

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: EPIDEMIOLOGÍA
MOLECULAR DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA GLOBAL DE
Klebsiella pneumoniae PRODUCTORA DEL GEN *bla*_{OXA-48}**

**Por
GALO PAUL IMBAQUINGO GUERRA**

DIRECTOR: Dr. SANTIAGO ESCALANTE VANONI


QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Galo Paul Imbaquingo Guerra, C.C 1050141421; autor del trabajo de graduación intitulado: “Revisión Bibliográfica Narrativa: Epidemiología molecular de la resistencia antimicrobiana global de *Klebsiella pneumoniae* productora del gen *bla_{OXA-48}*”, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICO CLÍNICO en la Facultad de Medicina- Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno consentimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENECYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Galo Paul Imbaquingo Guerra

C.C: 1050141421

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación del Señor Galo Paul Imbaquingo Guerra “**Revisión bibliográfica narrativa: Epidemiología molecular de la resistencia antimicrobiana global de *Klebsiella pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}”** ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Dr. Santiago Escalante Vanoni

Director

Quito, 20 de marzo de 2022

DEDICATORIA

A la familia Guerra.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y mi familia, sobre todo a mi madre y hermana mayor.

A los docentes de la Carrera de Bioquímica Clínica de la PUCE, quienes compartieron todos sus conocimientos para mi formación profesional y personal. Agradezco en especial al Dr. Santiago Escalante por ser mi guía y maestro en mi trabajo de titulación e inculcarme la pasión por la investigación y la ciencia.

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	ii
CERTIFICACIÓN	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
TABLA DE CONTENIDOS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	viii
TABLA DE FIGURAS	ix
TABLA DE ANEXOS	x
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS	xi
RESUMEN	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Justificación	3
1.3. Pregunta de investigación	4
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo general.....	4
1.4.2. Objetivos específicos.....	4
1.5. Delimitación del estudio	5
2. MARCO METODOLÓGICO.....	6

2.1. Tipo de estudio	6
2.2. Identificación del campo de estudio	6
2.3. Proceso de revisión bibliográfica	6
2.3.1. Selección de las fuentes de información.....	6
2.3.2. Búsqueda bibliográfica	7
2.3.3. Estrategias de búsqueda.....	8
2.3.4. Registro de estrategia de búsqueda y selección.....	9
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	10
3.1. Criterios de búsqueda.....	10
3.2. Pasos de depuración y selección de información.....	10
3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio	13
4. RESULTADOS.....	16
4.1. Diseminación global.....	16
4.2. Descripción de carbapenemasas y BLEE identificadas.....	18
4.3. Epidemiología molecular	19
4.3.1. Descripción de secuencias tipo identificadas.....	20
4.3.2. Descripción de plásmidos.....	22
4.4. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana	23
5. DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Fuentes de información de base de datos.	7
Tabla 2 Descripción general de estudios seleccionados.	14
Tabla 3 Actividad antimicrobiana de carbapenems por región sobre clones internacionales.	26

TABLA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo de recopilación de información.....	12
Figura 2 Ubicación geográfica de los estudios incluidos.	17
Figura 3 Número de cepas oxa-48-kp caracterizadas por país.	19
Figura 4 Número de secuencias tipo identificadas por país.	20
Figura 5 Plásmidos portadores del gen bla oxa-48 por país.	23
Figura 6 Identificación de clones internacionales.	25

TABLA DE ANEXOS

Anexo 1 Matriz de estrategia de búsqueda de información.....	43
Anexo 2 Matriz de recopilación de información primaria.	44
Anexo 3 Matriz de información de artículos excluidos.....	45
Anexo 4 Lista de verificación propuesta por STROBE.	47
Anexo 5 Matriz de almacenamiento de estudios seleccionados.....	48
Anexo 6 Matriz de información final.	50
Anexo 7 Matriz de caracterización de estudios seleccionados.....	53
Anexo 8 Árbol de descomposición de susceptibilidad antimicrobiana de ST predominantes.....	58
Anexo 9 Esquema de susceptibilidad antimicrobiana de clones internacionales.....	59

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

- AMC:** Amoxicilina/ ácido clavulánico
- AMK:** Amikacina
- AMP:** Ampicilina
- ATM:** Aztreonam
- BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido
- CAZ:** Ceftazidima
- CEF:** Cefalotina
- cgMLST:** Tipificación multilocus de secuencias del núcleo del genoma
- cgSNP:** Polimorfismos de nucleótido único del núcleo del genoma
- CMI:** Concentración mínima inhibitoria
- CIP:** Ciprofloxacina
- COL:** Colistina
- CTN:** Cefotetan
- CTX:** Cefotaxima
- CXM:** Cefuroxime
- DeCS:** Descriptores de Ciencias de la Salud
- ERC:** Enterobacterias resistentes a carbapenémicos
- ERT:** Ertapenem
- EPC:** Enterobacterias productoras de carbapenemasas
- EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- FEP:** Cefepime
- FOS:** Fosfomicina
- FOX:** Cefoxitina
- GEN:** Gentamicina
- IMP:** Imipenem
- Inc:** Complejo de incompatibilidad
- IAAS:** Infecciones asociadas a la atención en salud
- K:** Kanamicina
- KPC:** *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas
- Kpn-KPC:** *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas
- MEM:** Meropenem
- MeSH:** Medical Subject headings

MDR: Resistencia a múltiples fármacos (en inglés *Multidrug-resistant*)

MLST: Tipificación multilocus de secuencias

N: Netilmicina

NAL: Ácido nalidixico

Nm: Neomicina

OMS: Organización Mundial de la Salud

OXA-48-Kp: *Klebsiella pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PDR: Resistencia a todos los fármacos

PFGE: Electroforesis en gel de campo pulsado

PUCE: Pontificia Universidad Católica del Ecuador

ST: Secuencia tipo

SXT: Trimetoprim- sulfametoxazol

TEM: Temocilina

TIG: Tigeciclina

TOB: Tobramicina

WGS: Secuenciación del genoma completo

wgMLST: Tipificación multilocus de secuencias del genoma completo

XDR: Resistencia extensa a fármacos

RESUMEN

Introducción: El aumento de reportes de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora del gen *bla* OXA-48 en la última década es un problema a nivel global. Este tipo de cepas presentan mayor resistencia a carbapenémicos. En consecuencia, disminuyen las opciones terapéuticas ante infecciones causadas por este microorganismo. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es describir la diferente clonalidad, plásmidos portadores, susceptibilidad antimicrobiana y establecer relaciones epidemiológicas entre regiones para definir el panorama de la aparición y circulación de este tipo de carbapenemasas.

Metodología: La revisión bibliográfica narrativa se llevó a cabo en bases de datos indexadas en la hemeroteca virtual de la PUCE con literatura científica publicada desde 1 enero de 2011 a 1 julio de 2021 de fuentes primarias, secundarias y terciarias. La recuperación y síntesis de la información siguió las recomendaciones propuestas por la declaración de PRISMA y la lista de verificación de STROBE.

Resultados: Se incluyó 11 estudios que caracterizaron aislados de *K. pneumoniae* productora del gen *bla* OXA-48. El 52,64% de la información de los estudios provienen de países de Europa, mientras que un 46,48% de Asia y 0,88% de América. Se identificó un total de 54 secuencias tipo. Además, 10 diferentes plásmidos portaban este gen en los distintos aislados analizados en los estudios. Las cepas presentaban mayor coexpresión con el gen *bla* CTX-M-15 y multirresistencia antimicrobiana.

Conclusiones: Existe un número escaso de publicaciones respecto a este tema en el continente americano. Los estudios incluidos provienen en su mayoría de países europeos. Los resultados obtenidos demuestran que la diversidad clonal de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 incide en el aumento de la multirresistencia a nivel mundial.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, epidemiología molecular, OXA-48, resistencia antimicrobiana, carbapenemasas.

ABSTRACT

Introduction: The increase in reports of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the bla OXA-48 gene in the last decade is a global problem. This type of strain presents higher resistance to carbapenems. Consequently, the therapeutic options for infections caused by this microorganism are decreasing. Therefore, this literature review aims to describe the different clonality, carrier plasmids, and antimicrobial susceptibility. In this way, establish epidemiological relationships between regions to define the panorama of the appearance and circulation of this type of carbapenemases.

Methodology: The narrative literature review was carried out from databases indexed in the PUCE Virtual Library with scientific literature published from January 1, 2011, to July 1, 2021, from primary, secondary, and tertiary sources. Information retrieval and synthesis followed the recommendations proposed by the PRISMA statement and the STROBE checklist.

Results: The research included eleven studies characterizing isolates of *K. pneumoniae* producing the bla_{OXA-48} gene. 52.64% of the information from the studies came from European countries, 46.48% from Asia, and 0.88% from America. They identified 54 sequence types. In addition, ten different plasmids carried this gene in the unlike isolates analyzed in the studies. The strains showed higher co-expression with the bla_{CTX-M-15} gene. It was reported elevated resistance to ertapenem, ciprofloxacin, and gentamicin.

Conclusions: There is an insufficient number of publications regarding OXA-48-producing *K. pneumoniae* in the Americas. The studies included are mainly from European countries. Undoubtedly, the results obtained show that the different clonality of OXA-48-producing *K. pneumoniae* influences the rise of multidrug resistance worldwide.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, molecular epidemiology, OXA-48, antimicrobial resistance, carbapenemases.

1. INTRODUCCIÓN

La aparición y propagación de la resistencia de enterobacterias a los antibióticos carbapenémicos (ERC) se presenta como un problema emergente que se ha observado a nivel global (Cantón & Bou, 2017). En los últimos años se ha evidenciado una rápida difusión de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, convirtiéndose en un patógeno de prioridad crítica (OMS, 2017; Wang *et al.*, 2020). Las oxacilinas o betalactamasas de clase D se presentan como un grupo muy heterogéneo de enzimas en el cual OXA-48 se destaca por su alarmante incremento (Cantón & Bou, 2017). OXA-48, se identificó inicialmente en Turquía en 2001 en un aislado de *K. pneumoniae* presentando una notoria capacidad de diseminación, en Medio Oriente, norte de África, Asia, América Latina, Europa y Estados Unidos (Cantón & Bou, 2017).

