 aislamientos fue: amoxicilina-ácido clavulánico 23,3%, cefotaxima 15,8%, ceftazidima 13,7%, piperacilina-tazobactam 13,1% e imipenem 1,7%.

El antibiótico no β -lactámico que presentó una mayor resistencia fue cotrimoxazol (22,4%), seguido de ciprofloxacina (20,1%), tobramicina (14,1%), gentamicina (10,4%) y amikacina (1,9%).

Evolución temporal de la resistencia

Los análisis de tendencias evolutivas de la resistencia antibiótica y todos los análisis posteriores se calcularon solo a partir de los resultados de los 38 hospitales que participaron durante todo el periodo de estudio; se estudiaron 6.076 aislamientos de *K. pneumoniae* entre 2010 y 2014 (media anual: 1.215,2; rango: 1.072-1.416); de ellos, 1.072 se aislaron en 2010, 1.047 en 2011, 1.215 en 2012, 1.326 en 2013 y 1.416 en 2014.

Por edades, 421 aislamientos (6,9%) procedieron de pacientes de 0 a 14 años de edad, 1.864 (30,7%) de pacientes de 15 a 64 años y 3.791 (62,4%) de 65 años o más. Por servicios, 2.189 aislamientos (36%) procedieron de servicios médicos, 1.621 (26,7%) de urgencias, 1.055 (17,3%) de UCI, 736 (12,1%) de servicios quirúrgicos y 475 (7,8%) de otros servicios.

La evolución anual de la resistencia a antibióticos según criterios CLSI se muestra en las figuras 1 y 2. El porcentaje de resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación aumentó desde el 9,8% (IC95%: 8,0-11,6%) (101 aislamientos con sensibilidad reducida) en 2010 al 19% (IC95%: 16,9-21,1%) en 2014 (269 aislamientos) (χ^2 de la tendencia: 50,5; $p < 0,0001$) (fig. 1). Esta tendencia evolutiva también se observó al estudiar por separado cefotaxima y ceftazidima como sigue: del 9,8% (95%: 8,0-11,6%) al 19,4% (IC95%: 17,3-21,5%) para cefotaxima (χ^2 de la tendencia: 50,9; $p < 0,0001$) y del 8,4% (IC95%: 6,8-10%) al 19% (IC95%: 16,9-21,1%) (χ^2 de la tendencia: 46; $p < 0,0001$) para ceftazidima. El incremento significativo de la resistencia detectado con criterios CLSI también se mantuvo al calcular la tendencia mediante los puntos de corte recomendados por

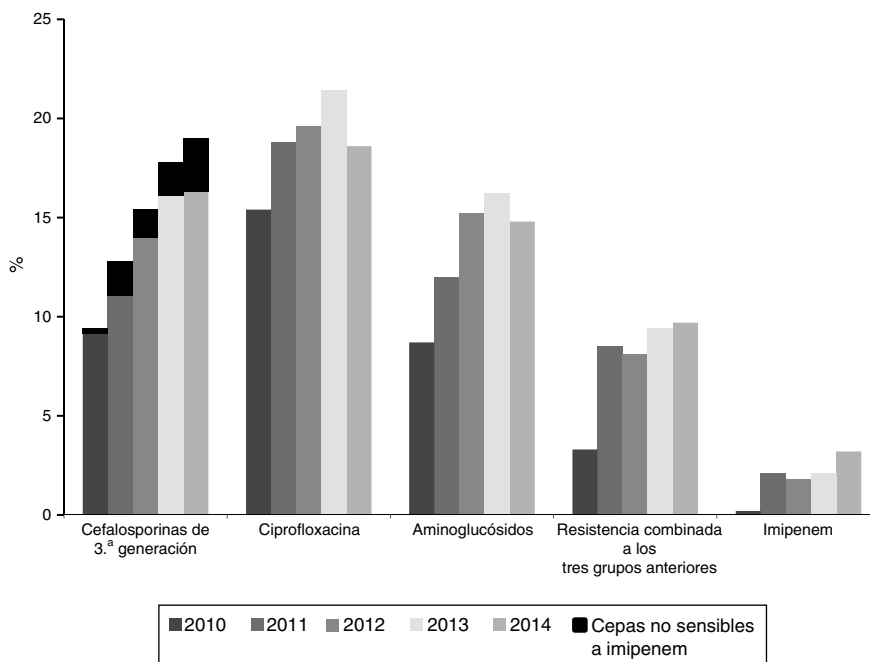


Figura 1. Evolución anual de la prevalencia de resistencia a antibióticos en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de hemocultivos según datos de la red EARS-Net en España (2010-2014).

