



UNIVERSITAT D'ALACANT

Facultat de Ciències
Facultad de Ciencias

FACULTAD DE CIENCIAS
GRADO EN BIOLOGÍA
TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO 2015-2016

TÍTULO:

KLEBSIELLA PNEUMONIAE MULTIRRESISTENTE : UN
PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA. ESTUDIO DE SU
PRESENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
DE ALICANTE

AUTORA:

AMANDA CABEZAS GALÁN

RESUMEN

Enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *E.coli*, junto con otros microorganismos no fermentadores como *P. aeruginosa* o *A. baumannii* son de gran importancia a nivel clínico, debido a la reciente aparición de cepas productoras de BLEE y carbapenemasas.

Klebsiella es una bacteria Gram negativa capaz de provocar infecciones en el ser humano, de echo aparece en pacientes que estén en estado de cuidados intensivos con mayor frecuencia que en pacientes sanos.

La producción de BLEE por parte de muchas cepas de *Klebsiella* ha provocado que éstas sean mucho más resistentes a gran cantidad de antibióticos y sean más difíciles de eliminar en el paciente.

Klebsiella pneumoniae tiene mecanismos de resistencia naturales y resistencias adquiridas, éstas últimas dependen de la cepa de *Klebsiella*. Un ejemplo de resistencia adquirida es la producción de BLEE que se encargan de romper el anillo betalactámico de gran cantidad de antibióticos inactivándolos, como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*; BLEE; antibióticos; resistencias adquiridas; carbapenemasas.

ABSTRACT

Enterobacteria like *Klebsiella pneumoniae* and *E.coli*, with other microorganisms nonfermenters like *P. aeruginosa* o *A. baumannii* are very important clinically because of the recent emergence of ESBL-producing strains and carbapenemase production.

Klebsiella is a Gram negative bacterium capable of causing infections in humans, in fact it appears in patients who are receiving intensive care more frequently than in healthy patients.

ESBL production by many strains of *Klebsiella*, has caused that they are much more resistant to a lot of antibiotics and therefore more difficult to remove in the patient.

Klebsiella pneumoniae has natural resistance mechanisms such and also acquired resistance, the latter depend on the strain of *Klebsiella*. An example of acquired resistance is the production of ESBL who is responsible for breaking the betalactam

ring of inactivating many antibiotics, such as penicillins, cephalosporins and monobactams.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; ESBL; antibiotics; acquired resistance; carbapenemase.

ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>6</u>
Generalidades.....	6
Tipos de resistencia bacteriana.....	6
Mecanismos de la resistencia adquirida.....	8
Importancia de las carbapenemasas, BLEE y colistina.....	8
<u>ANTECEDENTES.....</u>	<u>11</u>
<u>OBJETIVO.....</u>	<u>13</u>
<u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</u>	<u>24</u>
<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>34</u>
DEDUCTIONS.....	34
<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>36</u>

INTRODUCCIÓN

Generalidades

Klebsiella pneumoniae es un bacilo Gram negativo de la familia de enterobacterias que habita en el intestino del hombre como parte de su microbiota. Dentro del género bacteriano *Klebsiella* es una especie de gran relevancia clínica. Es un agente causal frecuente de infecciones del tracto urinario, así como neumonías, sepsis etc.

K.pneumoniae produce infecciones de todo tipo en personas sanas y actúa además como oportunista en pacientes críticos. Coloniza habitualmente pacientes crónicos o graves en unidades de cuidados intensivos o similar. Se ha visto una mayor susceptibilidad en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), neonatos y pacientes alcohólicos, con diabetes mellitus o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Un mecanismo de resistencia empleado por estas bacterias es la capacidad de producir enzimas que degradan los antibióticos, como la producción de las betalactamasas, que inactivan a los betalactámicos, una de las familias de antimicrobianos más utilizadas en clínica. Una característica de estas enzimas es que cada día se describen nuevas variedades, que aumentan su espectro de acción, anulando incluso los antimicrobianos de reciente aparición. Otro hecho que agrava el problema es que los genes que codifican estas betalactamasas pueden encontrarse en elementos genéticos móviles, como transposones y plásmidos conjugativos, lo cual aumenta la posibilidad de diseminación de estos genes en la población bacteriana en el ambiente hospitalario y consecuentemente la posibilidad de brotes por bacterias resistentes.

Tipos de resistencia bacteriana

Cada antibiótico se caracteriza por un espectro natural de actividad antibacteriana. Este espectro comprende las especies bacterianas que, en su estado natural, sufren una inhibición por determinadas concentraciones de antibiótico. Esas bacterias se dice que son naturalmente sensibles a dicho antibiótico. Las especies bacterianas que no se encuentran incluídas dentro de dicho espectro son naturalmente resistentes.

El antibiótico no crea resistencia, sino que selecciona bacterias resistentes eliminando las sensibles. Es lo que se conoce con el nombre de presión de selección. El aumento de la frecuencia de las cepas resistentes va unido casi siempre al uso intensivo

del antibiótico en cuestión.

La multirresistencia no es única y exclusiva de *Klebsiella pneumoniae*. Hay muchas otras bacterias que son cada vez más resistentes a antibióticos. Algunos ejemplos son SAMR, que es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* spp resistente a vancomicina (ERV) como por ejemplo *Enterococcus faecium*. Estas dos últimas son Gram positivas, por tanto la multirresistencia no es algo únicamente presente en Gram negativas, que son de las que estábamos hablando hasta ahora.

También pueden ser multirresistentes enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y bacilos Gram negativos (BGN) no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos.

Por ejemplo los enterococos se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos (β -lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol) y por su capacidad para adquirir nuevas resistencias. Estos antibióticos, como los glucopéptidos, frente a estos microorganismos no tienen capacidad bactericida, por lo que en caso de infecciones graves es necesaria una asociación sinérgica de antibióticos.

Con esto concluimos que la multirresistencia es un factor que afecta a casi todos los grupos bacteriológicos, y no solo a unos pocos.

La **resistencia natural** es una característica que es igual en todas las cepas de una misma especie bacteriana. Ésta ayuda a prever porque se inactivan determinadas moléculas al exponerse a un microorganismo.

Puede además constituir una ayuda para la identificación, puesto que ciertas especies se caracterizan por sus resistencias naturales. Por ejemplo, *Proteus mirabilis* presenta una resistencia natural a tetraciclinas y a la colistina.

La **resistencia adquirida** es propia de ciertas cepas. Dentro de una especie bacteriana naturalmente sensible una mutación provoca la aparición de genes de resistencia. Estas resistencias evolucionan, no como las naturales, y su frecuencia dependerá de la utilización de antibióticos. En el caso de muchas especies bacterianas el espectro natural de actividad no es suficiente para la elección de un tratamiento antibiótico. Por ello es necesario un antibiograma.

Una **resistencia cruzada** es cuando se debe a un mismo mecanismo de resistencia. Generalmente afecta a varios antibióticos dentro de una misma familia. Solo en ciertos casos, puede afectar a antibióticos de familias diferentes.

Un **resistencia asociada** es cuando afecta a varios antibióticos de familias diferentes. En general, se debe a la asociación de varios mecanismos de resistencia.

Mecanismos de la resistencia adquirida

El **mecanismo genético** de adquisición de una resistencia puede ser:

- La mutación de un gen implicado en el modo de acción de un antibiótico que afecta sobre todo a ciertos antibióticos como quinolonas, rifampicina, ácido fusídico, fosfomicina, y a veces cefalosporinas.

- La adquisición de genes de resistencia transferidos a partir de una cepa que pertenece o a la misma especie o a una diferente. Hay ciertos antibióticos afectados por este mecanismo como los β -lactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol o sulfamidas (Ejemplo: Resistencia a la ampicilina *E. coli* y del *Proteus mirabilis*).

El **mecanismo bioquímico** de la resistencia puede ser:

- Una producción, por parte de la bacteria, de enzimas que inactivan el antibiótico. Ejemplo: β lactamasa de amplio espectro (BLEE) de las enterobacterias.

- Una modificación del blanco del antibiótico. Ejemplo: Modificación de las Proteínas de Enlace con la Penicilina (PBP) de los estafilococos resistentes a la oxacilina.

- Una impermeabilidad de la pared bacteriana por modificación o por disminución cuantitativa de las porinas.

- Un mecanismo de efusión: expulsión de la molécula por un transporte activo.

Importancia de las carbapenemasas, BLEE y colistina.

- Carbapenemasas ¿Qué son?

Son enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) que son utilizados en el tratamiento frente a bacilos Gram negativos multirresistentes.

Las bacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son bacterias que tienen la capacidad de destruir muchos tipos de antibióticos, haciendo que la bacteria tenga

mayor resistencia.

-Clase A : Las KPC son serin β lactamasas que comparten estructura funcional con TEM, SHV y CTX-M . Lo que permite que se hidrolice el antibiótico es el sitio activo de la enzima. Las KPC hidrolizan penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas y aztreonam.

Algunas son un poco susceptibles a inhibidores asociados a penicilina como el ácido clavulánico (parcialmente) o con tazobactam.

La mayoría de las KPC no se ven afectadas por fármacos, esto deriva en una gran resistencia a muchos β lactámicos.

- Clase B: Metallo β lactamasas (M β LS): Éstas poseen un catión de zinc en el sitio activo del enzima necesario para la hidrólisis del anillo β lactámico. Los subtipos de M β LS son VIM, IMP y NDM. Éstas son capaces de hidrolizar todos los anillos β lactámicos a excepción de monobactámicos (son un grupo de medicamentos clasificados dentro de los antibiótico betalactámico) como el aztreonam. Y no se inhiben por ácido clavulánico, sulbactan o tazobactam.