Las carbapenemasas son enzimas que hidrolizan a la mayoría de los antibióticos betalactámicos y carbapenémicos, pero presentan actividad débil a cefalosporinas (Villacís *et al.*, 2020). El gen *bla*_{OXA-48} ubicado en el transposón Tn 1999, es flanqueado de la secuencia de inserción IS1999 (Machuca *et al.*, 2018) y su transferencia genética está relacionada con su ubicación en un único plásmido conjuntivo del tipo IncL/M, otorgando la capacidad de ser transferido a diferentes géneros de la familia Enterobacteriaceae y otras familias del orden Enterobacterales ocasionando multirresistencia (Cantón & Bou, 2017).

La capacidad moderada de hidrolizar a los carbapenémicos representa una dificultad para su identificación (Cantón & Bou, 2017). Por lo tanto, la detección fenotípica se debe correlacionar con métodos genotípicos que permiten la caracterización molecular de cepas de *K. pneumoniae* portadoras de este mecanismo de resistencia y determinar el panorama de la aparición y circulación de este tipo de carbapenemasas (Rada *et al.*, 2019).

1.1. Planteamiento del problema

Los bacilos Gram negativos han aumentado su multirresistencia (MDR, del inglés *multidrug-resistant*) a los antimicrobianos y se identifican cada vez más en muchos países, evidenciándose determinantes génicos responsables de carbapenemasas y

betalactamasas, lo cual ha reducido notablemente las alternativas terapéuticas (Cantón & Bou, 2017).

Desde el punto de vista clínico, MDR es la pérdida de sensibilidad ante un antibiótico de por lo menos tres grupos de antimicrobianos (Cantón & Bou, 2017), y el aumento de cepas MDR de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos es una problemática relacionada tanto con Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) como infecciones esporádicas comunitarias influyendo en un aumento de la morbilidad y mortalidad de infecciones ocasionadas por este microorganismo (Villacís *et al.*, 2020). El incremento de este tipo de aislamientos representa para las bacterias resistentes mayor probabilidad de adquirir y acumular más mecanismos de resistencia (Cantón & Bou, 2017), lo que ocasiona que este tipo de cepas se conviertan en dominantes o denominadas como “clones de alto riesgo” caracterizándose principalmente por tener un aumento en su capacidad de diseminación, tanto ambiental y biológico a un nivel local y mundial. La principal consecuencia de dicho fenómeno es la ineficacia de los tratamientos antibióticos. Con el aumento de clones de alto riesgo, las poblaciones de microorganismo sensibles llegan a desaparecer, llevando a la persistencia de las más resistentes (Cantón & Bou, 2017).

La identificación de este tipo de carbapenemasa dentro del laboratorio clínico manifiesta una gran dificultad, dado que el gen *bla*_{OXA-48} presenta valores de CMI (concentración mínima inhibitoria) más bajos que otras enzimas. De acuerdo con Prat. (2018), es conveniente establecer criterios de sospecha de cepas productoras de carbapenemasas tales como: resultados de imipenem o meropenem intermedios o resistentes en base a puntos de cortes para Enterobacterias propuestas por CLSI (del inglés, *Clinical Laboratory Standards Institute*) o EUCAST (del inglés, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

La interpretación de susceptibilidad a carbapenémicos en el continente americano se apoya en puntos de cortes según las guías del CLSI. El método de difusión con concentración de 10µg establece que, un halo de imipenem y meropenem ≤ 19 mm, sugiere la presencia de una carbapenemasa. Por otra parte, en métodos automatizados un CMI en imipenem y meropenem de 2-4µg/mL es un buen indicador de carbapenemasas (CLSI, 2019). Así mismo, se requiere la realización de pruebas fenotípicas específicas y más

sensibles que detectan carbapenemasas tipo OXA como lo son el test de Hodge Modificado con Tritón y test de Carba NP para su confirmación (Prat, 2018).

En 2013, un estudio multicéntrico realizado en 83 hospitales de España y con apoyo de la red de vigilancia española detectó el incremento de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), dentro de este grupo se destacó con mayor frecuencia OXA-48 afectando a cepas de *K. pneumoniae* en mayor porcentaje (Cantón & Bou, 2017). Con respecto a secuencias tipo más prevalentes se describieron ST11, ST15 y ST405 (Cantón & Bou, 2017). De igual manera, la red de vigilancia ecuatoriana en 2016 identificó carbapenemasas en una cepa de *K. pneumoniae* revelando la presencia del gen *bla_{OXA-48}* en una secuencia tipo de ST307 (Villacís *et al.*, 2020) a partir del cual no han sido descritos casos nuevos en el país. Aunque existe el posible riesgo de transmisión por plásmidos a otras cepas bacterianas y porten este gen de manera silenciosa, lo que puede generar brotes epidémicos a futuro. En tal sentido, se han reportado la presencia de este gen en cepas de *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* y *Klebsiella oxytoca* (Guzmán *et al.*, 2021; Mora *et al.*, 2020; Galan *et al.*, 2012).

La diversidad clonal de *K. pneumoniae* con *bla_{OXA-48}* resistente a carbapenémicos es una amenaza actual y la expansión rápida de este tipo de mecanismo puede inducir a una mayor incidencia de cepas MDR (Wyres & Holt, 2018).

1.2. Justificación

La multiresistencia antibiótica de *K. pneumoniae* es un problema creciente en salud pública (Cubero, 2015) y desde su primer reporte en Turquía en 2001 con presencia del gen *bla_{OXA-48}* (Cantón & Bou, 2017), se han realizado a nivel mundial varias investigaciones sobre su incidencia y evolución en brotes intrahospitalarios a causa de este microorganismo (Lu *et al.*, 2020; Jelić *et al.*, 2018; Machuca *et al.*, 2018). Todas las investigaciones confirman la rápida difusión y el desarrollo de brotes intrahospitalarios a veces mortales y con terapias fallidas, debido a que alberga varios genes implicados en la resistencia antimicrobiana sobre todo para carbapenémicos (Mbelle *et al.*, 2020).

En el año 2016, se reportó el primer caso de *K. pneumoniae* con presencia del gen *bla_{OXA-48}* en el Ecuador (Villacís *et al.*, 2020). Sin embargo, desde el primer

reconocimiento de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 en el Ecuador no se ha profundizado en su estudio. Teniendo en cuenta que el gen *bla*_{OXA-48} es capaz de diseminarse a distintos géneros de enterobacterias y su difícil identificación, se podría estar subestimando su incidencia. Con este trabajo se pretende recopilar información actual sobre este tipo de microorganismo a nivel mundial y regional, estableciendo relaciones epidemiológicas sobre la propagación de este mecanismo de resistencia.

1.3. Pregunta de investigación

¿La diversidad clonal de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} identificadas a nivel global inciden en la adquisición de mecanismos de multiresistencia antimicrobiana?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Describir la relación de *K. pneumoniae* con presencia del gen *bla*_{OXA-48} a nivel global y su importancia en la multiresistencia antimicrobiana.

1.4.2. Objetivos específicos

- Describir la secuencia tipo de clones predominantes y plásmidos de *K. pneumoniae* portadoras del gen *bla*_{OXA-48} de cepas *Kpn*-KPC.
- Referir los perfiles de susceptibilidad de antibióticos útiles en cepas de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}.
- Establecer relaciones epidemiológicas de los distintos clones de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} identificados a nivel mundial.

1.5. Delimitación del estudio

La presente revisión bibliográfica narrativa se enfocó en analizar estudios publicados sobre *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}. La información se obtuvo de estudios con diseño observacional publicados en los últimos diez años de artículos originales, artículos de caso reporte, tesis doctorales e informes gubernamentales en idioma inglés y español. La información indexada a revistas que pertenezcan a los cuartiles Q1, Q2. El aumento de la diseminación y la capacidad de adquirir otros mecanismos de resistencia en la última década justifica el estudio de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

Esta revisión bibliográfica narrativa es de tipo descriptivo, por lo tanto, el objetivo de la investigación fue recopilar información sobre la situación actual de la resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} a nivel mundial y de la región.

2.2. Identificación del campo de estudio

La investigación se encuentra definida dentro del área de microbiología, epidemiología y biología molecular las cuales permitirán estudiar la relación genética de *K. pneumoniae* con el mecanismo de resistencia OXA-48 a nivel molecular, con la finalidad de investigar su distribución y aparición de brotes epidémicos en la población.

2.3. Proceso de revisión bibliográfica

En esta revisión bibliográfica se utilizó el diagrama de flujo propuesto por Moher *et al.* (2009) y siguió las recomendaciones de Medina- López, Marín- García, & Alfalla-Luque. (2010) que se encuentran descritos en los siguientes apartados.

2.3.1. Selección de las fuentes de información

Para la búsqueda de literatura científica se empleó bases de datos disponibles de la hemeroteca virtual PUCE. La literatura científica se obtuvo de fuentes primarias como lo son artículos científicos publicados en revistas que se encuentren indexadas en diferentes bases de datos. Fuentes secundarias; tesis doctorales, actas de congresos e informes de organizaciones gubernamentales que permitan detectar información necesaria y relacionada con el tema de investigación. La selección de las referencias necesarias para este trabajo de revisión bibliográfica se obtuvo de bases de datos presentadas en la Tabla 1.

Tabla 1.

Fuentes de información de base de datos

Fuentes de información	Enlace
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Scopus	https://www.scopus.com
Dialnet	https://dialnet.unirioja.es
Springer Journals	https://link.springer.com
Science Direct	https://www.sciencedirect.com
MDPI	https://www.mdpi.com

2.3.2. Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda de bibliografía sobre la epidemiología molecular de *K. pneumoniae* productora del gen *bla_{OXA-48}* resistente a los antibióticos, se determinaron criterios de inclusión y exclusión para favorecer la filtración de información recuperada de las bases de datos identificadas.

Los criterios de inclusión son:

- Tipo de información: artículos originales, artículos reporte de caso, tesis doctorales, actas de congresos e informes gubernamentales que se encuentren con acceso libre.
- Tipo de estudios: estudios observacionales de tipo transversal, longitudinales, de cohorte y retrospectivos.
- Temporalidad: estudios publicados en el periodo de enero 2011 a julio 2021.
- Idioma: español e inglés.
- Indicadores de importancia relativa de revistas: Q1 y Q2.
- Estudios realizados mediante la técnica molecular de Tipificación Multilocus de Secuencias (MLST, del inglés *Multilocus Sequence Typing*).