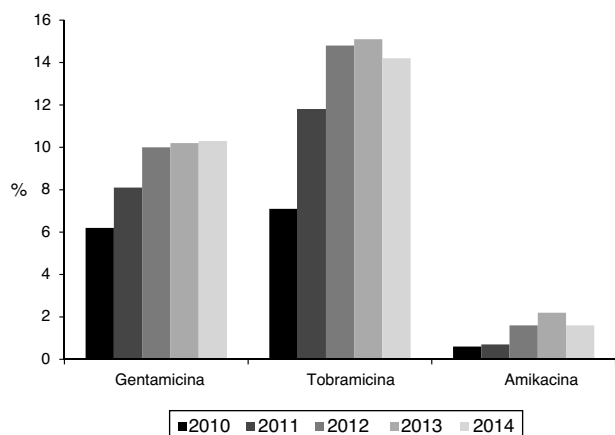


Figura 2. Evolución anual de la prevalencia de resistencia a aminoglucósidos en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de hemocultivos según datos de la red EARS-Net en España (2010-2014).

EUCAST; la resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación según criterios EUCAST aumentó desde el 10,2% en 2010 al 20% en 2014 (χ^2 de la tendencia: 47; $p < 0,0001$).

La resistencia a ciprofloxacina aumentó desde el 15,4% (IC95%: 13,3-17,5%) en 2010 (138 aislamientos con sensibilidad reducida) al 19,6% (IC95%: 17,5-21,7%) en 2014 (263 aislamientos) (χ^2 de la tendencia: 13,3; $p < 0,0002$) (fig. 1).

El porcentaje de aislamientos con sensibilidad reducida a al menos uno de los antibióticos aminoglucósidos probados (gentamicina, tobramicina y amikacina) aumentó desde el 8,8% (IC95%: 7,2-10,4%) en 2010 (67 aislamientos con sensibilidad reducida) al 10,3% (IC95%: 8,7-11,9%) en 2014 (146 aislamientos) (χ^2 de la tendencia: 14,2; $p < 0,0002$), y la resistencia a amikacina fue del 0,6% (IC95%: 0-1,2%) en 2010 (6 aislamientos) y del 1,6% (IC95%: 1-2,2%) en 2014 (23 aislamientos) (χ^2 de la tendencia: 7,2; $p = 0,007$) (fig. 2).

La resistencia a imipenem aumentó desde el 0,27% (IC95%: 0-0,6%) en 2010 (3 aislamientos) al 3,46% (IC95%: 2,5-4,5%) en 2014 (49 aislados) (x 12,8 veces; χ^2 de la tendencia: 24,1; $p < 0,0001$). En total se identificaron 121 aislamientos con sensibilidad reducida a imipenem, 42 (32,5%) con sensibilidad intermedia (CMI = 2 mg/l) y 79 (67,5%) con alto nivel de resistencia (CMI > 2 mg/l).

En los 1.002 aislados con sensibilidad reducida a cefalosporinas de 3.^a generación se observó una alta corresponsabilidad a otros antibióticos tales como amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, imipenem, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, amikacina y cotrimoxazol, que fue significativamente superior a la observada en los aislamientos sensibles a estos antibióticos (tabla 1).

La resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacina y aminoglucósidos aumentó desde el 3,3% (IC95%: 2,5-4,1%) en 2010 (35 aislados con sensibilidad reducida) al 9,7% (IC95%: 7,9-11,5%) en 2014 (137 aislados con sensibilidad reducida) (χ^2 de la tendencia: 33,4; $p < 0,0001$) (fig. 1).