- Clase D: OXA 48 : Las moléculas de OXA- 48 hidrolizan muy eficientemente las penicilinas y cefalosporinas tanto de primera como de segunda generación (la generación indica una mayor resistencia a penicilina y cefalosporina. Las de primera generación fueron las primeras que se emplearon, las de segunda generación tienen más potencia frente a Gram negativas que las de primera. Y las de tercera más que las de segunda). Sin embargo son inactivas frente a cefalosporinas de 3^a y 4^a generación. Pocas veces son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactan o tazobactam. Se transmiten también a través de plásmidos.

- BLEE

La aparición de bacterias productoras de BLEE, tiene gran importancia a nivel clínico y terapéutico, debido tanto a su amplio espectro de actividad frente a los betalactámicos, como porque la mayoría de los aislamientos tienen codificada esta resistencia en plásmidos que pueden ser transmitidos a otros microorganismos. Por tanto el aislamiento de cepas productoras de BLEE limita las opciones terapéuticas.

El espectro de actividad de las BLEE incluye casi todas las penicilinas, cefalosporinas (excepto cefamicinas) y monobactámicos, además estas enzimas son inhibidas por el ácido clavulánico. El número de variantes de BLEE ha ido en constante aumento desde su descubrimiento.

Actualmente se conocen más de 200 enzimas bajo la denominación BLEE, aisladas de diferentes especies de enterobacterias y de *P. aeruginosa*.

Los cuatro tipos de enzimas BLEE más destacados: TEM, SHV, CTX-M y OXA.

a) TEM: La enzima TEM-3 fue la primera BLEE tipo TEM descrita. La mayoría de betalactamasas tipo TEM han sido descritas en *K. pneumoniae* y *E. coli*, aunque también se han observado en otras enterobacterias .

Como BLEE derivadas de TEM se han descrito desde la TEM-3 a la TEM-29 (siendo la TEM 24 la más frecuente en España), dentro de muchas de ellas hay enzimas que hidrolizan la cefotaxima y ceftazidima (por ejemplo las TEM-4), otras hidrolizan ceftazidima (por ejemplo la TEM-5); otras cefotaxima (por ejemplo TEM-3) y otras preferentemente el aztreonam como la TEM-22.

b) SHV: A diferencia de las TEM, hay pocos derivados de SHV. De la misma manera que en el caso anterior, hay enzimas tipo SHV que tienen actividad hidrolítica preferente por cefotaxima y ceftazidima (SHV-2, SHV-12) y otras que muestran preferencia por la ceftazidima (SHV-4, SHV-6). La mayoría de BLEE tipo SHV se han encontrado en cepas de *K. pneumoniae*, aunque estas enzimas también se han descrito en *C. koseri*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. La enzima SHV-12 se ha descrito en todo el mundo y se ha encontrado en cepas aisladas de animales y humanos.

c) CTX-M: Han sido descritas principalmente en *E. coli*, aunque se han encontrado en otras enterobacterias.

d) OXA: Las betalactamasas tipo OXA se caracterizan por tener una elevada afinidad por la oxacilina y la cloxacilina y por ser poco inhibidas por el ácido clavulánico. Estas son predominantes en *P. aeruginosa*. Hidroliza preferentemente la cefotaxima y con una menor afinidad el aztreonam, además son poco inactivadas por el ácido clavulánico.

- Colistina

Es un polipéptido activo frente a diversas bacterias aeróbicas Gram negativas, es un agente que altera la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y produce de este modo la muerte celular.

La colistina es una de las últimas armas para combatir bacterias multirresistentes.

Se vio en 2015 que la incorporación de un gen llamado MDR1 provoca una multirresistencia por parte de las bacterias y puede ser el implicado en la resistencia de

K. pneumoniae hacia la colistina.

ANTECEDENTES

Recientemente se ha visto un aumento de multirresistencia en bacterias aisladas en hospitales y pacientes asociados a cuidados de salud a nivel mundial. Estas bacterias son cada vez más resistentes a antibióticos de todo tipo. Algunos ejemplos de ellas son *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* o *E.faecium* resistente a glicopéptidos. Muchas veces esta multirresistencia se asocia a la producción de betalactamasas o carbapenemasas.

En 2004 se realizó un estudio multicéntrico (Diestra *et al.*, 2008) para ver la caracterización y epidemiología de BLEE en *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Para ello se recogieron en 11 hospitales españoles muestras de *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* con sospecha de ser portadoras de BLEE. Esas BLEE se caracterizaron con isoelectroenfoque, PCR y secuenciación.

Como resultado se obtuvieron 124 aislamientos. Entre ellos en las 92 cepas de *E.coli*, mostraron una gran diversidad en cuanto a la caracterización de BLEE, viéndose CTX-M 14 (45,7%), CTX-M 9 (20,6%) y SHV-12 (21,7%). En las 32 cepas de *Klebsiella pneumoniae* se vió una menor diversidad siendo la más abundante CTX-M.

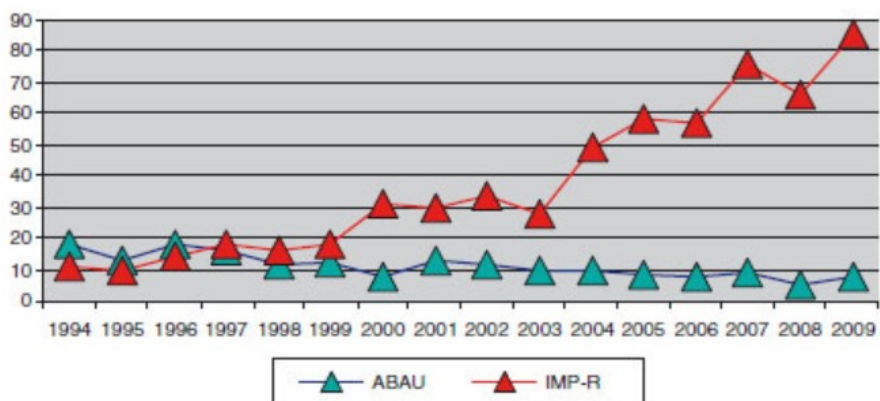
Lo que se concluyó fue que las cepas de *E.coli* así como las de *Klebsiella pneumoniae* presentaron una mayor diversidad de BLEE que en estudios realizados con anterioridad.

Además se ha visto que no solo *E.coli* y *Klebsiella* son multirresistentes. Por ejemplo, SAMR es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, éste ya no es un Gram negativo sino positivo. Si vemos datos extraídos del HGUA observamos que también aumenta el número de cepas de *Staphylococcus* resistente.

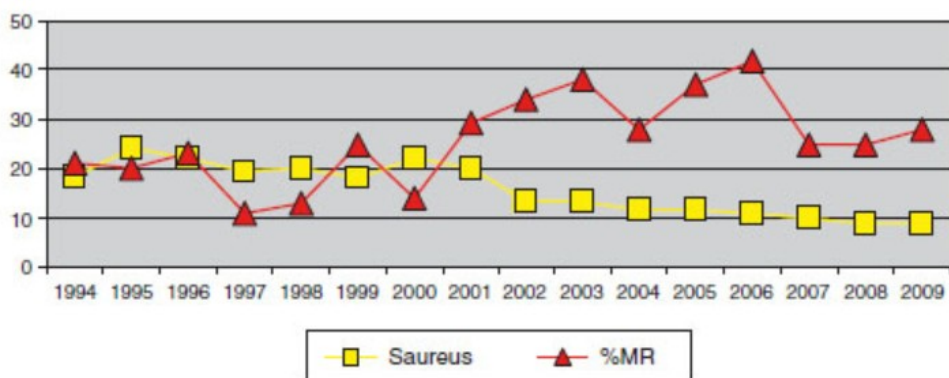
Desde el año 2010, se están detectando estafilococos coagulasa negativo resistentes a linezolid (SCNRL).

En 2012 se vio también que *S. epidermidis* (otro gram positivo) tenía resistencia a penicilina en el 96% y a meticilina en el 76%.

Otro estudio multicéntrico realizado en España nos muestra también datos muy significativos en las dos últimas décadas (López-Pueyo *et al.*, 2011).

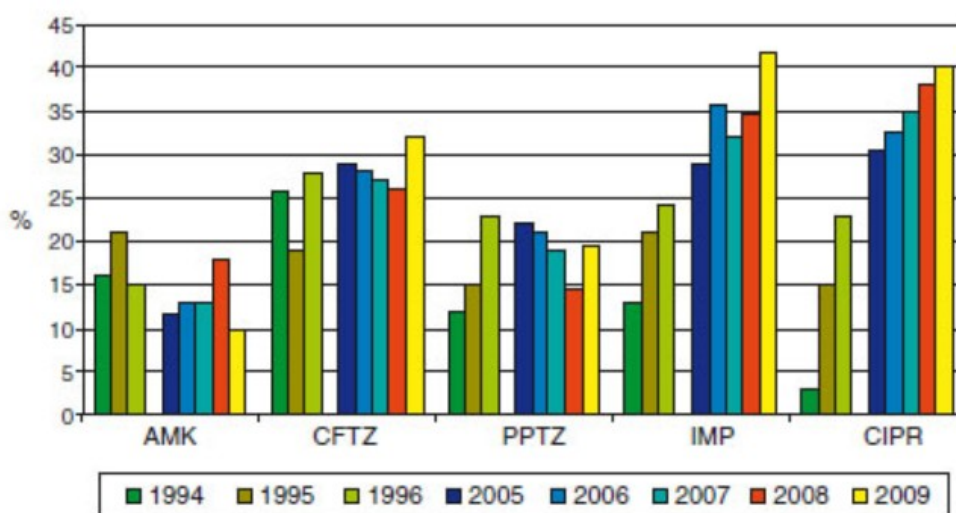


En esta gráfica podemos ver que *A.baumannii* aislada desde 1994 hasta la actualidad aumenta la producción de carbapenemasas, ya que, muestra una elevada resistencia a imipenem con el paso del tiempo.