- Estudios que traten sobre cepas *Kpn*-KPC.

Los criterios de exclusión son:

- Estudios que evalúen OXA-48 *like* y que no se consideren de interés porque no presenta ninguna relación con los objetivos del tema.
- Estudios realizados únicamente por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa y sus variantes (PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*) o Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE, del inglés *Pulsed Field Gradient Gel Electrophoresis*).

2.3.3. Estrategias de búsqueda

La búsqueda de la información se realizó combinando términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) y Descriptores en Ciencias de Salud (DeCS) con operadores booleanos como *NOT*, *OR*, *AND* como se muestra en el Anexo 1. Las palabras clave que se utilizaron son: *Molecular Epidemiology*, *oxacillinase*, *Klebsiella pneumoniae*, *carbapenemasas*, *drug resistance*, *OXA-48*.

El conector *NOT* se utilizó para la búsqueda de información que se requiera excluir del primer término como por ejemplo localizar documentos que incluyan carbapenemasas, pero se excluya el gen *bla_{KPC}*, el operador *OR* sirvió para identificar términos o palabras que significan lo mismo, como lo son *antibiotic resistance* y *drug resistance* escritas entre paréntesis o comillas. *AND* es un operador que será muy útil para poder dar mayor sensibilidad y especificidad a la búsqueda y localizar información que incluya dos términos, este conector se usó para combinar *Klebsiella pneumoniae* y *Molecular Epidemiology*.

2.3.4. Registro de estrategia de búsqueda y selección

El registro de la búsqueda de información se realizó mediante la estrategia que se describe a continuación:

Se determinó criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente que faciliten el filtrado de la información. Seguidamente, se estableció la estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos con términos MeSH y DeCS (Anexo 1). Para el análisis de la recuperación de información, el gestor bibliográfico Zotero fue la herramienta que permitió el registro de los estudios, el programa Excel es la herramienta que permitió la creación de matrices para la organización de la información y Power BI la herramienta de análisis de datos que proporcionó gráficas para visualizar la información organizada en las matrices.

La evaluación y selección de los estudios registrados fue en cuatro fases según lo indica Moher *et al.* (2019) en la Figura 1 y que se detallan minuciosamente en el siguiente capítulo.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Criterios de búsqueda

Para la selección de estudios se tomó en cuenta el período de tiempo, definido entre enero de 2011 a julio de 2021. Durante el cual, el gen *bla*_{OXA-48} emergió notablemente.

Los estudios deben ser realizados mediante MLST que es un método que permite identificar clones basado en un estudio de 7 genes, según la secuencia identificada se asigna un número que se almacena en la base de datos MLST que contiene secuencias de referencia.

Los estudios deben ser publicados en revistas que se encuentren dentro de los cuartiles Q1 y Q2. El factor de impacto permite conocer la importancia relativa de la revista dentro del campo de estudio (microbiología). El tipo de estudio a considerar, son estudios observacionales que, según su objetivo, se acoplen con un diseño descriptivo o analítico. Los estudios deben ser publicados en idioma inglés y español.

3.2. Pasos de depuración y selección de información

La revisión de la información se realizó en base al diagrama de flujo de Moher y PRISMA que se indica la Figura 1 siguiendo las siguientes fases:

- Fase de identificación: los estudios que se recuperaron mediante la estrategia de búsqueda planteada en el Anexo 1 se registraron utilizando la herramienta bibliográfica de Zotero para depurarlos y eliminar estudios duplicados encontrados en las bases de datos usadas.
- Fase de selección: la selección de los estudios obtenidos tras la eliminación de los estudios duplicados se detalla en el Anexo 2. Se analizó el título y resumen de los estudios recuperados para seleccionar los que presenten relación con el tema de investigación y sus resultados puedan ser aplicados en la revisión.

- Fase de elegibilidad: los estudios elegidos fueron evaluados mediante la lectura completa de los artículos y en base a los criterios de elegibilidad previamente establecidos para su inclusión y posterior análisis de información para la revisión bibliográfica presente. Los estudios no seleccionados y su razón se presentan en el Anexo 3 y son aquellos que no guarden relación alguna con el tema planteado.
- Fase de inclusión: Los estudios incluidos se rigieron a la lista de verificación mediante el método STROBE que se detalla específicamente en el Anexo 4. Los estudios incluidos con su correspondiente información para la revisión bibliográfica se presentan en el Anexo 5. Con los datos se procedió a un análisis, síntesis y reporte de resultados de la revisión bibliográfica para dar respuesta a los objetivos planteados inicialmente en el trabajo de investigación. Los datos de la información se encuentran descritos en el Anexo 6.

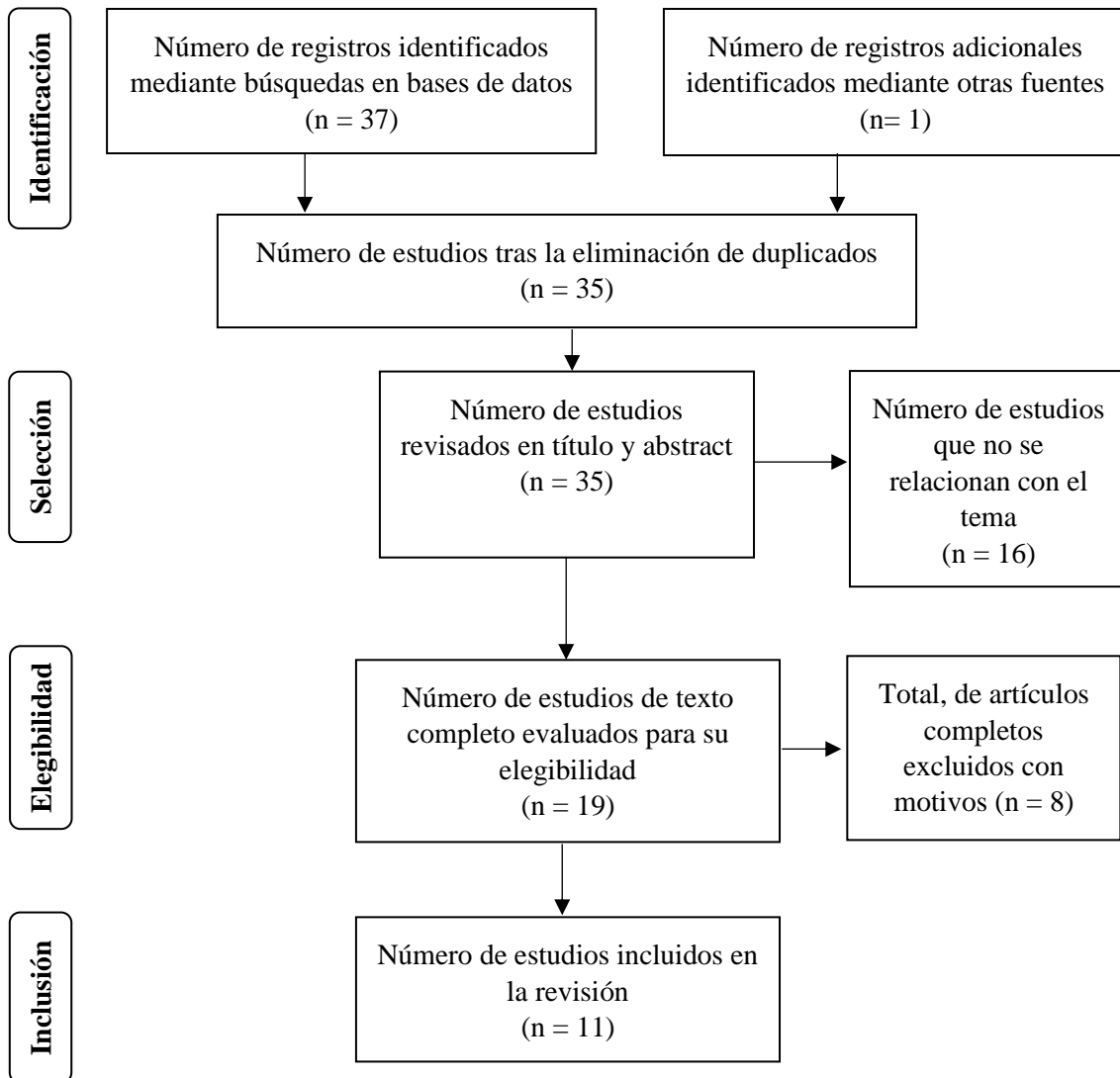
La evaluación de los estudios incluidos con base en la declaración de la Iniciativa STROBE (STROBE *et al.*,2009) que se indica en el Anexo 3. Evalúa los puntos más importantes de los estudios incluidos.

- Como primer dominio se encuentra el título y el resumen, el título permitió identificar el diseño del estudio mientras que, el resumen proporciono una síntesis estructurada y breve de que se trata el estudio, que se ha realizado y lo que se ha obtenido de resultados.
- El siguiente dominio es la introducción, la cual explica los antecedentes y fundamentos científicos de la investigación. Asimismo, permitió reconocer objetivos o hipótesis que guarden relación con el objetivo de la investigación.
- En el tercer dominio se analizó la metodología usada, este punto es muy importante debido a que se explica el diseño de estudio, el marco en el que se ha realizado, los criterios de elegibilidad y la definición de las variables, el tamaño de muestra del estudio y los métodos usados en su investigación.
- Y por último el cuarto dominio que son los resultados y discusión, que describieron las características de los datos obtenidos y los posibles factores que influyen en el tema

de investigación planteado, que junto con la discusión resumirán los hallazgos más importantes del estudio realizado, sus limitaciones e interpretaciones.

Figura 1.

Diagrama de flujo de recopilación de información



Nota: Diagrama adaptado de "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: PRISMA Statement" (p. 3), de D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff y D. Altman, 2009. PLoS Med 6(7): e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. © 2009 Moher et al.

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

De acuerdo con el registro y la estrategia de búsqueda se recuperó un total de 38 estudios a través de las distintas bases de datos indexadas en la hemeroteca virtual de la PUCE y mediante el buscador Google académico. En la eliminación de duplicados se obtuvo 35 y finalmente tras analizarlos por título y resumen se seleccionaron 19 estudios. Del total de estudios seleccionados 8 fueron eliminados.