Dentro de la población resistente a cefalosporinas de 3.^a generación, la evolución anual de la resistencia a otros antibióticos fue del 64,8% en 2010 al 70,9% en 2014 para aminoglucósidos ($p < 0,7$), del 71 al 80% para ciprofloxacina (χ^2 de la tendencia: 5,4; $p < 0,01$) y del 0,27% en 2010 (3 aislamientos) al 3,46% en 2014 (49

Tabla 1 Sensibilidad a otros antibióticos de *Klebsiella pneumoniae* sensibles y resistentes a cefalosporinas de 3.^a generación según datos de la red EARS-Net en España (2010-2014)

Antibióticos	Aislados sensibles a cefalosporinas de 3. ^a generación				Aislados resistentes a cefalosporinas de 3. ^a generación				I + R	OR (IC95%)	p	
	Rango	CMI50	CMI90	R	Rango	CMI50	CMI90	R				
Amox/Clav	0,5-512	8	16	381(7,5%)	330(6,5%)	711(14%)	1-512	472(47,1%)	372(37,1%)	844(84,2%)	32,78(27,17-39,54)	<0,0001
Pip/Taz	0,5-512	8	16	370(7,3%)	25(0,5%)	395(7,8%)	1-512	461(46%)	42(4,2%)	503(50,2%)	11,94(10,17-14,03)	<0,0001
Imipenem	0,12-16	<= 1	<= 1	5(0,1%)	178(3,5%)	183(3,6%)	0,12-64	72(7,2%)	61(6,1%)	133(13,3%)	4,091(3,235-3,173)	<0,0001
Ciprofloxacina	0,06-64	0,5	2	431(8,5%)	107(2,1%)	538(10,6%)	0,06-64	734(73,2%)	81(8,1%)	815(81,3%)	36,75(30,62-44,10)	<0,0001
Tobramicina	0,25-64	2	4	173(3,4%)	61(1,2%)	234(4,6%)	0,5-32	715(71,4%)	27(2,7%)	742(74,1%)	59,03(48,68-71,58)	<0,0001
Gentamicina	0,25-128	2	2	178(3,5%)	56(1,1%)	234(4,6%)	0,5-128	471(47%)	29(2,9%)	500(49,9%)	20,60(17,20-24,68)	<0,0001
Amikacina	0,25-128	8	8	5(0,1%)	20(0,4%)	25(0,5%)	0,5-128	40(4%)	67(6,7%)	107(10,7%)	26,19(16,84-40,74)	<0,0001
Cotrimoxazol	0,25->4	2	4	690(13,6%)	0(0%)	690(13,6%)	0,25->4	771(76,9%)	0(0%)	771(76,9%)	21,21(17,94-25,07)	<0,0001

La tabla 1 solo incluye los aislamientos recogidos en los 38 centros que participaron durante el periodo de estudio completo. Los criterios de interpretación utilizados han sido los del CLSI.

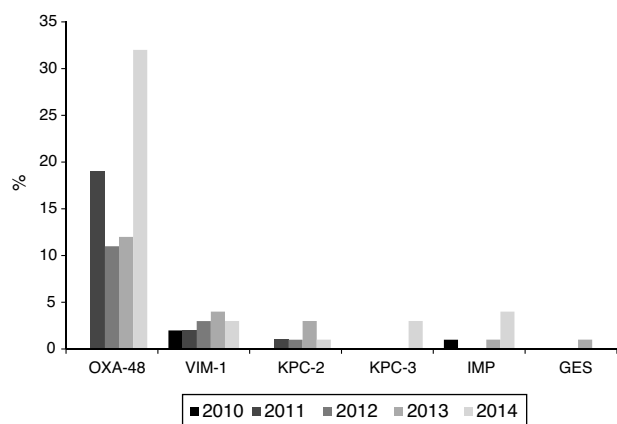


Figura 3. Evolución anual de la producción de carbapenemasas en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de hemocultivos según datos de la red EARS-Net en España (2010-2014).

aislados) para imipenem ($\times 12,8$ veces; χ^2 de la tendencia: 20,3; $p < 0,0001$), ya que el 90,7% de los aislados con sensibilidad reducida a imipenem también lo fueron a cefalosporinas de 3.^a generación. El impacto del incremento de la resistencia a imipenem sobre la resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación, se muestra en la figura 1 (en negro en el primer grupo de columnas). Aunque todavía minoritario, dicho impacto es sobre todo notable entre 2012 y 2014 (fig. 1).