Con *Staphylococcus aureus* podemos ver también el aumento de resistencia con el paso del tiempo.

Ambas gráficas muestran datos intraUCI.



En esta gráfica se ve la adquisición de genes de resistencia por parte de *Pseudomonas* desde 1994 a 2009 y se ve un claro aumento en general, sobre todo hacia el ciprofloxacino y hacia el imipenem.

OBJETIVO

Analizar la estadística de la Sección de Microbiología del Hospital Universitario de Alicante durante los últimos 5 años acerca de la presencia de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente así como los diferentes tipos de cepas en función de la producción de BLEE y carbapenemasas.

Queremos saber la producción de BLEE y carbapenemasas porque los antibióticos de amplio espectro son los más utilizados ante infecciones graves (neumonías, sepsis, meningitis, infecciones abdominales o a nivel de tubo digestivo, ginecológicas, etc). Con la producción de BLEE y carbapenemasas se puede dar un fracaso terapéutico sin resultados microbiológicos lo que puede ser muy peligroso. Además si aumentase mucho la prevalencia de cepas multirresistentes, el arsenal terapéutico disminuye, y más teniendo en cuenta que casi siempre van asociadas (BLEE y carbapenemasas) a multirresistencia en otras familias de antibióticos tal como quinolonas o cotrimoxazol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante el uso del sistema de gestión de la Sección de Microbiología del Hospital General de Alicante y la colaboración con el servicio de medicina preventiva realizaré un estudio bibliográfico sobre la evolución de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente en estos últimos 5 años. Estos son datos que se presentan a la comisión de infecciones.

El Informe Anual de Agentes Etiológicos es el documento a partir del cual extraeré la información necesaria para llevar a cabo la recopilación de datos. Éste consiste en el estudio de la frecuencia y el patrón de resistencias de los diferentes microorganismos resultantes de los estudios microbiológicos del Hospital General Universitario de Alicante, siguiendo así su evolución a lo largo de los años.

Por tanto se trata de un estudio etiológico de infecciones comunitarias y nosocomiales presentes en el área de microbiología, lo que conlleva a una información clínica más exacta así como utilización tanto empírica como dirigida de antimicrobianos que mejoren el tratamiento de cepas multirresistentes.

Este informe se divide en dos partes : una de ellas obtiene datos sobre la frecuencia de aislamiento de microorganismos mientras que la otra obtiene datos de resistencias.

Los informes de Frecuencia de Aislamientos han sido elaborados con los resultados microbiológicos de los cultivos de los diferentes productos patológicos remitidos a esta sección en el período comprendido entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2010 , 2011 y 2012. En cuanto a la frecuencia, se estudia la frecuencia relativa y absoluta de aislamiento de gérmenes, según muestras y servicios de pacientes críticos empleando la estadística de la sección de microbiología.

En cuanto a la resistencia se estudia la sensibilidad a antimicrobianos de los distintos microorganismos aislados mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria por microdilución y difusión cuantitativa.

Los criterios de sensibilidad utilizados han sido adoptados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Para la obtención de muestras de *Klebsiella pneumoniae* KPC y *E.coli* OXA 48 en el HGUA se han empleado placas cromogénicas. Una de las empleadas es el chromID CARBA SMART agar, en esta placa se tiñen de color rosáceo las colonias que son KPC y de color azul las que son OXA 48.

Para la detección de betalactamasas también se ha empleado el medio chrom ID ESBL. En este medio aparecen de color rosa las colonias de *E.coli* productoras de β -glucuronidasa. De coloración verde o azul las colonias de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* productoras de β -glucosidasa. Y de color pardo o marrón las cepas *Proteeae* productoras de deaminasas.

Además en este último año se ha empezado a emplear la PCR para la detección de carbapenemasas de la clase B (VIM, NMD y IMP), así como KPC y OXA 48 como técnica de comprobación.

En cuanto a los años 2013, 2014 y 2015 no se emplean los mismos programas informáticos, ni el informe Anual de Agentes Etiológicos para la obtención de datos.

Por tanto voy a realizar una comparación de datos por separado en dos bloques. En el primero compararé los datos obtenidos del 2010 al 2012 y en el segundo los datos obtenidos de 2013 a 2015.

Datos obtenidos en 2010

Microorganismo	Nº de aislados/ind	% microorganismos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1181	5,6

Tabla 1: Aislamiento de *K.pneumoniae* en conjunto de muestras en 2010

En 2010 el aislamiento de *Klebsiella* en el conjunto de muestras en el Hospital de Alicante fue de 1181 microorganismos aislados correspondiendo a un 5,6% de microorganismos totales (Gram negativo y Gram positivo) y un 10% de todas las Gram negativo.

Origen de la muestra	Nº de aislados	% microorganismos	Nº total µorg
Sangre	75	3,3	2273
Orina	774	10,3	7481

Tabla 2: Aislamiento de *K.pneumoniae* según el origen de la muestra en 2010

Si comparamos la obtención de datos generales con la obtención de datos en servicios críticos.

Servicios críticos	Sangre	% en sangre	General	% en general
Oncología	5	5,9	19	5,2
Hematología	6	2,5	8	2,6
Reanimación	2	1,3	19	3,9
UCI general	14	4,6	58	4,8
UCI pediátrica	0	0	0	0
Neonatos	0	0	5	8,8

Tabla 3: Aislamiento de *K.pneumoniae* en servicios críticos en 2010

Servicio	Aislamiento	Productoras de BLEE	%BLEE servicio	%BLEE en el hospital
Nefrología	519	81	15,60	12,1
UEI	111	21	18,9	3,12
Reanimación	84	21	25	3,12
Urología	191	19	11,1	2,82
Neurocirugía	61	18	29,50	2,67

UCI	97	16	16,49	2,37
Oncología	62	7	11,3	1,04
Quemados	25	6	24	0,89
Neumología	70	3	4,3	0,44
Trauma	8	3	37,5	0,44
Hematología	36	3	8,33	0,44
Onc.infantil	9	1	11,1	0,14
Agudos	2	1	50	0,15
Neonatos	15	1	6,66	0,15
UCI neonatal	16	0	0	0
Otros servicios	5023	472	-	-
TOTAL	6329	Total :673 <i>E.coli</i> → 547 <i>K.pneumoniae</i> → 126		<i>E.coli</i> → 10,6 <i>K.pneumoniae</i> → 10,7

Tabla 4 : Bacterias productoras de BLEE en servicios generales

La producción de BLEE produce una multirresistencia. Del total de las 6329 bacterias aisladas, 673 fueron productoras de BLEE en 2010. De ellas 547 fueron de *E.coli* y el resto de *K. Pneumoniae*.

En cuanto a la resistencia de *Klebsiella* en servicios generales.

	% Cepas sensibles	
	Orina	General
Ac.Nalidíxico	84	82
Amikacina	98	98
Amoxicilina/Clavulánico	89	87
Cefazolina	78	74
Cefepime	92	89
Cefotaxima	92	89
Cefoxitina	96	92
Ceftazidima	92	89
Cefuroxima	90	85
Ciprofloxacino	84	84
Fosfomicina	80	80

Gentamicina	92	91
Imipenem	100	100
Meropenem	100	100
Nitrofurantoina	90	88
TMP/SMX	81	80
Tobramicina	93	91

Tabla 5: Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en orina y a nivel general

Si se comparase con datos de 2008 y 2009 se ve que en *Klebsiella* se mantiene el porcentaje de sensibilidad a amikacina y meropenem pero se ha producido un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de sensibilidad a los siguientes antibióticos comparando con los dos años anteriores, por tanto se ha hecho más resistente

Datos obtenidos en 2011

Microorganismo	Nº de aislados/pac	% microorganismos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1247	5,7

Tabla 6: Aislamiento de *K.pneumoniae* en conjunto de muestras en 2011

Origen de la muestra	Nº de aislados	% microorganismos	Nº total µorg
Sangre	73	3,2	2285
Orina	786	9,4	8322

Tabla 7: Aislamiento de *K.pneumoniae* según el origen de la muestra en 2011

Si comparamos la obtención de datos generales con la obtención de datos en servicios críticos.

Servicios críticos	Sangre	% en sangre	General	% en general
Oncología	4	4,8	10	10,8
Hematología	2	1	4	1,4
Reanimación	7	5,9	27	5,4
UCI general	14	4,4	83	7,3
UCI pediátrica	-	-	-	-
Neonatos	0	0	2	4,4
Quemados	3	16,7	5	2,1

Tabla 8: Aislamiento de *K.pneumoniae* en servicios críticos en 2011

Servicio	Aislamiento	Productoras de BLEE	%BLEE servicio	%BLEE en el hospital
Nefrología	555	84	15,1	13,6
UEI	61	7	11,5	1,1
Reanimación	83	5	6	0,8
Urología	262	29	11,1	4,7
Neurocirugía	59	10	16,9	1,6
UCI	183	21	11,5	3,4
Oncología	64	5	7,8	0,8
Quemados	12	2	16,7	0,3
Neumología	86	8	9,3	0,3
Trauma	21	2	9,5	0,9
Hematología	34	6	17,6	0,3
Onc.infantil	22	2	9,1	0
Agudos	3	0	0	0
Neonatos	16	0	0	0
UCI neonatal	7	0	0	0
Otros servicios	5581	438	-	-
TOTAL	6742	Total :619 <i>E.coli</i> → 527 <i>K.pneumoniae</i> → 92		<i>E.coli</i> → 9,6 <i>K.pneumoniae</i> → 7,4

Tabla 9 : Bacterias productoras de BLEE en servicios generales en 2011

En cuanto a la resistencia de *Klebsiella* en servicios generales.