Se incluyeron un total de 11 estudios sobre Epidemiología Molecular de *Klebsiella pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} publicados entre enero del 2010 a julio del 2021. De los 11 estudios incluidos (7/11) son documentos de tipo artículos originales, (2/11) son notas de investigación y únicamente un estudio es tesis doctoral y artículo tipo caso reporte.

En cuanto al índice de importancia relativa de las revistas en las cuales fueron publicados los distintos estudios (8/10) se ubican en el primer cuartil. La mayor parte de los estudios fueron publicados en el idioma inglés y tan solo uno en idioma español. La descripción general de los estudios seleccionados se encuentra resumida en la Tabla 2.

Los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica narrativa que cumplieron todos los criterios de inclusión fueron analizados mediante una lectura crítica y analítica para evaluar y correlacionar con los objetivos planteados de la investigación. La lectura de los estudios incluidos permitió obtener información relevante para el tema de investigación, de esta manera se realizó la caracterización de los estudios incluidos que se presentan en el Anexo 7.

Tabla 2.*Descripción general de estudios seleccionados*

Base de datos	Tipo de documento	PMDI/ DOI	Referencia	Año de publicación	Título del documento	País	Nombre de la revista indexada	Cuartil de la revista
PubMed	Nota de Investigación	24942039	Liapis et al.,	2014	Molecular epidemiology of OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in France	Francia	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	Q1
PubMed	Nota de Investigación	21973185	Potron et al.,	2011	European dissemination of a single OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone	Países Bajos	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	Q1
Scopus	Artículo original	10.1016/j.jgar.2020.04.007	Lopes et al.,	2020	Epidemiology of carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in northern Portugal: Predominance of KPC-2 and OXA-48	Portugal	<i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i>	Q2
Scopus	Artículo original	10.3389/fmicb.2019.02961	Miro et al.,	2020	Core/Whole Genome Multilocus Sequence Typing and Core Genome SNP-Based Typing of OXA-48-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Clinical Isolates From Spain	España	<i>Frontiers in Microbiology</i>	Q1
Scopus	Artículo original	10.1093/jac/dky081	Solgi et al.,	2018	Molecular epidemiology of NDM-1- and OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in an Iranian hospital: clonal dissemination of ST11 and ST893	Irán	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Q1

Base de datos	Tipo de documento	PMDI/ DOI	Referencia	Año de publicación	Título del documento	País	Nombre de la revista indexada	Cuartil de la revista
Scopus	Artículo original	10.1186/s12879-017-2570-y	Tada et al.,	2017	Dissemination of Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> clinical isolates with various combinations of Carbapenemases (KPC-2, NDM-1, NDM-4, and OXA-48) and 16S rRNA Methylases (RmtB and RmtC) in Vietnam	Vietnam	<i>BMC Infect. Dis.</i>	Q1
Scopus	Artículo original	10.1093/jac/dks383	Oteo et al.,	2013	Emergence of OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain	España	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Q1
Dialnet	Tesis doctoral	http://purl.org/dc/dcmitype/Text	García,	2020	Análisis genómico de Enterobacterales productores de carbapenemasas de interés clínico en el Hospital Universitario 12 de Octubre.	España	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>	No aplica
Science Direct	Artículo original	10.1016/j.jmii.2020.04.006	Wang et al.,	2021	Molecular epidemiology and resistance patterns of blaOXA-48 <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> : A nationwide multicenter study in Taiwan	Taiwán	<i>Journal of Microbiology, Immunology, and Infection</i>	Q1
MDPI	Artículo original	10.3390/microorganisms8030435	Villacís et al.,	2020	OXA-48 Carbapenemase in <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 307 in Ecuador	Ecuador	<i>Microorganism</i>	Q2
Google Académico	Artículo reporte de caso	10.1128/JCM.02580-12	Mathers et al.,	2013	First Clinical Cases of OXA-48-Producing Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in the United States: the “Menace” Arrives in the New World	Estados Unidos	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Q1

4. RESULTADOS

La revisión bibliográfica sobre epidemiología molecular de la resistencia antimicrobiana global de *Klebsiella pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}, incluyó 11 estudios. El análisis de la literatura de los estudios procedentes de revistas científicas y publicados a nivel mundial en la última década refleja los siguientes resultados.

4.1. Diseminación global

En el año 2001 en Turquía se detecta la primera cepa de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}. Desde aquel momento, este tipo de mecanismo se ha distribuido alarmantemente en la última década a través del mundo, afectando en mayor medida a esta especie de enterobacteria.

De los 11 estudios incluidos que caracterizaron cepas OXA-48-Kp, 6 fueron realizados en el continente europeo (España; n=3, Francia; n=1, Portugal; n=1, Países Bajos; n=1), 2 en América (Estados Unidos; n=1, Ecuador; n=1), 2 en Asia (Vietnam, n=1, Taiwán; n=1) y uno en la región del sur de Asia (Irán; n=1). En la Figura 2 se muestra la ubicación geográfica en donde se llevó a cabo cada estudio. En los estudios publicados por cada país se evidencia que *K. pneumoniae* productora de OXA-48 se ha diseminado en varias áreas geográficas. En esta revisión bibliográfica se analizaron estudios publicados en 3 de los grandes continentes y con mayor número de estudios realizados en países europeos como España, Francia, Portugal y Países Bajos. Esto lo afirma Potron *et al.* (2011) en su estudio realizado en Países Bajos sobre varios informes en esta región y en el área del Mediterráneo con la aparición y difusión de este mecanismo dentro del grupo Enterobacteriaceae y del orden Enterobacterales.

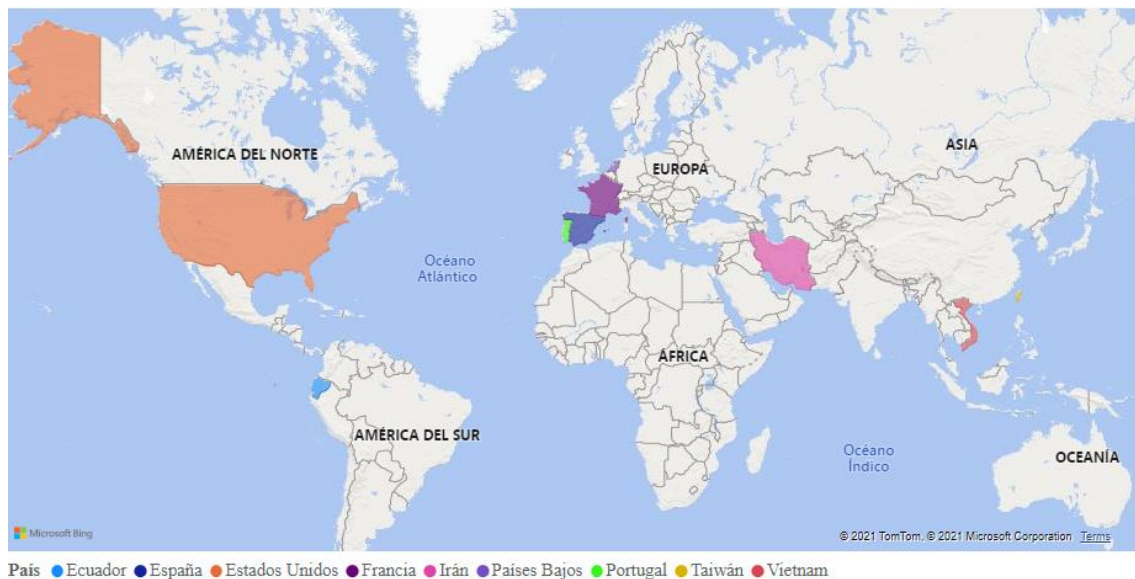
De la misma manera Oteo *et al.* (2013a) menciona la rápida difusión y el aumento en la identificación de cepas OXA-48-Kp en España. Por otra parte, García. (2020) reveló un cambio en el escenario epidemiológico de España, debido a que *K. pneumoniae* productora de OXA-48 emergió y desplazó a otros tipos de mecanismos como lo son VIM-1 y KPC-2. Esto representa que, en un futuro OXA-48 pueda llegar hacer uno de los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana a nivel global.

En el estudio realizado por Solgi *et al.* (2018) se destaca el aumento y surgimiento de OXA-48-Kp en el Medio Oriente entre el 2013 a 2015 del 12,2% al 41,7% respectivamente. Ahora bien, Turquía y la cuenca del Mediterráneo son las principales áreas de reservorio de este mecanismo de resistencia, lo que ha llevado a considerar a estas áreas en un nivel alto de endemidad.

Irán es un país que se ubica geográficamente en Medio Oriente, limitando con países endémicos de OXA-48. La movilidad de la población es alta entre estos países, ya sea por distintos motivos como el turismo o migración relacionada a conflictos sociopolíticos y económicos de la región. De ello resulta necesario mencionar que, la migración o movilidad ya sea cualquiera su motivo, ocurre en la última década bajo un contexto de globalización que ha causado un gran efecto en su diseminación. La cuenca del Mediterráneo es utilizada como ruta de paso hacia los países europeos ocasionando de esta manera la difusión acelerada de OXA-48 por el mundo (Pérez, 2011).

Figura 2.

Ubicación geográfica de los estudios incluidos



4.2. Descripción de carbapenemasas y BLEE identificadas

De los 11 estudios, en 9 se identificaron otros mecanismos de resistencia y tan solo 2 estudios que pertenecen a Ecuador y Portugal no se menciona un mecanismo de resistencia expresado juntamente con OXA-48. En los distintos estudios se reportó cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KPC) entre las cuales se encuentra carbapenemasas de clase A (tipo KPC), clase B (NDM) y clase D (similar a OXA-48). De igual forma se identificaron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) de tipo CTX-M-15, TEM y SHV.

Se describe a BLEE de tipo CTX-M-15 en 9 estudios. En el estudio realizado en Francia por Liapis *et al.* (2014) informa que todos los aislados de OXA-48-Kp, produjeron CTX-M-15 lo cual ratifica los datos obtenidos (Anexo 7) de los distintos estudios evaluados.