Producción de carbapenemasas

Los 121 aislamientos detectados a lo largo del periodo de estudio, con sensibilidad reducida a imipenem según puntos de corte de CLSI, procedieron de 28 (68,3%) de los 42 hospitales participantes. De ellos 104 (86%) fueron productoras de carbapenemasas: 74 OXA-48, 14 VIM, 9 KPC (6 KPC-2 y 3 KPC-3), 6 IMP y 1 GES. Sin embargo, aplicando los puntos de corte de EUCAST para imipenem, solo 73 de los 121 aislados (60,3%) se habrían categorizado como con sensibilidad reducida, 40 (54,8%) con sensibilidad intermedia (CMI = 4-8 mg/l) y 33 (45,2%) resistentes (CMI >8 mg/l).

La evolución anual de los aislados no sensibles a imipenem según criterios del CLSI fue la siguiente: 3 aislados en 2010 (2 VIM-1 y 1 IMP) procedentes de 3 hospitales; 22 en 2011 (19 OXA-48, 2 VIM-1 y 1 KPC-2) procedentes de 8 hospitales; 22 en 2012 (11 OXA-48, 3 VIM-1 y 1 KPC-2 y 7 aislados no sensibles, no productoras de carbapenemasas) procedentes de 9 hospitales; 25 en 2013 (12 OXA-48, 4 VIM, 3 KPC-2, 1 IMP y 1 GES y 4 aislados no sensibles, no productoras de carbapenemasas) procedentes de 11 hospitales y 49 en 2014 (32 OXA-48, 3 VIM-1, 4 IMP, 3 KPC-3 y 1 KPC-2 y 6 aislados no sensibles, no productoras de carbapenemasas) procedentes de 18 hospitales.

Se detectaron brotes o endemias producidas por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 en 10 hospitales diferentes; siendo estos los responsables de 34 de los aislados, mientras que los 40 restantes se debieron a casos esporádicos. Los aislados productores de VIM-1 se aislaron en 9 hospitales, los de KPC-2 en 3, los de IMP en 3 y por último, los de KPC-3 y GES, en un hospital cada una (fig. 3).

Los aislados con sensibilidad reducida a imipenem presentaron además una alta prevalencia de resistencia a cefotaxima (90,7%), ciprofloxacina (82,5%), gentamicina (50,8%), tobramicina (75,7%) y amikacina (12,7%).

Discusión

El aumento de la resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación en *K. pneumoniae* aisladas de hemocultivo en Europa es un hecho

bastante generalizado en los últimos años, según datos de EARS-Net (<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance/pages/index.aspx>); en 2014, 17 (58,6%) de los 29 países que reportaron información a EARS-Net tuvieron cifras de resistencia iguales o superiores al 20%. No obstante los porcentajes varían ampliamente desde los países nórdicos y centroeuropeos, con niveles bajos de resistencia, tales como Suecia (4,5% en 2014) y Holanda (5,5% en 2014), a otros con niveles intermedios tales como Reino Unido (9,3% en 2014) y Alemania (12,7% en 2014). Otros países del sur de Europa presentan cifras muy superiores tales como Francia (30,7% en 2014), Italia (56,5% en 2014) y Grecia (72,5% en 2014). Como hemos visto en España el porcentaje fue del 19% en 2014 similar al de Bélgica que fue del 19,2%, sumando cepas intermedias y resistentes (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>, último acceso 11/1/2016).