	%Cepas sensibles	
	Orina	General
Ac.Nalidíxico	83	79
Amikacina	98	98
Amoxicilina/Clavulánico	85	83
Cefazolina	74	71
Cefepime	90	86
Cefotaxima	90	85
Cefoxitina	96	92
Ceftazidima	91	87
Cefuroxima	88	82

Ciprofloxacino	80	78
Fosfomicina	80	83
Gentamicina	90	87
Imipenem	100	99
Meropenem	100	100
Nitrofurantoina	81	83
TMP/SMX	82	82
Tobramicina	89	86

Tabla 10: Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en orina y a nivel general

Datos obtenidos en 2012

Microorganismo	N° de aislados/pac	% microorganismos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1524	6,8

Tabla 11: Aislamiento de *K.pneumoniae* en conjunto de muestras en 2012

Origen de la muestra	N° de aislados	% microorganismos	N° total µorg
Sangre	115	4,6	2517
Orina	937	10,4	9011

Tabla 12: Aislamiento de *K.pneumoniae* según el origen de la muestra en 2012

Servicios críticos	Sangre	% en sangre	General	% en general
Oncología	8	8	13	5,3
Hematología	4	1,9	8	10,5
Reanimación	13	8,4	38	6,4
UCI general	12	3,5	83	7,5
UCI pediátrica	3	6	9	5,6
Neonatos	2	9,1	10	15,2
Quemados	2	12,5	7	2,9

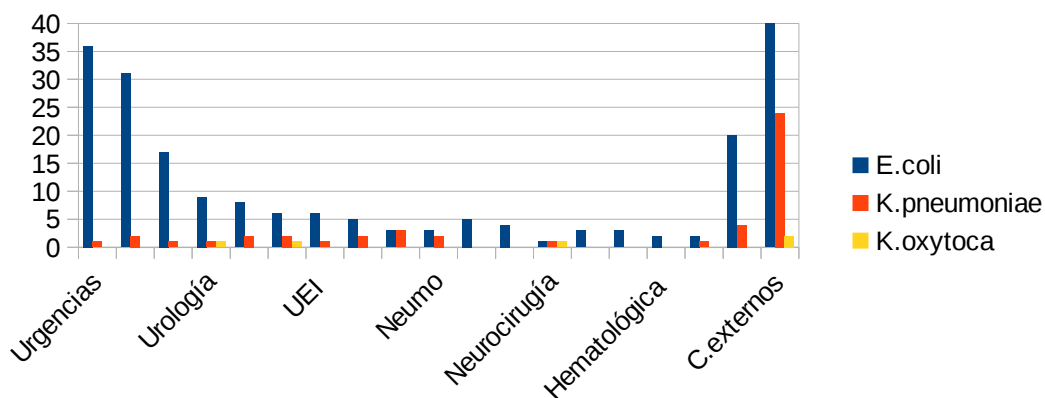
Tabla 13: Aislamiento de *K.pneumoniae* en servicios críticos en 2012

En cuanto a la resistencia de *Klebsiella* en servicios generales.

% Cepas sensibles		
	Orina	General

Ac.Nalidíxico	-	-
Amikacina	97	98
Amoxicilina/Clavulánico	84	80
Cefazolina	87	85
Cefepime	96	93
Cefotaxima	95	92
Cefoxitina	-	-
Ceftazidima	95	93
Cefuroxima	90	88
Ciprofloxacino	86	81
Fosfomicina	80	79
Gentamicina	90	87
Imipenem	100	98
Meropenem	99	97
Nitrofurantoina	50	54
TMP/SMX	82	81
Tobramicina	91	88

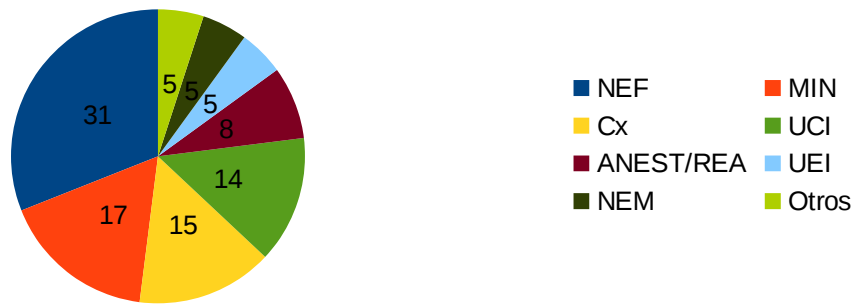
Tabla 14: Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en orina y a nivel general



Gráfica 1 : Número de pacientes en los que se aísla una cepa productora de BLEE en 2012

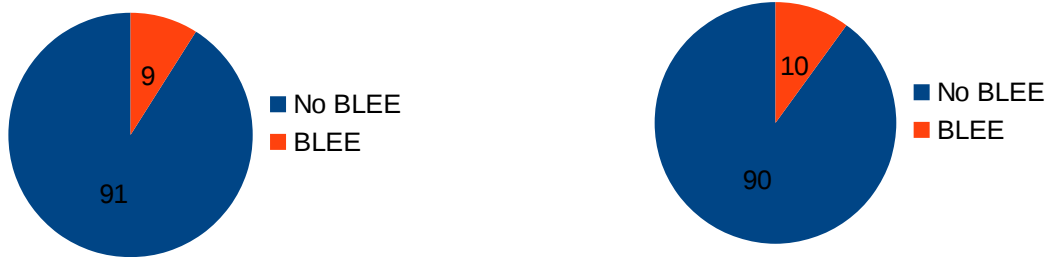
La gráfica 1 muestra las principales productoras de BLEE en servicios críticos. Se ve que la principal es *E.coli* pero también son multirresistentes *Klebsiella pneumoniae* y *K.oxytoca*.

Datos obtenidos en 2013



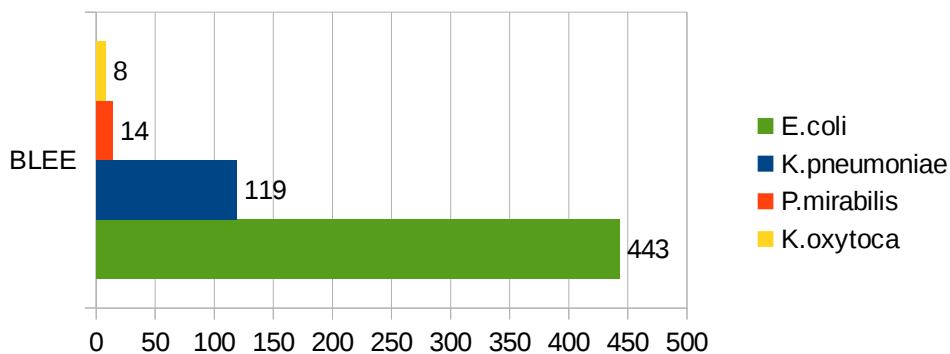
Gráfica 2 : Bacterias productoras de BLEE en los diferentes servicios en 2013

En esta gráfica se ve que el mayor aislamiento de bacterias productoras de BLEE se da en nefrología.



Gráfica 3 y 4: Klebsiella spp productora de BLEE y E. coli respectivamente en 2013

Aquí ya no estamos viendo la *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE sino el conjunto de cepas de *Klebsiella* en general. Tanto *E. coli* como *Klebsiella* son las principales productoras de BLEE.



Gráfica 5: BLEE aisladas por paciente en 2013

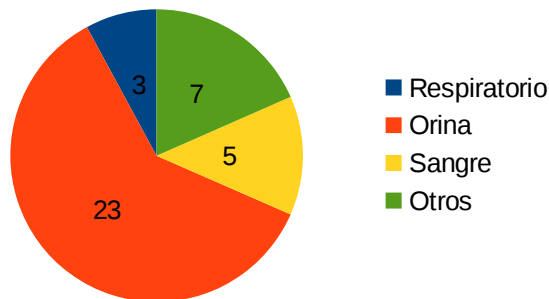
Se vió que dentro de *Klebsiella spp* en 2013 habían un porcentaje de ellas que eran

BLEE, principalmente *K. Pneumoniae* y *K.oxytoca*, y lo mismo sucedía en *Proteus mirabilis* y *E.coli*. Pero la mayor similitud se daba entre *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

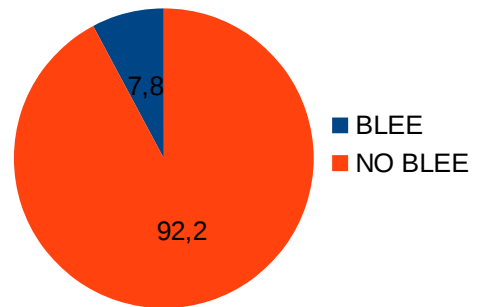
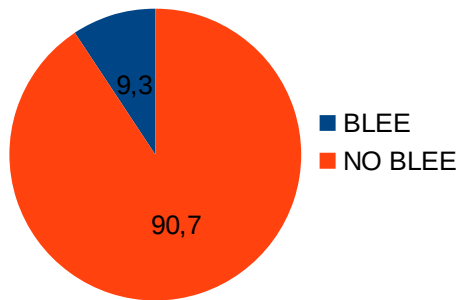
De los años 2014 y 2015 no pude obtener muchos datos pero los pocos que hay sirven para ver la aparición de cepas cada vez más resistentes.

Datos obtenidos en 2014

Se ve que en el Hospital General Universitario de Alicante los aislados totales de *Klebsiella spp* son 488. Mientras que la *Klebsiella spp* productora de BLEE aislada por paciente es de 38 microorganismos.