El aumento de carbapenemasas producidas por *K. pneumoniae* reduce sustancialmente las opciones terapéuticas. Este tipo de enzimas hidrolizan en su gran mayoría a los antibióticos β -lactámicos entre los que se encuentra los carbapenémicos que son usados en última instancia como tratamiento ante bacterias MDR (Tada *et al.*, 2017). Oteo *et al.* (2013a) expresa que la mayor frecuencia de coexpresión de *bla*_{CTX-M-15} y *bla*_{OXA-48} es muy preocupante, en el contexto de poder establecer un tratamiento eficaz. Asimismo, lo explica en su estudio Solgi *et al.* (2018) con el hallazgo de genes *bla*_{OXA-48} y *bla*_{NDM-1} juntos en países asiáticos y europeos. Tanto Oteo *et al.* (2013a) como Solgi *et al.* (2018) concluyen que la propagación de carbapenemasas y BLEE se debe a la diseminación clonal de *K. pneumoniae* que albergan plásmidos que portan estos genes.

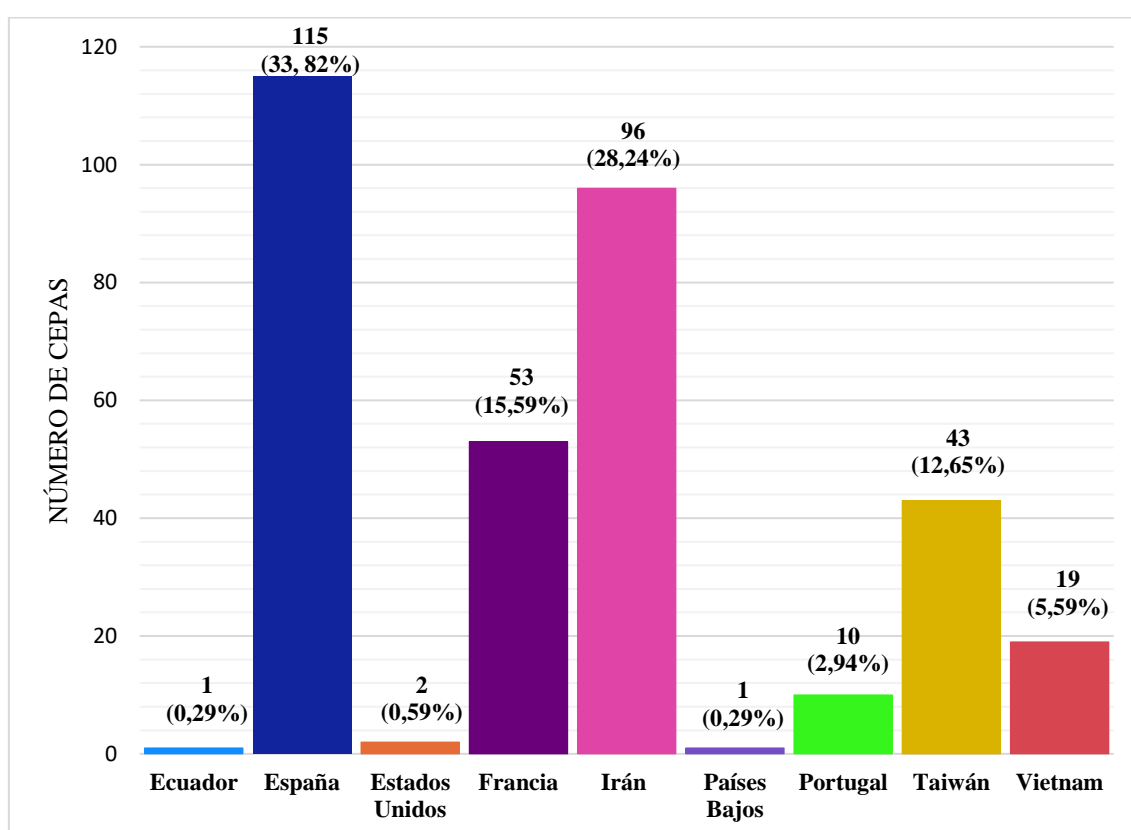
De ahí que, la expresión de genes BLEE y de carbapenemasas en estas cepas contribuyen en la multirresistencia antimicrobiana y aumenta la morbilidad y mortalidad de las infecciones a causa de este microorganismo.

4.3. Epidemiología molecular

De acuerdo con los estudios evaluados y publicados sobre epidemiología molecular de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} que caracterizaron cepas OXA-48-Kp en Europa, América y Asia. La descripción de los estudios realizados en cepas identificadas en el continente europeo representa el 52,64% del total de la información analizada. En Asia la información analizada representa el 46,48% y en América el 0,88%. Estos resultados describen claramente que más de la mitad de la información evaluada en esta revisión bibliográfica corresponde a estudios realizados en países europeos con un mínimo porcentaje de información recuperada del continente americano. El total de cepas OXA-48-Kp caracterizadas por país se describen en la Figura 3.

Figura 3.

Número de cepas OXA-48-Kp caracterizadas por país

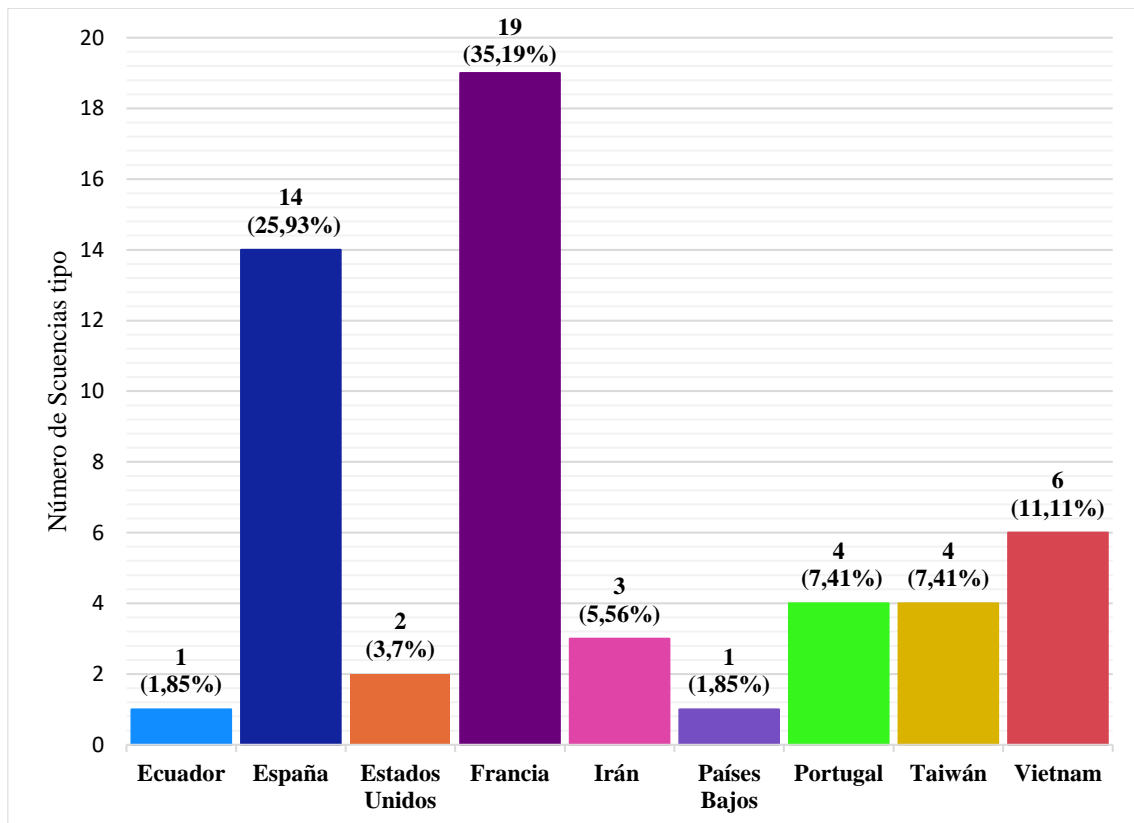


4.3.1. Descripción de secuencias tipo identificadas

Al realizar el análisis sobre secuencias tipo (ST, asignación numérica a la variante del gen que determina el perfil alélico de la cepa) identificadas en los estudios, se observa que la región europea aporta con más información, contando con un 70,38% de ST descritas. En la región asiática la información representa el 24,08% mientras que en la región del continente americano la información cubre el 5,55% de las ST descritas en esta revisión. La información recopilada del número ST identificadas por cada país y en cada estudio se menciona en la Figura 4 y sus características en el Anexo 6.

Figura 4.

Número de secuencias tipo identificadas por país



Los aislamientos evaluados por Liapis *et al.* (2014) se distribuyeron en 19 ST de aislados de 21 hospitales de 10 regiones francesas. Cinco fueron clones dominantes (ST15, ST101, ST147, ST395 y ST405). ST15 fue la más frecuente con 14 aislamientos, ST147 y ST395 se identificó en 6 aislamientos cada uno, ST101 y ST405 en 5 aislamientos cada uno. Con respecto a otros mecanismos de resistencia identificados en

estos aislamientos, el 95% coprodujo BLEE de tipo CTX-M-15. En cuanto a la procedencia de los aislados, las muestras clínicas se habían recuperado de pacientes que viajaron o fueron intervenidos quirúrgicamente en países extranjeros. Sin embargo, se menciona que la producción de BLEE no se vinculó con viajes al extranjero.

Entre los estudios realizados en España, el estudio de García. (2020) identificó 3 ST destacando como clon predominante a ST11. Mientras que Oteo *et al.* (2013a) en su estudio describe a 6 ST identificadas, siendo ST663 el clon predominante. De los dos estudios antes mencionados, los aislamientos fueron obtenidos de pacientes con infecciones de tipo IAAS sin vinculación con viajes al extranjero y con coproducción de una BLEE de tipo CTX-M-15. Por otra parte, el estudio realizado por Miro *et al.* (2020) caracterizó 5 ST distintas de las cuales ST405 fue el clon predominante. Las ST proceden de muestras clínicas de pacientes sin ninguna relación con viajes al extranjero y de casos de infección esporádicos y se confirmó la presencia de BLEE tipo CTX-M-15 junto a OXA-1.

De acuerdo con los estudios realizados en Países Bajos y Portugal, se recopiló información de 1 y 10 aislamientos respectivamente. Potron *et al.* (2011) caracterizó una cepa de ST395 sin ninguna vinculación a viajes al extranjero y modo de infección IAAS. La ST395 presentaba producción de BLEE de tipo CTX-M-15, TEM-1, SHV-1 y OXA-1. Lopes *et al.* (2020) identifica 4 ST, obteniendo como clon predominante a ST11 y sin identificación de otros mecanismos de resistencia.