En el informe de EARS-Net de 2014, 15 de 20 países europeos reportaron en EARS-Net que la producción de ESBLs fue el principal mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación en *K. pneumoniae* con porcentajes entre el 85% y el 100% de los aislados⁵. El incremento de la producción de ESBLs en *K. pneumoniae* se debe fundamentalmente a las familias CTX-M y SHV y en menor medida a la producción de las β -lactamasas AmpC-plasmídicas, principalmente de las familias CIT y DHA, tanto en Europa, incluyendo España^{9,11-15}, como en otros países¹⁶⁻¹⁸. En Francia, en un estudio recopilatorio de cepas de *Escherichia coli* y *K. pneumoniae* recogidas entre 2009 y 2013, el 20% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron productores de BLEE¹⁵. En Canadá, el ascenso también ha sido evidente y se ha pasado de un 1,5% de *K. pneumoniae* productoras de BLEE en 2007 a un 4% en 2011¹⁶.

En Corea entre 2005 y 2008 se informó de un 26,2% (294/1.121) de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3.^a generación por producción de BLEE; el tipo más prevalente fue SHV (73,2%), concretamente SHV-12 seguida de CTX-M (93,5%), sobre todo CTX-M-14-like y CTX-M-15-like, en ese orden¹⁷. En Irán, la prevalencia de BLEE y AmpC era del 28% para ambas, y la prevalencia del gen *bla*_{CTX-M} del 13,3% para cepas estudiadas de 2007 y 2008¹⁸.

En general, según datos de EARS-Net, el aumento de las resistencias a cefalosporinas de 3.^a generación se relaciona con aumentos de la resistencia asociada a fluoroquinolonas y aminoglucósidos. En 2014, 13 (44,8%) de 29 países europeos tuvieron porcentajes de resistencia combinada a cefalosporina de 3.^a generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos iguales o superiores al 20%. Algunos de los países con porcentajes más elevados fueron Francia (23,8% en 2014), Italia (44,4% en 2014) y Grecia (56,8% en 2014). En el caso de España, como hemos visto dicho porcentaje fue del 9,7% en 2014, algo superior al de Bélgica que fue del 7,9% en 2014.

Es importante también resaltar la rápida progresión de la resistencia a cefalosporinas de 3.^a generación en periodos de tiempo bastante breves, así ha ocurrido por ejemplo en Francia (19,2% en 2010 y 30,7% en 2014) e Italia (47,2% en 2010 y 57,9% en 2014); sin embargo en otros países los porcentajes de resistencia son mucho más estables e incluso con tendencias negativas como por ejemplo Holanda (7,2% en 2010 y 5,9% en 2014), Alemania (13,4% en 2010 y 13,3% en 2014), Suecia (3,1% en 2010 y 5,8% en 2014) y Reino Unido (11,2% en 2010 y 10,2% en 2014). (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>, último acceso 11/1/2016). Como hemos visto, en España la progresión de la resistencia también ha sido rápida, más del doble en cinco años, desde el 9,4% en 2010 al 19% en 2014.

Se ha descrito la coselección de los mecanismos de resistencia favorecida por la transmisión conjunta tanto vertical como horizontal de esos mecanismos¹⁹⁻²³. Se trata de un problema de alcance mundial y el pasado mes de noviembre, el CDC ha publicado una guía de actuación ante infecciones por Enterobacterias con

resistencia múltiple a los antibióticos usados habitualmente en el tratamiento. <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.

Respecto a la resistencia a imipenem, según EARS-Net, 3 de 28 países europeos tuvieron porcentajes de resistencia superiores al 30% en 2014 (Rumanía 34,5%, Italia 36,2% y Grecia 62,7%). Sin embargo, en la mayoría de los países europeos los porcentajes de resistencia son todavía <5%. Recientemente se ha descrito la dispersión de aislados de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, entre otras Enterobacterias, en España en al menos el 68% de las provincias, con posibilidad de dispersión interregional¹⁰. El hallazgo sugiere un incremento inminente en los años venideros. En este estudio multicéntrico publicado en 2015, únicamente el 9,3% de 379 cepas de Enterobacterias (74,4% *K. pneumoniae*) productoras de carbapenemasas se aislaron de hemocultivo¹⁰. Sin embargo, aunque la prevalencia de aislados de sangre es aún baja en España (3,46% en 2014 según este estudio), ha progresado rápidamente desde el 0,27% de 2010, multiplicándose por 12,8.