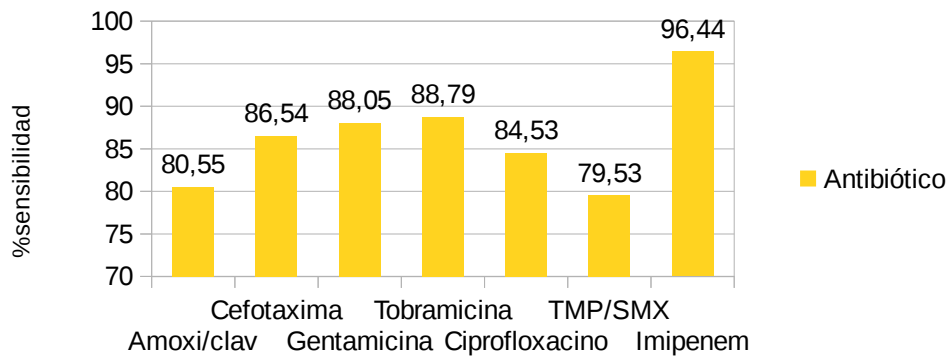


Gráfica 6: *Klebsiella spp* productoras de BLEE según el origen de la muestra



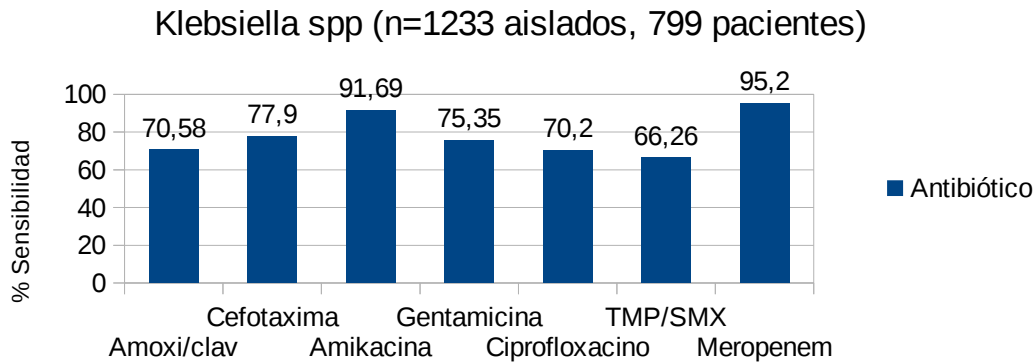
Gráfica 7 y 8: *Klebsiella spp* BLEE y *E.coli* respectivamente en 2014

Aquí se ve por primera vez que hay mayor aislamiento de cepas de *Klebsiella spp* productora de BLEE. En todos los datos anteriores *E.coli* había sido el principal productor.



Gráfica 9: Sensibilidad de *Klebsiella spp* a diferentes antibióticos

Datos obtenidos en 2015



Gráfica 10: Sensibilidad de *Klebsiella spp* a diferentes antibióticos

		TOTAL	SANGRE
<i>E.coli</i>	BLEE	11,3	11,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BLEE	21,1	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Res carbap	20,7	42,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Res carbap	4,8	9,3
<i>S.aureus</i> RES a meticilina	SAMR	14,7	10,3
<i>A.baumannii</i>	Res carbap	49,4	
<i>S.maltophilia</i>	Res TMT/SMX	2,8	

Tabla 15 : Resistencia de distintas bacterias en 2015

De 2014 a 2015 hay un gran aumento de cepas productoras de BLEE en *Klebsiella pneumoniae* viendose un 21,1% de cepas productoras de BLEE en 2015 frente al 9,3 % en 2014. Lo mismo sucede con la resistencia a carbapenemasas que pasa de un 2,4 a un

4,8 con lo que se duplica.

Si comparamos los datos obtenidos con estudios multicéntricos

En el año 2000 se realizó el primer estudio multicéntrico de *E.coli* y *K.pneumoniae* productoras de BLEE. En 2006 los mismos autores realizaron otro estudio nacional para ver como evolucionaba este problema en España (Miguel Ángel Díaz *et al.*, 2006).

Lo que hicieron fue realizar un estudio prospectivo multicéntrico sobre aislados de *E.coli* y *K.pneumoniae* productoras de BLEE en 44 hospitales españoles entre febrero y marzo de 2006.

Obtuvieron 1.021 cepas de *E. coli* y 162 cepas de *K. pneumoniae*. Se aislaron cepas de *E. coli* productora de BLEE en los 44 hospitales participantes y cepas de *K. pneumoniae* productora de BLEE en 34 hospitales. El porcentaje de producción de BLEE entre las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue del 4,04% (rango de 0,4 a 20,3) y del 5,04% (rango de 0 a 30), respectivamente.

Las muestras más frecuentes fueron orinas (el 77% *E. coli* y el 48,2% *K. pneumoniae*) y exudado de herida (el 8,6% *E. coli* y el 14,8% *K. pneumoniae*).

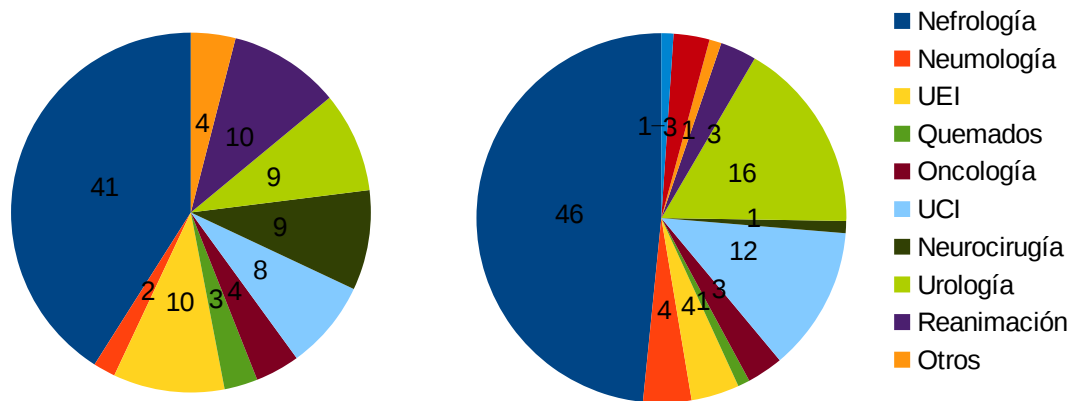
Estos datos multicéntricos se asemejan a los obtenidos en el Hospital de Alicante durante los últimos 5 años donde se ha visto un aumento de microorganismos productores de BLEE así como gran cantidad de aislados de *Klebsiella pneumoniae* sobre todo en orina. Por tanto estos datos muestran que poco a poco han ido apareciendo cepas productoras de BLEE sobre todo en *K.pneumoniae* y en *E.coli*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Puesto que los resultados obtenidos entre 2010 y 2012 fueron obtenidos mediante un método informático distinto a los obtenidos entre 2013 y 2015 separaremos ambos bloques para la comparación de resultados.

Resultados obtenidos de 2010 a 2012

Comparación en los principales servicios de principales productores de BLEE (*E.coli* así como a *Klebsiella pneumoniae*).



Gráfica 11 y 12 : Productores de BLEE en los principales servicios en 2010 y 2011

El aislamiento de cepas productoras de betalactamasas de espectro ampliado en el año 2010 fue de 10,6%. Se detectaron 673 cepas productoras de BLEE, 547 de *E.coli* (10,6) y 126 de *K.pneumoniae* (10,7). En el año 2011 se detectaron 619 cepas productoras de BLEEs , 527 *E.coli* (9,6%) y 92 *K.pneumoniae* (7,4%). Durante el año 2012 se han detectado un total de 1054 aislamientos de cepas productoras de BLEEs: 830 pertenecían a la especie *E.coli*, que suponían el 14,4% del total de *E.coli* aislados , 206 de *K.pneumoniae* (13,5%) y 18 de *K.oxytoca* (7,4%).

Con estos datos se puede ver que de 2011 a 2012 ha habido un aumento de cepas productoras de BLEE lo que conlleva una mayor resistencia, sin embargo en 2010 a 2011 se ve una disminución. Si mirásemos los datos de 2008 y 2009 veríamos que en 2010 las cepas productoras de BLEE aumentan mucho respecto a los dos años anteriores, puede que en 2011 disminuya un poco o se mantenga estable debido a ese fuerte aumento.

Servicios críticos	2010		2011		2012	
	% sangre	% gral	%sangre	% gral	% sangre	% gral
Oncología	5,9	5,9	4,8	10,8	8	5,3
Hematología	2,5	2,6	1	1,4	1,9	2,5
Reanimación	1,3	3,9	5,9	5,4	8,4	6,4
UCI general	4,6	4,8	4,4	7,3	3,5	7,5
UCI pediátrica	-	-	-	-	6	5,6
Neonatos	0	8,8	0	4,4	9,1	15,2
Quemados	-	-	16,7	2,1	125	2,9

Tabla 16: Comparación entre aislados en servicios críticos de 2010 a 2012 de *Klebsiella*

Si comparamos datos de aislados de *Klebsiella pneumoniae* en servicios críticos en muestras generales vemos que en reanimación hay un aumento de aislados pasando de 3,9 a 5,4 y en 2012 a 6,4. En UCI general y pediátrica, así como en neonatos y quemados también se produce un aumento significativo, mientras que en oncología y hematología hay una disminución.

Patrones de resistencia 2011-2012

Comparando cepas sensibles aisladas en neonatos (servicios críticos) con servicios normales.