La información procedente de estudios realizados en países asiáticos reveló lo siguiente. Tada *et al.* (2017) identifica 6 ST en su estudio realizado en Vietnam, destacando la presencia de ST15 y ST16 considerados como clones internacionales. Todas las ST procedían de pacientes con historial de viajes al extranjero y con infecciones tipo IAAS y albergaban genes que codificaban diversas carbapenemasas y β -lactamasas ($bla_{CTX-M-15}$, bla_{SHV-28} , bla_{TEM-1}). En Taiwán los resultados de Wang *et al.* (2021) en su estudio describe 4 ST, siendo ST11 el clon predominante. Su transmisión fue tanto intrahospitalaria como interhospitalaria sin relación a viajes al extranjero. Presentaban genes de BLEE ($bla_{CTX-M-15}$, bla_{KPC}) y AmpC. Solgi *et al.* (2018) en su estudio realizado en Irán identifica 3 ST siendo ST11 el clon predominante. No se relaciona a viajes al extranjero y presenta genes de BLEE ($bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM} , bla_{SHV} y bla_{NDM-1}).

Finalmente, los estudios realizados en el continente americano se caracterizan por partir de casos de pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas en el extranjero. En Estados Unidos identifican 2 ST, ST199 (procedencia del paciente- Arabia Saudita) y ST43 (procedencia del paciente- India) (Mathers *et al.*, 2013). Ambos pacientes refirieron ser tratados con piperacilina/ tozbactam durante 7 días. Estos aislamientos produjeron BLEE y carbapenemasas. En Ecuador se identificó a ST307 (procedencia del paciente- Ucrania) sin embargo, no se describieron otros mecanismos de resistencia adjuntos (Villacís *et al.*, 2020).

4.3.2. Descripción de plásmidos

De igual importancia son los plásmidos portadores del gen *bla_{OXA-48}* que describen cada país (Figura 5). Se identificó 10 grupos de incompatibilidad, destacando la presencia del plásmido del grupo de incompatibilidad IncL/M en varios estudios. Estos elementos móviles son los responsables en gran parte de su propagación. Las características específicas de cada plásmido y que tipo de ST los transportaban se explica en el Anexo 6 y 7.

Es así como, España al ser el país con más estudios incluidos en la revisión bibliográfica, describe 7 tipos distintos de plásmidos (García, 2020; Miro *et al.*, 2020; Oteo *et al.*, 2013a). El gen *bla_{OXA-48}* caracterizado en el estudio realizado por García. (2020) se encontró en 4 plásmidos asociados a distintos grupos de incompatibilidad (IncFIB, IncFII, IncL/M, IncR) y formando parte del transposón *Tn1999.2* que se encontraba dentro del gen *tir*. En cambio, en otro estudio este gen se encontró en 5 tipos de plásmidos (IncL, IncFIB, IncFIIk, IncR, IncHI1B) siendo positivo todos sus aislamientos para los grupos de incompatibilidad IncL e IncFIB, el plásmido IncFIIk lo portaban ST específicas (ST17, ST1233, ST14), mientras que los plásmidos IncR e IncHI1B portaban las ST101 y ST405 respectivamente (Miro *et al.*, 2020). Y Oteo *et al.* (2013a) describió en su estudio a IncL/M como único plásmido.

En Francia todos sus aislamientos transportaban este gen por medio del plásmido IncL/M (Liapis *et al.*, 2014). En Países Bajos la única cepa estudiada, lo transportaba mediante un plásmido del grupo IncA/C (Potron *et al.*, 2011). Al contrario del estudio

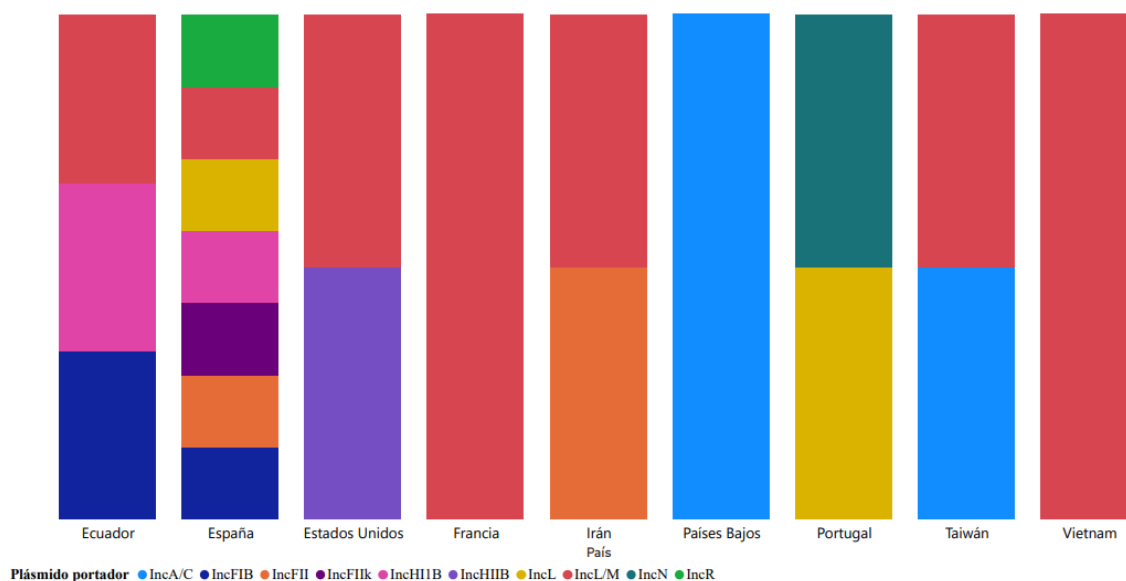
realizado en Portugal que describió 2 tipos de plásmidos (IncL e IncN), distribuyéndose IncL en todos sus aislamientos y IncN en ST15 (Lopes *et al.*, 2020).

Los plásmidos portadores del gen en los estudios obtenidos del continente asiático describen los siguiente. En Irán, el gen era transportado por el grupo IncL/M e IncFII (Solgi *et al.*, 2018). Taiwán los grupos IncL/M e IncA/C (Wang *et al.*, 2021). Y en Vietnam un único grupo el cual es IncL/M (Tada *et al.*, 2017).

De la información que corresponde al continente americano, Estados Unidos reportó el grupo IncL/M transportado por la ST199 y el grupo IncHIIB por la ST43 (Mathers *et al.*, 2013). En Ecuador, la única cepa estudiada transportaba el gen en los grupos IncL/M, IncHI1B, IncFIB (Villacís *et al.*, 2020).

Figura 5.

Plásmidos portadores del gen blaOXA-48 por país



4.4. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana

La mayoría de los aislamientos que se analizaron en los distintos estudios incluidos en esta revisión bibliográfica, reportaron resistencia por lo menos a un antibiótico de los grupos pertenecientes a β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas y polipéptidos. El análisis de la susceptibilidad antimicrobiana

de los clones predominantes, Anexo 8 responde a la pregunta de investigación. La diferente clonalidad de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} incide en la aparición de cepas MDR.

Los perfiles de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de ST predominantes reportadas en los estudios en cada país es preocupante. En los estudios analizados en España se encuentran 5 ST predominantes (ST11, ST15, ST16, ST405, ST663) de las cuales todos presentan resistencia a β -lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas y tan solo el clon ST663 no se describió resistencia a β -lactámicos. Entre los 4 clones con resistencia a β -lactámicos, ERT es un denominador en común. En cuanto al grupo de aminoglucósidos y quinolonas, todos los clones son resistentes a TOB, GEN y CIP. En cuanto a tigeciclina los clones ST15, ST16 y ST663 fueron reportados resistentes (García, 2020; Miro *et al.*, 2020; Oteo *et al.*, 2013a).

Del estudio realizado en Francia por Liapis *et al.* (2014), los perfiles de susceptibilidad y resistencia de los clones predominantes (ST101, ST147, ST15, ST395, ST405) todos reportaron resistencia a β -lactámicos (FOX, CAZ, ERT), aminoglucósidos (TOB) y quinolonas (CIP), mientras que fueron sensibles a carbapenems (IMP, MEM).

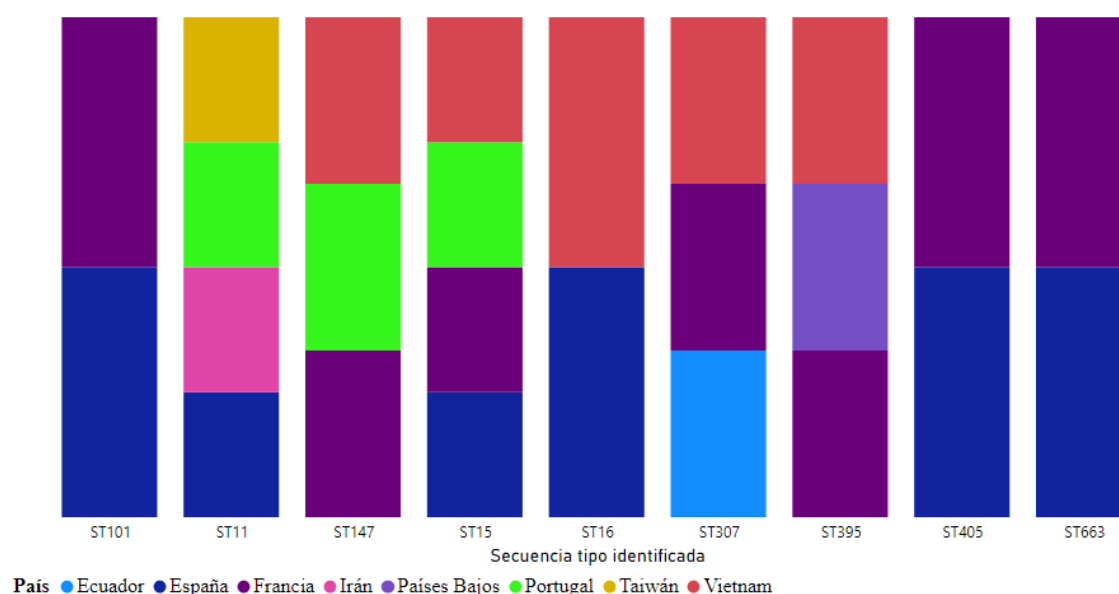
Los clones predominantes ST15, ST16, ST307 y ST395 analizados en un estudio realizado en Vietnam, todos presentaban resistencia a β -lactámicos (CAZ, IMP, MEM), aminoglucósidos (AMK), quinolonas (CIP) y tetraciclinas (TIG) con sensibilidad a colistina (Tada *et al.*, 2017). En Irán, los clones ST11 y ST893 fueron resistentes a carbapenémicos (ERT, IMP, MEM) y mantenían sensibilidad a colistina y tigeciclina (Solgi *et al.*, 2018).