En este trabajo, se observó que los puntos de corte clínicos para imipenem de EUCAST presentaron una menor sensibilidad para la detección de producción de carbapenemasa que los del CLSI. Sin embargo, EUCAST recomienda también el estudio de la sensibilidad a meropenem, datos de los que no se disponían en este estudio, así como la aplicación de los puntos de corte epidemiológicos²⁴.

Como posible limitación de los resultados, la red EARS-Net del ECDC, en cuanto a carbapenémicos se refiere, solo vigiló la sensibilidad a imipenem durante el periodo de estudio; asimismo la red utiliza datos de sensibilidad generados por los laboratorios clínicos basados en los métodos propios de cada laboratorio, habitualmente utilizados para el tratamiento de los pacientes. EARS-Net tampoco recoge información sobre tipado molecular; sin embargo existe un Laboratorio Nacional de Referencia en el Centro Nacional de Microbiología, del Instituto de Salud Carlos III, que sí realiza este tipo de determinaciones a disposición del Sistema Nacional de Salud.

El aumento de la resistencia a las cefalosporinas de 3.^a generación y a los carbapenémicos (debidos fundamentalmente a la producción de las carbapenemasas) constituyen dos de los hallazgos más importantes de este estudio, con importantes repercusiones clínicas, epidemiológicas y de salud pública.

Financiación

Los autores no han recibido ninguna financiación para la realización del trabajo

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); RD 12/0015, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad. Convenio de colaboración con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Referencia: MEG 1281/14). Red Española de Investigación en Enfermedades Infecciosas (REIPI)

Anexo. EARS-Net España

Alejandro González Praetorius (H.G.U. de Guadalajara), María Teresa Cabezas (H. de Poniente, El Ejido, Almería), Isabel Paz Vidal (Comp. Hopit. de Ourense), Gloria Royo (H.G.U. de Elche, Alicante), Beatriz Orden (H. Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda,

Majadahonda, Madrid), Isabel Wilhelmi (H. Severo Ochoa, Leganés, Madrid), Pilar Berdonces (H. Galdakao, Bizkaia), M. Ángeles Mantecón (H. General Yagüe, Burgos), Jesús Viñuelas y Rosario Sánchez-Benito (H. San Pedro de Alcántara, Cáceres), Carmen Amores (H. San Agustín, Linares, Jaén), Francisco José Vasallo (H. Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra), Carmen Raya (H. del Bierzo, Ponferrada, León), María Fe Brezmes (H. Virgen de la Concha, Zamora), Elena Loza (H. Ramón y Cajal, Madrid), M. José González (H. Infantil del Niño Jesús, Madrid), Victoria Pulián y Marta García-Campello (Complejo Hospitalario de Pontevedra), Eugenio Garduño (H. Infanta Cristina, Badajoz), Ángel Campos (H. de Soria), Ana M. Fleites (H.C. Asturias, Oviedo), Mar Olga Pérez-Moreno y M. José Centelles Serrano (H. Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona), María Dolores Pérez-Ramírez (H.U. Virgen de la Nieves, Granada), Susana Sabater (H.G. de Castellón), Dionisia Fontanals (Corporación Sanitaria Parc Taulí, Barcelona), Natalia Montiel (H. Costa del Sol, Marbella, Málaga), M. Victoria García-López (H. Virgen de la Victoria, Málaga), Juan Carlos Alados y Francisco José Ramírez (H. de Jerez, Cádiz), Carolina Freyre (H. Puerto Real, Cádiz), Ana Isabel Aller (H. Valme, Sevilla), Inocente Cuesta y Carolina Roldán (H. Ciudad de Jaén), Nieves Gonzalo (H. Vega Baja, Orihuela, Alicante), M. Cruz Villuendas (H. Miguel Servet, Zaragoza), Elena Escribano (Complejo Hospitalario de Albacete), Alberto Delgado-Iribarren (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid), Alberto Yagüe (H. La Plana, Villareal, Castellón), Jorge Calvo (H. Marqués de Valdecilla, Santander), Carmen Aspiroz (H. Royo Villanova, Zaragoza), María Antonia Miguel (H.U. Canarias), José Antonio Lepe (H. G. U. Virgen del Rocío, Sevilla), Antonio Oliver (H. Universitario Son Espases, Palma de Mallorca), Manuel Antonio Rodríguez-Iglesias (H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz), Xabier Beristain (Comp. Hosp. de Navarra. Pamplona, Navarra), Isabel Fernández-Natal (Comp. Asist. Universitario de León-SACYL).