Antibiótico	% cepas sensibles	
	En el servicio	En el hospital
Amoxi/Clavu	57	80
Cefazolina	43	85
Cefuroxima	86	88
Cefotaxima	86	92
Ceftazidima	86	93
Cefepime	100	93
Imipenem	100	98
Meropenem	100	97
Ertapenem	100	97
Gentamicina	86	87
Tobramicina	100	88
Amikacina	100	98
Ciprofloxacino	100	81
Levofloxacino	100	78
Fosfomicina	57	79
Nitrofurantoina	100	54
TMP/SMX	100	81
Tigeciclina	100	90

Tabla 17: Sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* en neonatos a antibióticos en 2012

En la primera columna viene indicado el antibiótico, en la segunda la sensibilidad de *Klebsiella* en el servicio crítico y en la tercera en servicios generales. Viendo la tabla una alta resistencia en servicios críticos hacia antibióticos como la

amoxicilina/clavulánico o cefazolina. Puede que esto se deba a que muchos enfermos en servicios críticos se traten con este tipo de antibióticos frecuentemente y como consecuencia hayan aparecido resistencias.

Antibiótico	% cepas 2011 sensibles			% cepas 2012 sensibles		
	Orina	Sangre	General	Orina	Sangre	General
Amoxi/Clavu	85	90	83	84	84	80
Cefazolina	74	62	71	87	84	85
Cefuroxima	88	78	82	90	94	88
Cefotaxima	90	83	85	95	96	92
Ceftazidima	91	90	87	95	98	93
Cefepime	90	88	86	96	94	93
Imipenem	100	98	99	100	99	98
Meropenem	100	100	100	99	100	97
Ertapenem	100	95	99	100	100	97
Gentamicina	90	89	87	90	91	87
Tobramicina	89	86	86	91	93	88
Amikacina	98	98	98	97	100	98
Ciprofloxacino	80	80	78	86	80	81
Levofloxacino	90	93	88	84	74	78
Fosfomicina	80	81	83	80	67	79
Nitrofurantoina	81	84	83	50	31	54
TMP/SMX	82	84	82	82	83	81
Tigeciclina	93	94	91	95	91	90

Tabla 18: Sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* en servicios generales a antibióticos en 2011 y 2012.

En esta tabla se ve que *Klebsiella pneumoniae* aumenta su resistencia a antibióticos como la nitrofurantoina, la fosfomicina o el levofloxacino. Eso se puede observar mirando la columna de obtención de aislados generales.

En el año 2011 se detectaron 619 cepas productoras de BLEEs, 527 *E.coli* (9,6%) y 92 *K.pneumoniae* (7,4%). Durante el año 2012 se han detectado un total de 1054 aislamientos de cepas productoras de BLEEs: 830 pertenecían a la especie *E.coli*, que suponían el 14,4% del total de *E.coli* aislados, 206 de *K.pneumoniae* (13,5%) y 18 de *K.oxytoca* (7,4%). Con respecto al año anterior existe un incremento significativo de

cepas productoras de BLEEs, tanto en número como en el porcentaje dentro de su especie.

Por tanto en 2012 se vio un aumento significativo de cepas de *E.coli* productoras de BLEE pasando de ser el 9,6% en 2011 al 14,4% el año siguiente. Lo mismo ocurrió con *K.pneumoniae*.

En 2012 en *K.pneumoniae* se vio un 13,5% de cepas productoras de BLEE con respecto a los *K.pneumoniae* aislados en todo el hospital. Eso supone un aumento estadísticamente significativo con respecto al 2011 (7,4%)

En 2012 se detectaron cepas de *E.coli* y *K.pneumoniae* con resistencia a carbapenems. En su mayoría pertenecían a la especie de *K.pneumoniae*. Por tanto la especie principalmente implicada era *K.pneumoniae* , y el principal mecanismo de resistencia encontrado era la producción de BLEEs y carbapenemasas. Se enviaron al Centro Nacional de Microbiología un total de 9 aislamientos, de los cuales uno era *E.coli*, para confirmar resistencia y determinar mecanismo de acción. En la mayoría de casos (77,7%), el paciente tenía cultivos previos con cepas multirresistentes, principalmente *K.pneumoniae* productora de BLEEs. En 6 de las cepas de *K.pneumoniae* se identificó una BLEE del grupo de la CTX-M-14, detectándose en cuatro de ellas una carbapenemasa tipo VIM.

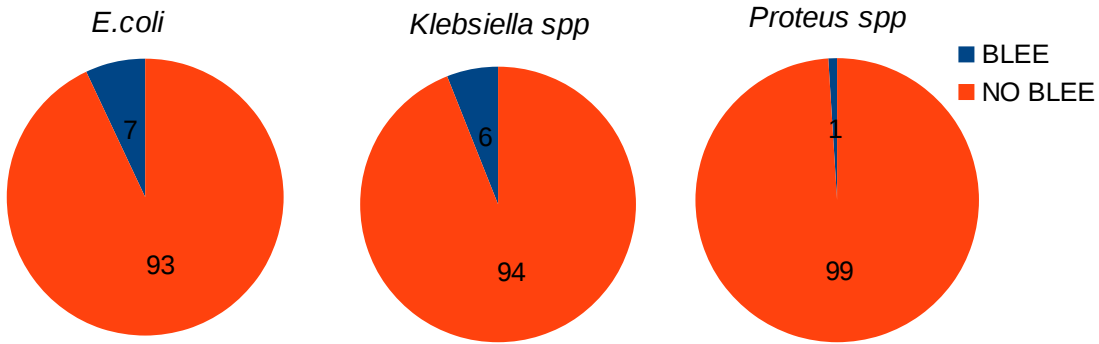
En el caso de *E.coli*, no se detectaron carbapenemasas, sólo BLEE SHV y betalactamasas tipo AMP C de la familia CIT.

Esta producción de BLEE y carbapenemasas por parte de las bacterias tiene gran importancia a nivel clínico puesto que estas enzimas están muy implicadas en la multirresistencia y en el fracaso terapéutico.

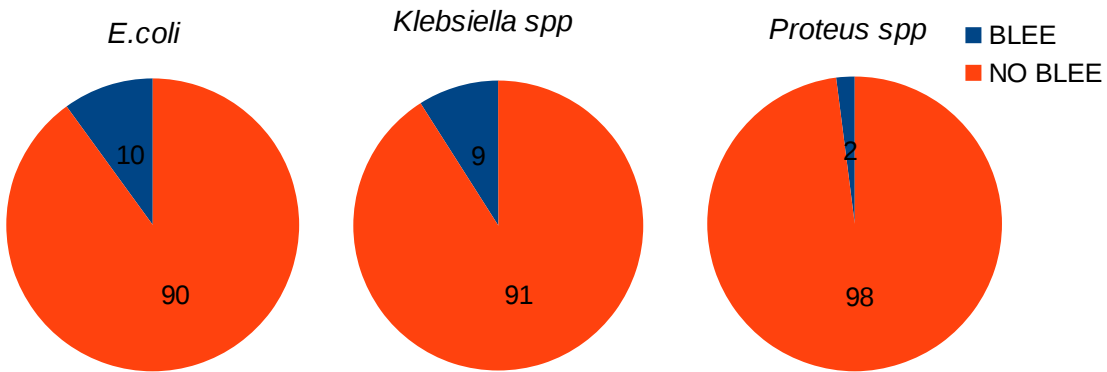
	2010	%	2011	%	2012	%	Pacientes
<i>Klebsiella</i>	1181	5,6	1247	5,7	1524	6,8	1041

Tabla 19 :Comparación 2010-2012 de aislados en el conjunto de muestras

Se ve un claro aumento de 2010 a 2012 del porcentaje de *Klebsiella* aisladas en el conjunto de muestras del hospital. De 2010 a 2011 no hay un cambio significativo pero en 2012 sí.



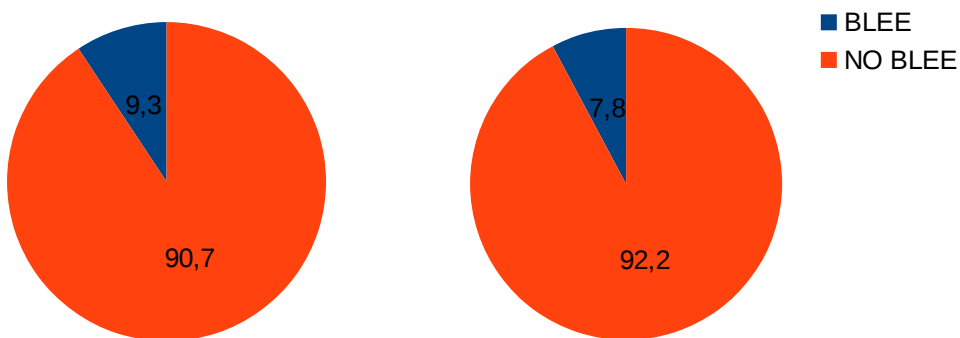
Gráficas 13,14 y 15 : Principales productoras de BLEE en 2012



Gráficas 16,17 y 18 : Principales productoras de BLEE en 2013

Observando las gráficas anteriores podemos ver que la aparición de cepas productoras de BLEE aumentó de 2012 a 2013, siendo la mayor productora *E.coli* y siguiéndole *Klebsiella*.

Si además comparamos con datos obtenidos en 2014 vemos que *Klebsiella spp* sigue aumentando la producción de BLEE superando incluso a *E.coli* que hasta ahora había sido la principal productora de BLEE.