En cuanto a clones predominantes del estudio de Lopes *et al.* (2020), fueron cepas resistentes a sulfonamidas (SXT) con mayor resistencia a β -lactámicos y aminoglucósidos. Con respecto a países como Estados Unidos, Ecuador, Países Bajos y Taiwán que se reportó un clon predominante o fue el único analizado, el panorama no es distinto tal como se muestra en el Anexo 8. Estos clones presentaron resistencia a más de 3 β -lactámicos y a uno o dos antibióticos de los grupos tetraciclinas, aminoglucósidos y quinolonas (Potron *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Villacís *et al.*, 2020; Mathers *et al.*, 2013).

Se identificaron ST que fueron descritas en estudios en más de dos países como se informa en la Figura 6, tales como ST11 y ST15 que son considerados clones internacionales. Por lo cual, se analizó de manera más rigurosa los perfiles de resistencia de estos clones.

Figura 6.

Identificación de clones internacionales



Tras el análisis de los perfiles de resistencia de ST internacionales (Anexo 9) y su actividad antimicrobiana ante carbapenémicos que se presentan en la Tabla 3. Se pudo comprobar lo siguiente. ST11 descrita en España, Portugal, Irán y Taiwán demostró ser resistente a los carbapenémicos (ERT, IMP) en todos los estudios realizados en estos países. Dentro del grupo de quinolonas (CIP) presentó resistencia en España, Taiwán y Portugal (Wang *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2020; Solgi *et al.*, 2018; Oteo *et al.*, 2013a).

Los perfiles de resistencia para ST15 en España, Francia, Portugal y Vietnam demuestran que este clon no es susceptible para quinolona (CIP), para carbapenémicos (IMP y MEM) y aminoglucósidos (TOB) (García, 2020; Lopes *et al.*, 2020; Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014).

El clon internacional ST395 presenta un perfil de resistencia similar en los anteriores estudios descritos para β -lactámicos (CAZ, ERT), aminoglucósidos (TOB) y

quinolonas (CIP) en Francia, Vietnam y Países Bajos (Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014; Potron *et al.*, 2011). Para la ST307 los resultados son variados, sin embargo, en los países que identificaron este clon concuerdan en la resistencia a por lo menos un antibiótico carbapenémico (Villacís *et al.*, 2020; Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014). En cuanto lo que se puede observar sobre la resistencia del clon ST147, presentó resistencia a β -lactámicos (FOX, CAZ, ERT, MEM), ante aminoglucósidos (TOB, AMK) y ante quinolonas (CIP) en los tres estudios evaluados por parte de Francia, Portugal y Vietnam (Lopes *et al.*, 2020; Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014).

En síntesis, la mayoría de clones internacionales como ST identificadas en los estudios, presenta mayor resistencia ante los β -lactámicos y aminoglucósidos. A la vez, existen mayor énfasis en carbapenémicos (ERT, IMP, MEM), quinolonas (CIP) y tetraciclinas (GEN). En cuanto a sensibilidad, los datos de los estudios demuestran susceptibilidad a colistina y a la combinación con inhibidores de β -lactamasas (ceftazidima/ avibactam) ya que en ningún estudio reportó resistencia ante estos antibióticos.

Tabla 3.

Actividad antimicrobiana de carbapenems por región sobre clones internacionales

Secuencia tipo	Actividad antimicrobiana de carbapenems por región								
	América			Europa			Asia		
	ERT	IMP	MEM	ERT	IMP	MEM	ERT	IMP	MEM
ST11				R	R	S	R	R	R
ST147				R	S	S	S	R	R
ST15				R	R*	R*	S	R	R
ST16				R	S	S	S	R	R
ST307	R	R	R	R	S	S	S	R	R
ST395				R	S	S	S	R	R
ST405				R	R*	S			
ST101				R	R*	S			
ST663				R	S	S			

Nota: Esta tabla únicamente muestra los datos obtenidos de la actividad antimicrobiana de carbapenems sobre clones internacionales identificados en la revisión bibliográfica; R, resistente; S, sensible, R, resistencia variada en la región; ERT, ertapenem; IMP, imipenem; MEM, meropenem.*

5. DISCUSIÓN

En la actualidad, a nivel mundial se reportan cada vez más cepas multirresistentes. Dentro del grupo de Enterobacteriaceae y Enterobacterales productoras de carbapenemasas, OXA-48 es una de las principales preocupaciones según lo informó la OMS con la publicación de su lista de bacterias prioritarias resistentes a antibióticos (OMS, 2017). La diseminación y el reporte de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} es un problema muy alarmante en el área de salud. Siendo un patógeno de prioridad crítica asociado con la diseminación de cepas multirresistentes. Además de estar relacionado con infecciones en la atención de salud y de tipo comunitario (Cubero, 2015). Con el objetivo de conocer la epidemiología molecular de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48}, se debe describir los clones predominantes que portan este tipo de gen. Conocer el perfil de resistencia y susceptibilidad de estas cepas y cuáles son sus relaciones epidemiológicas entre las características encontradas.

Se ha obtenido información de cepas *K. pneumoniae* portadoras de este gen, han desarrollado otros mecanismos de resistencia como β -lactamasas y BLEE. Esto incide notablemente en el aumento de cepas MDR (Candan & Aksöz, 2015). Esto se relaciona con la diferente clonalidad que ayuda en la diseminación de este tipo de cepas. Las carbapenemasas reportadas en los estudios incluidos pertenecen a tres clases según la clasificación de Ambler. En países como España, Países Bajos, Irán, Vietnam, Taiwán y Estados Unidos han reportado en sus estudios al menos un tipo de carbapenemasas (Miro *et al.*, 2020; Solgi *et al.*, 2018; Tada *et al.*, 2017; Mathers *et al.*, 2013; Potron *et al.*, 2011). De acuerdo con los genes, los predominantes en estas cepas son *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} y *bla*_{OXA-like}. La presencia de las carbapenemasas en América se ha extendido y en países como Estados Unidos, Brasil, Argentina y Colombia se los han considerado endémicos (Angles- Yanqui *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2016).

En Europa, la propagación de KPC varía geográficamente. Se considera endémica en Italia y Polonia, mientras que se describe una difusión esporádica en España, Francia, Alemania, Países Bajos, el Reino Unido, Irlanda y Bélgica (Lee *et al.*, 2016). De igual manera en Asia, aislados de KPC presentan alta prevalencia (Han *et al.*, 2020). *K. pneumoniae* productora de OXA-48 es el microorganismo más reportado dentro del orden

Enterobacteriales productoras de carbapenemasas, superando en número de notificaciones a otras enzimas como VIM-1, IMP o KPC en tan solo 4 años (Muro, 2020).

La expresión conjunta del gen *bla*_{CTX-M-15} en estas cepas puede conferir mayor resistencia, como resultado de su expresión se podría perder la susceptibilidad a cefalosporinas y a la combinación de inhibidores de β -lactamasas y colistina (Conceição *et al.*, 2005). Igualmente se informó en un estudio en Taiwán la presencia de AmpC, lo que otorgó resistencia a cefalosporinas de tercera generación (Wang *et al.*, 2021; Gurung *et al.*, 2020; Martínez, 2009).

Del total de 54 secuencias tipo que se identificaron, se destacan de cada estudio secuencias tipo predominantes que a su vez se han caracterizados en distintos estudios. Los aislados de ST11, ST15, ST16, ST101, ST147, ST307, ST395, ST405 y ST663 se reportaron en más de un estudio, por lo cual se identifican como clones internacionales. Los clones internacionales pueden llegar a ser considerados como clones de alto riesgo y esto se debe a su amplia distribución geográfica y su mayor capacidad de diseminación, colonización y multirresistencia (Vera-Leiva *et al.*, 2017). El clon ST11 es un ya conocido clon de alto riesgo y declarado pandémico, asociado con mayor multirresistencia y expresión de CTX-M-15 con diversas carbapenemasas y BLEE (Gijón *et al.*, 2020; Asencio *et al.*, 2018; Cubero, 2015). Algo semejante ocurre con los clones pandémicos ST15, ST16, ST405, ST101 y ST395 (Fasciana *et al.*, 2019; Pérez-Vázquez *et al.*, 2016; Del Franco *et al.*, 2015). De allí que, los resultados obtenidos de estos clones pandémicos fueron muy predominantes ante otros. ST11 fue caracterizado en casi la mitad de los estudios (5/11) (Wang *et al.*, 2021; García, 2020; Lopes *et al.*, 2020; Solgi *et al.*, 2018; Oteo *et al.*, 2013a), de igual manera ST15 identificado en (4/11) estudios (García, 2020; Lopes *et al.*, 2020; Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014). Estos clones se han distribuido geográficamente en países europeos y asiáticos como clones predominantes según los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica.

Sin embargo, se ha informado de nuevos clones emergentes que podrían convertirse en pandémicos. Este es el caso del clon ST307 y ST147, asociados con varias carbapenemasas. Se menciona que emergieron en Europa a inicios del año 1990 y se convirtieron en patógenos prominentes en un corto tiempo (Peirano *et al.*, 2020). Asimismo, existe evidencia de aislamientos del clon ST307 en Europa, Asia, África y

América con una elevada prevalencia de reportes que expresan el gen *bla*_{CTX-M-15} (Wyres *et al.*, 2019). En relación con el clon ST147, un estudio en Pakistán informa la coexistencia de genes como *bla*_{NDM-1}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{CTX-M-15} y *bla*_{SHV} (Gondal *et al.*, 2020). Ambos clones se han extendido en todos los continentes y ST307 se ha informado como un clon endémico en Italia, Colombia, Estados Unidos y Sudáfrica. Por otra parte, ST147 se presenta como endémico en India, Italia, Grecia y en la región del norte de África (Peirano *et al.*, 2020). Es conveniente mencionar que estudios genéticos han demostrado que ambos clones se encuentran relacionados de manera directa con un plásmido que porta el gen *bla*_{CTX-M-15} con mutaciones idénticas en regiones *gyrA* y *parC* (Peirano *et al.*, 2020; Wyres *et al.*, 2019). Todo esto parece confirmar los resultados obtenidos con respecto a estos clones. Estudios realizados en Francia y Vietnam reportaron tanto a ST307 como ST147 que expresaban a OXA-48 con CTX-M-15 (Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014). De igual importancia, el clon ST307 fue reportado en Ecuador, pero sin identificación de ningún mecanismo adjunto. No obstante, su aislamiento se encuentra relacionado con un caso de una paciente procedente de un país europeo (Villacís *et al.*, 2020).