Bibliografía

1. The Bacterial challenge: Time to react (ECDC). EMEA doc. ref. EMEA/576176/2009. Stockholm, September 2009. ISBN 978-92-9193-193-4.
2. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance (WHO). WHO doc.Ref Genève, April 2014. ISBN: 978 92 4 156474 8.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20. Article 4. 12 November 2015.
4. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial Outbreak of VIM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates of Multilocus Sequence Type 15: Molecular Basis, Clinical Risk Factors, and Outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:420–7.
5. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Stockholm, 16 November 2015 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tomtebodavägen 11a, SE-171 65 Solna, Sweden [consultado 13 Jul 2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400.
6. WHONET Software Inc., Supporting global surveillance of infectious diseases. 1985-2015. WHO Collaborating Centres for Surveillance of Infectious Diseases. 75 Francis St. Boston MA. 02115 [consultado 13 Jul 2016]. Disponible en: <http://whonet.org>. (www.whonet.org/software.html).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 24th informational supplement, M100-S24, vol. 34, n.º. 1. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2015. Clinical breakpoints [consultado 13 Jul 2016]. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
9. 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.
10. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al., GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. Prospective Multicenter Study of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae from 83 Hospitals in Spain Reveals High In Vitro Susceptibility to Colistin and Meropenem. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:3406–12.
11. Oteo J, Cuevas O, López-Rodríguez I, Banderas-Flrido A, Vindel A, Pérez-Vázquez M, et al. Emergence of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*

- of multilocus sequence types 1, 11, 14, 17, 20, 35 and 36 as pathogens and colonizers in newborns and adults. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:524–8.
12. Coque TM, Baquero F, Canton R. «Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe». *Euro surveill.* 2008;13.
 13. Oteo J, Garduño E, Bautista V, Cuevas O, Campos J. Spanish members of European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Spain: analyses of 718 invasive isolates from 35 hospitals and report of one outbreak caused by an SHV-12-producing strain. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:222–4.
 14. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol.* 2013;32:261–2.
 15. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P. National Early Warning; Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections in France, 2009 to 2015. *Euro Surveill.* 2013;20.
 16. Denisuk AJ, Lagacé-Wiens PR, Pitout JD, Mulvey MR, Simner PJ, Taylor F, et al. Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-, AmpC β -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007–11. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68 Suppl 1:57–65.
 17. Li XM, Jang SJ, Bae IK, Park G, Kim YS, Shin JH, et al. Frequency of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and AmpC β -lactamase genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* over a three-year period in a University Hospital in Korea. *Korean J Lab Med.* 2010;30:616–23.
 18. Mansouri S, Neyestanaki DK, Shokoohi M, Halimi S, Beigverdi R, Rezagholezadeh F, et al. Characterization of AmpC, CTX-M and MBLs Types of β -lactamases in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Producing Extended Spectrum β -lactamases in Kerman, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7:8756–63.
 19. Hirsch EB, Tam VH. «Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection». *J Antimicrob Chemother.* 2016;12:1119–25.
 20. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. CTX-M Expression and Selection of Ertapenem Resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:832–4.
 21. Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson DI. Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio.* 2014;5:1918–27.
 22. Vien LTM, Minh NNQ, Thuong TC, Khuong HD, Nga TVT, Thompson C., et al. The co-selection of fluoroquinolone resistance genes in the gut flora of vietnamese children. *Plos one.* 2012;7, 42919:26.
 23. Jiang Y, Yu D, Wei Z, Shen P, Zhou Z, Yu Y. Complete Nucleotide Sequence of *Klebsiella pneumoniae* Multidrug Resistance Plasmid pKP048, Carrying blaKPC-2, blaDHA-1, qnrB4, and arma. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3967–9.
 24. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance [consultado 13 Jul 2016]. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms.v1.0_20131211.pdf. Version 1.0, December 2013.