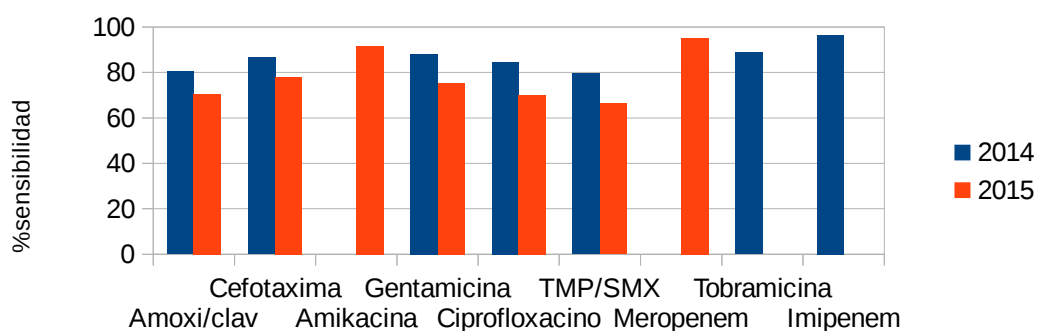


Gráfica 19 y 20: *Klebsiella spp* y *E. coli* productoras de BLEE respectivamente en 2014

Si comparamos con 2012, se ve un aumento del 2% debido a que en 2012 la multirresistencia se mostraba en un 6%. Si comparamos *Klebsiella* productora de BLEE en 2012 y 2013 también hay un aumento.

Por tanto en 2013 del total de 1367 pacientes analizados, un 43% de microorganismos era BLEE, eso supone unos 584 microorganismos. Dentro de las productoras de BLEE se vió de nuevo que las principales productoras eran E.coli (75,8%) con 443 microorganismos por paciente, seguida por *K.pneumoniae* (20,4), *P.mirabilis* (2,4%) y *K.oxytoca* (1,4%).

En cuanto a datos obtenidos en 2014 y 2015 son bastantes escasos y debido al programa empleado son de difícil comparación con los anteriores, pero se puede ver el aumento de resistencia hacia determinados antibióticos.



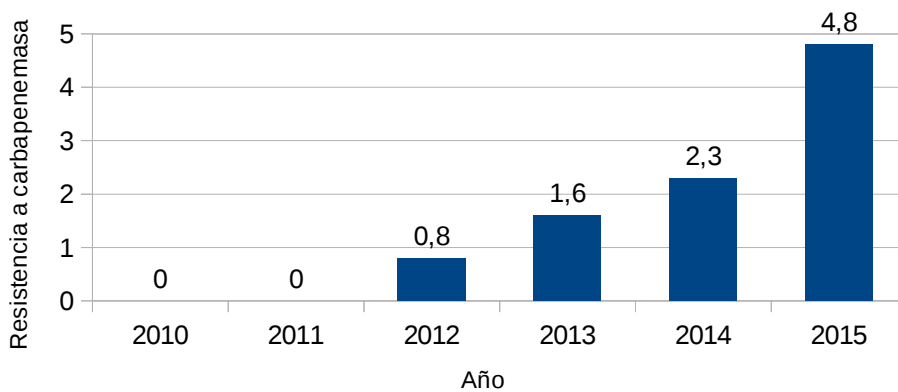
Gráfica 21: Sensibilidad de *Klebsiella spp* a diferentes antibióticos 2014 y 2015

En esta gráfica lo que he hecho ha sido superponer las gráficas 9 y 10 que mostré anteriormente para poder comparar la sensibilidad de *Klebsiella spp* hacia los distintos antibióticos. Lo que podemos observar en general es que en 2015 que se muestra con las barras naranjas, éstas son más bajas, eso lo que indica es una menor sensibilidad hacia esos antibióticos y por tanto una mayor resistencia, lo que era de esperar puesto que con el tiempo en los resultados hemos visto una mayor aparición de cepas productoras de BLEE.

Finalmente haré una última comparación de todos los años donde se puede observar que la aparición de cepas productoras de BLEE va directamente relacionada con la aparición de resistencia.

En esta gráfica se ve como a partir de 2012 empieza a aparecer cierta resistencia hacia carbapenemasas por parte de *Klebsiella spp*, y va duplicándose cada año esa

resistencia.

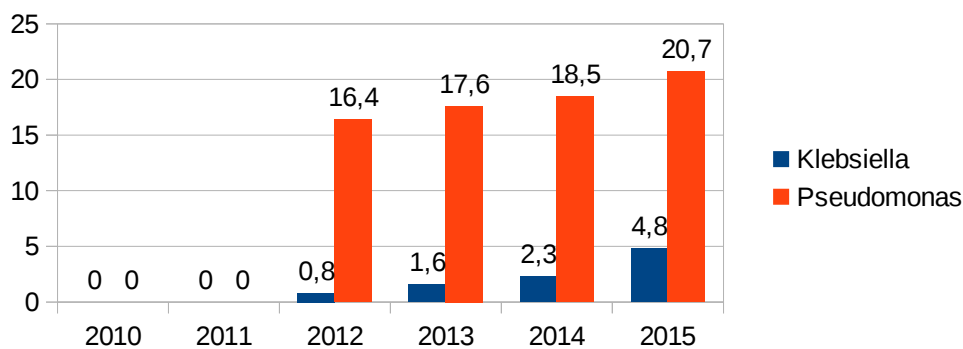


Gráfica 22: Resistencia a carbapenems en los últimos 6 años en España

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Resistencia	-	-	0,8	1,6	2,3	4,8%

Tabla 20 : Resistencia a carbapenems en los últimos 6 años en España

Si comparásemos la resistencia a carbapenems de *Klebsiella* y organismos similares como *Pseudomonas* veríamos lo siguiente.



Gráfica 23: Resistencia a carbapenems por parte de *Klebsiella* y *Pseudomonas* en los últimos 5 años en España

Con estos resultados podemos ver de manera más visual que no solo *Klebsiella* ha aumentado su resistencia hacia ciertos antibióticos, sino que muchas otras bacterias como *Pseudomonas* se han comportado de una manera similar.

La producción de carbapenemas ha provocado que bacterias como *A.baumannii*, *K.pneumoniae* o *Paeruginosa* sean resistentes a carbapenems como lo son el

meropenem e imipenem.

Del año 2013 hasta la actualidad se han obtenido los siguientes datos.

En 2013 en *Pseudomonas* se ve que el 16 % de aislados son resistentes a carbapenems. En cuanto al meropenem se ve que de 2012 a 2013 hay un ligero aumento de resistencia (pasa de 14,98 a 15,98), esto se da así en España. En cuanto al Hospital de San Vicente se ve que en 2013 la resistencia a carbapenems es del 26%. Comparando la resistencia de ambos en 2013 hacia meropenem e imipenem se ve lo siguiente.

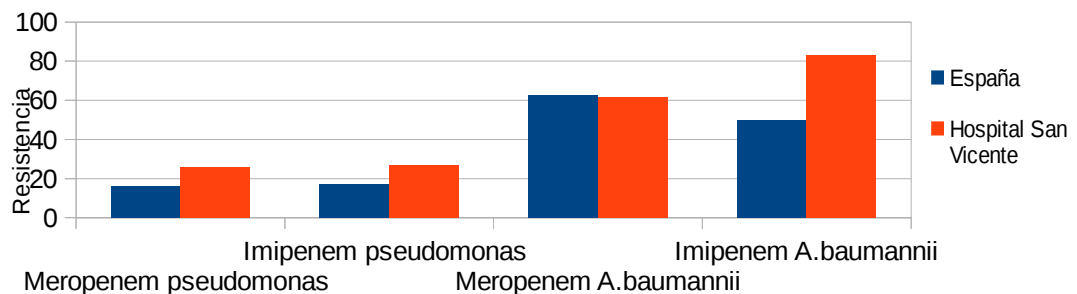
También se puede observar una gran resistencia de *A.baumannii* hacia el imipenem y meropenem.

Resistencia	Meropenem	Imipenem
España	15,98	17,24
San Vicente	25,61	26,67

Resistencia	Meropenem	Imipenem
España	62,64	50
San Vicente	61,54	83,35

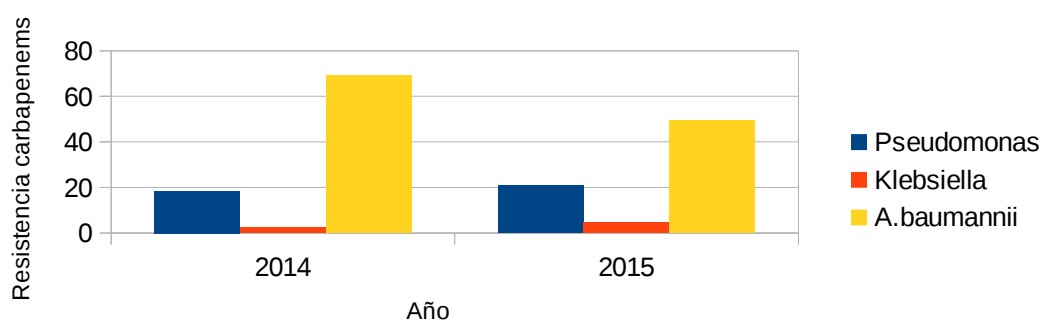
Tabla 21 y 22: Resistencia de *Pseudomonas* y *A.baumannii* respectivamente a carbapenems en España y en el Hospital de San Vicente en 2013

El Hospital de San Vicente presenta más multirresistencias porque es un hospital de crónicos lo que significa que es de pacientes con infecciones asociadas a cuidados de salud, es decir, pacientes con graves enfermedades de base y con poca movilidad esto hace que sean muy susceptibles a las infecciones, lo que conlleva que sea muy fácil que se infecten por estos multirresistentes. Además, puede que estas personas sean colonizadas por algún patógeno oportunista en el hospital y por tanto al darles el alta se lleven la bacteria a casa, pudiendo así aumentar el contagio y diseminación.



Gráfica 24: Resistencia a carbapenems por parte de *Pseudomonas* y *A.baumannii* en 2013 en España y Hospital de San Vicente

En 2014 y 2015 la resistencia hacia carbapenems en determinadas bacterias varía.



Gráfica 25: Resistencia de *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *A.baumannii* a carbapenems en 2014 y 2015

	Resistencia a carbapenems en 2014
<i>Pseudomonas</i>	18,45
<i>Klebsiella</i>	2,45
<i>A. baumannii</i>	67,35

Tabla 23: Resistencia en el Hospital General Universitario de Alicante en 2014

	Resistencia a carbapenems en 2015
<i>Pseudomonas</i>	20,7
<i>Klebsiella</i>	4,8
<i>A. baumannii</i>	49,4

Tabla 24: Resistencia en el Hospital General Universitario de Alicante en 2015

Con esta comparación podemos ver que en general ha habido un aumento en la producción de carbapenemasas en estas bacterias, esto contribuye a un aumento de la resistencia y explicaría porque ha aumentado la resistencia hacia antibióticos como el meropenem o imipenem.

Puede que no haya aumentado *A.baumannii* porque recientemente han habido menos aislados de esta bacteria y por tanto si es menor el número de aislados, también disminuyen las productoras de carbapenems.

Esa resistencia de *A.baumannii* hacia determinados antimicrobianos no es irrelevante. De echo tiene gran importancia. Puede que esta resistencia esté relacionada con la amplia exposición a genes de resistencia así como a la impermeabilidad de su membrana.

Los carbapenems son antibióticos de amplio espectro (algunos de ellos son

meropenem e imipenem) empleados frecuentemente en infecciones bacterianas y además son resistentes a betalactamasas, sin embargo *A.baumannii* está generando cada vez más resistencia a ellos debido a la aparición de las carbapenemasas.

CONCLUSIONES

Podemos concluir por tanto que las bacterias (por ejemplo *Klebsiella* y *E.coli*) son las principales causantes de infecciones nosocomiales así como en personas sanas, según hemos visto en las gráficas anteriores. Aunque *E.coli* se ha visto recientemente con más frecuencia en las ITU, los tratamientos con antibióticos han provocado que aparezcan otras bacterias en estas infecciones como por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa* o *A.baumannii* que son multirresistentes.

Además se ha visto que la resistencia de *E.coli* así como de *Klebsiella spp* hacia determinados antibióticos está muy relacionada con la producción de BLEE y carbapenemasas.

Por tanto, aunque ningún antibiótico garantiza una cobertura al 100% de todos los microorganismos, en el caso de ITU un tratamiento empírico más acertado consistiría en la asociación de varios antibióticos. O incluso la rotación de antibióticos, evitando que una bacteria que se trata siempre con el mismo antibiótico se haga resistente a éste, empleando un pool de otros antibióticos.

Se ha visto una tendencia al alza por parte de las bacterias hacia la multirresistencia y esto es algo que hay que controlar, para evitar una posible diseminación que agrave aún más la situación, por ello colaboran tanto la Sección de Microbiología del HGUA como la Sección de Medicina Preventiva a fin de evitar epidemias y rápida exposición a estos patógenos, sobre todo en servicios críticos, donde esto puede resultar fatídico.

DEDUCTIONS

We can conclude that the bacterias (for instance *Klebsiella* and *E.coli*) are main who cause nosocomial diseases, as we have seen in the previous images and graphs. Although *E.coli* has been recently seen more frequently in the urinary tract diseases, the antibiotic treatments has caused so other bacteria appears in these infections such as *Pseudomonas aeruginosa* and *A.baumannii*.

In addition it has been found that the resistance of *E. coli* and *Klebsiella spp* to certain antibiotics is closely related to the production of ESBL and carbapenemases.

Therefore, although there are no antibiotic that ensures us a completely protection of all microorganisms, in the case of the urinary tract diseases a good empirical treatment is the association of several antibiotics. Or even the antibiotics rotation, in this case we can prevent that a bacterie who is always trated with the same antibiotic now becomes resistant to it, using a mix of other antibiotics.

It has been an upward trend by the bacteria to multidrug resistance and this is something that we must controlle to prevent a possible spread which can aggravate the situation, therefore both Microbiology Section in the HGUA and Preventive Medicine Section collaborate to prevent epidemics and quickly exposure to these pathogens, especially in critical services, where this can be fatal.

BIBLIOGRAFÍA

-Cuervo Álvarez M^aP. Importancia de los mecanismos de resistencia y multirresistencia en *S.Aureus*, *Acitenobacter Baumannii* y *Klebsiella* y su repercusión en la asistencia hospitalaria. Trabajo de fin de Máster Universidad de Oviedo, España.

-González Molinera P. Uso y abuso de carbapenemasas en hospitales geriátricos. Trabajo de fin de grado de la universidad complutense de Madrid, España.

-Jurado Rabadán S (2013). Análisis de resistencias a antimicrobianos en aislados de *Escherichia coli* procedentes de cerdos tratados por vía oral con diferentes dosis de Colistina. Tesis doctoral Universidad complutense de Madrid, España.

-Minguito Parra C. Factores de riesgo y efectos de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes de cuidados intensivos. Tesis doctoral Universidad Autónoma de Madrid, España.

-Muñoz Bellido JL. Betalactamasas de espectro extendido: ¿son hoy un serio problema en España?

- Cataño Correa JC, Echeverri Toro LM (2010). *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia.

-Amaya-Villar R, Barcenilla-Gaite F, Garnacho-Montero J y López-Pueyo MJ (2011). Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos.

-Córdova E , Lespada MI, Gómez N, Pasterán F, Oviedo V y Rodríguez-Ismael C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina .

-Díaz MA, Hernández JR, Martínez- Martínez L, Rodríguez- Baño J, Pascual A. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006).

- Hoyos-Orrego A, Rivera-Rivera O, Hoyos-Posada C, Mesa-Restrepo C, Alfaro-Velasquez JM. Características clínicas, epidemiológicas y de susceptibilidad a los antibióticos en casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en neonatos.

- García-Hernández AM^a, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, Gómez J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales.

- Ramos Godínez A, Hernandez Pedroso W, Nodarse Hernández R, Padrón Sánchez

A, De Armas Alonso E, y Del Rosario Cruz L (2006). Detección precoz de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes graves.

-Baquero F, Cercenado E, Cisterna R, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, Gobernado M, Pérez JL, Manchado P, Martín R, Pascual A, Picazo J, Prats G, Rubio C, Snyder TA y Sanz-Rodríguez C. Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de Enterobacteriaceae causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003.

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> en conjunto de muestras en 2010.....	15
Tabla 2: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> según el origen de la muestra en 2010.....	15
Tabla 3: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> en servicios críticos en 2010.....	15
Tabla 4 : Bacterias productoras de BLEE en servicios generales.....	16
Tabla 5: Resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina y a nivel general.....	17
Tabla 6: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> en conjunto de muestras en 2011.....	17
Tabla 7: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> según el origen de la muestra en 2011.....	17
Tabla 8: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> en servicios críticos en 2011.....	17
Tabla 9 : Bacterias productoras de BLEE en servicios generales en 2011.....	18
Tabla 10: Resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina y a nivel general.....	19
Tabla 11: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> en conjunto de muestras en 2012.....	19
Tabla 12: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> según el origen de la muestra en 2012.....	19
Tabla 13: Aislamiento de <i>K.pneumoniae</i> en servicios críticos en 2012.....	19
Tabla 14: Resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina y a nivel general.....	20
Tabla 15 : Resistencia de distintas bacterias en 2015.....	23
Tabla 16: Comparación entre aislados en servicios críticos de 2010 a 2012 de <i>Klebsiella</i>	25
Tabla 17: Sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en neonatos a antibióticos en 2012...26	
Tabla 18: Sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en servicios generales a antibióticos en 2011 y 2012.....	27
Tabla 19 :Comparación 2010-2012 de aislados en el conjunto de muestras.....	28
Tabla 20 : Resistencia a carbapenems en los últimos 6 años en España.....	31
Tabla 21 y 22: Resistencia de <i>Pseudomonas</i> y <i>A.baumannii</i> respectivamente a carbapenems en España y en el Hospital de San Vicente en 2013.....	32
Tabla 23: Resistencia en el Hospital General Universitario de Alicante en 2014.....	33
Tabla 24: Resistencia en el Hospital General Universitario de Alicante en 2015.....	33

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 : Número de pacientes en los que se aísla una cepa productora de BLEE en 2012.....	20
Gráfica 2 : Bacterias productoras de BLEE en los diferentes servicios en 2013.....	21
Gráfica 3 y 4: Klebsiella spp productora de BLEE y E. coli respectivamente en 2013. .	21
Gráfica 5: BLEE aisladas por paciente en 2013.....	21
Gráfica 6: Klebsiella spp productoras de BLEE según el origen de la muestra.....	22
Gráfica 7 y 8: Klebsiella spp BLEE y E.coli respectivamente en 2014.....	22
Gráfica 9: Sensibilidad de Klebsiella spp a diferentes antibióticos.....	23
Gráfica 10: Sensibilidad de Klebsiella spp a diferentes antibióticos.....	23
Gráfica 11 y 12 : Productores de BLEE en los principales servicios en 2010 y 2011.....	25
Gráficas 13,14 y 15 : Principales productoras de BLEE en 2012.....	29
Gráficas 16,17 y 18 : Principales productoras de BLEE en 2013.....	29
Gráfica 19 y 20: Klebsiella spp y E. coli productoras de BLEE respectivamente en 2014	29
Gráfica 21: Sensibilidad de Klebsiella spp a diferentes antibióticos 2014 y 2015.....	30
Gráfica 22: Resistencia a carbapenems en los últimos 6 años en España.....	31
Gráfica 23: Resistencia a carbapenems por parte de Klebsiella y Pseudomonas en los últimos 5 años en España.....	31
Gráfica 24: Resistencia a carbapenems por parte de Pseudomonas y A.baumannii en 2013 en España y Hospital de San Vicente.....	32
Gráfica 25: Resistencia de Pseudomonas, Klebsiella y A.baumannii a carbapenems en 2014 y 2015.....	33