Los estudios genéticos han aportado con valiosa información, por lo cual existe una hipótesis de que el gen de *bla*_{OXA-48} se obtuvo del plásmido que porta el gen *bla*_{CTX-M-15}, ya que en algunos estudios se reporta el grupo de incompatibilidad de tipo IncL/M como portador de ambos genes (Tada *et al.*, 2017; Liapis *et al.*, 2014). Su introducción en áreas no endémicas ha causado importantes brotes nosocomiales (Pitout *et al.*, 2019), tal y como se describen en los resultados obtenidos de estudios de Taiwán, Vietnam y España (Wang *et al.*, 2021; Tada *et al.*, 2017; Oteo *et al.*, 2013a). Los clones internacionales portan varios genes de carbapenemasas y betalactamasas, lo que representaría una amenaza importante para el sistema de salud y la aparición de cepas con extensa resistencia (XDR) y panresistentes (PDR) (Kamel *et al.*, 2019).

El gen *bla*_{OXA-48} fue portado en 10 diferentes grupos de incompatibilidad de plásmidos identificados en los datos obtenidos en la recopilación de la información de cada estudio, en contraposición a lo mencionado por Cantón & Bou. (2017) que OXA-48 se ubica en un único plásmido de tipo IncL/M. A pesar de que se identificó varios plásmidos portadores de OXA-48 tales como IncL, IncN, IncFIB, IncA/C, IncFII entre otros. El de tipo IncL/M es el más común y el que ha contribuido en mayor medida a su

diseminación (Gondal *et al.*, 2020; Solgi *et al.*, 2018). Aunque en tres estudios este gen no era transportado por este plásmido. Este es el caso de los estudios realizados en Países Bajos que era portado por el grupo IncA/C (Potron *et al.*, 2011), en Portugal por dos grupos, IncL e IncN (Lopes *et al.*, 2020) y en España en 5 grupos, siendo IncL, IncFIB, IncFIik, IncR, IncHI1B (Miro *et al.*, 2020).

Dentro de sus características moleculares, el gen *bla*_{OXA-48} y el grupo IncL/M se encuentran formando parte del transposón Tn1999 con la secuencia de inserción IS1999 y puede llegar a ser transportado por sus variantes Tn1999.2 que tiene una actividad enzimática mucho mayor y Tn1999.3 que contiene una segunda copia de IS1999 (García, 2020; Kocsis *et al.*, 2013; Oteo *et al.*, 2013b; Poriel *et al.*, 2012). Además, posee otras características como lo es la presencia del gen *tir* relacionado con su transmisibilidad eficiente (García, 2020). En otro estudio, se identifica la presencia de operones de transferencia, *trb* y *tra* en el plásmido IncL/M y según su autor también interviene en su eficiente transferencia (Wang *et al.*, 2020). Por ende, la movilización del gen *bla*_{OXA-48} a los distintos plásmidos entre estas cepas portadoras de carbapenemasas está asociada con la secuencia de inserción IS1999 y el transposón Tn1999 y sus variantes. Esto ha facilitado la diseminación de este mecanismo por el mundo.

Sin duda la distinta clonalidad junto con la variedad de plásmidos, carbapenemasas y BLEE identificados han aumentado la resistencia antimicrobiana en cepas OXA-48-Kp. Y es preocupante la propagación de estas cepas a nivel interhospitalario e intrahospitalario. Ya que se debe considerar la aparición de brotes asociados con la atención en salud, tal y como ocurre en España (Oteo *et al.*, 2013b). Así mismo en otros países europeos como Francia, Alemania, Bélgica y Reino Unido han descrito brotes nosocomiales de cepas OXA-48-Kp (Oteo *et al.*, 2015). En general, los datos obtenidos de OXA-48-Kp de los distintos estudios reportan mayor resistencia a antibióticos del grupo aminoglucósidos y β -lactámicos, destacándose de forma individual la resistencia a ertapenem, ciprofloxacina, tobramicina. De acuerdo con otros carbapenémicos como lo son imipenem y meropenem, aminoglucósidos y betalactámicos los datos de resistencia y susceptibilidad varían geográficamente.

Su detección por métodos fenotípicos es difícil debido a su débil capacidad hidrolítica, lo que implica que se las identifique como cepas susceptibles (Benulič *et al.*,

2020; Hartl *et al.*, 2013). En la última década los perfiles de susceptibilidad han cambiado, tal es el caso de la pérdida de susceptibilidad a gentamicina (Monaco *et al.*, 2014). En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana, en todos los estudios se reporta cepas susceptibles a colistina y se debe destacar la terapia combinada entre ceftazidima y avibactam. Pero de igual manera este panorama podría cambiar a futuro por la detección de aislados resistentes a colistina de *K. pneumoniae* productoras de KPC-2 y CTX-M-15 (Mora-Guzmán *et al.*, 2020; Novović *et al.*, 2017).

Con el objetivo de contrarrestar la elevada multirresistencia antimicrobiana de estas cepas, el estudio realizado por Mathers *et al.* (2013), recomienda que se debe precautelar los ingresos hospitalarios de pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas en el extranjero. Dichos pacientes deben ser colocados en cuarentena o ser aislados para evitar posibles brotes hasta que se obtenga los resultados de laboratorio que confirmen o nieguen la presencia de este mecanismo de resistencia.

Por último, esta investigación al ser una revisión bibliográfica narrativa tiene limitaciones. La búsqueda bibliográfica se realizó en base de datos indexadas a la Biblioteca Virtual de la PUCE, sin embargo, el acceso restringido de estudios en revistas en base de datos que no se encontraban indexadas en esta biblioteca, no pudieron ser incluidos en esta revisión. Además, se consideraron únicamente estudios confirmados mediante MLST, excluyendo reportes fenotípicos de este tipo de cepas sin confirmación mediante técnicas moleculares. Por consiguiente, los resultados obtenidos solo reflejan de manera parcial el panorama real de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} a nivel global, debido a que los estudios incluidos representan por región geográfica únicamente como se encuentra el nivel de investigación con respecto a este tema.

CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica consolidó información solo de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} para proporcionar un panorama de la diseminación global de este mecanismo de resistencia y obtener datos epidemiológicos que sirvan para la toma de decisiones ante este problema.

La incidencia de infecciones por cepas de *K. pneumoniae* productora del gen *bla*_{OXA-48} ha mantenido un tipo de tendencia ascendente en la última década. Evidenciándose el desplazamiento de otras carbapenemasas por OXA-48 como predominante en varios países y en especial dentro de la región europea.

Al realizar el análisis de la información recopilada en la revisión bibliográfica, se puede mencionar que, en definitiva, los aislamientos de OXA-48-Kp en su mayoría corresponde a infecciones asociadas con la atención en salud, y su circulación se relaciona directamente con brotes hospitalarios lo que favorece a su diseminación en este ámbito.

Las características moleculares de estas cepas mostraron una gran variedad de secuencias tipo con varios plásmidos portadores del gen *bla*_{OXA-48}, además de identificarse genes relacionados a diferentes mecanismos de resistencia, así como genes que contribuyen con su transmisibilidad. Estas características influyen notablemente en la difusión de cepas multirresistentes.

La mayor frecuencia de expresión entre OXA-48 y CTX-M-15 en clones de alto riesgo influyeron notablemente en el aumento de la resistencia a carbapenémicos, otros β -lactámicos y aminoglucósidos. Reduciendo drásticamente los tratamientos ante cepas MDR.

La mayor información de estudios incluidos procede de Europa, esto puede deberse a los programas activos de vigilancia epidemiológica ante la resistencia antimicrobiana que presentan estos países y su nivel mayor de investigación en la región.

Con respecto a la poca información publicada en la región de Latinoamérica, es probable que la causa sea la falta de comunicación de este tipo de cepas a las entidades correspondientes o debido a la situación de la región ya que pocos centros realizan análisis moleculares. Como se ha mencionado, este tipo de cepas requieren análisis moleculares ya que no basta solo con métodos fenotípicos para su identificación.

BIBLIOGRAFÍA

- Angles-Yanqui, E., Huaranga-Marcelo, J., Sacsquispe-Contreras, R. & Pampa-Espinoza, L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Revista panamericana de salud publica*, 44, e61. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
- Asencio Egea, M. A., Huertas Vaquero, M., Muñoz-Cuevas, C., Gaitán Pitera, J., Herráez Carrera, O., Alcázar Carmona, P., Patiño Ortega, H. D., Franco Huerta, M., Román Ortiz, C., Conde García, M. C., Carranza González, R., Barberá, J. R., & Bautista Sánchez, V. (2018). Diseminación monoclonal de *Klebsiella pneumoniae* productora de CTX-M-15 multirresistente. Impacto de las medidas para controlar el brote [Monoclonal spread of multi-drug resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*. Impact of measures to control the outbreak]. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(3), 237–246.
- Benulič, K., Pirš, M., Couto, N., Chlebowicz, M., Rossen, J., Zorec, T. M., Seme, K., Poljak, M., Lejko Zupanc, T., Ružić-Sabljić, E., & Cerar, T. (2020). Whole-genome sequencing characterization of Slovenian carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, including OXA-48 and NDM-1 producing outbreak isolates. *PloS one*, 15(4), e0231503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231503>
- Candan, E. D., & Aksöz, N. (2015). *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta biochimica Polonica*, 62(4), 867–874. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1148
- Cantón, R., & Bou, G. (2017). Resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos: una amenaza actual y global. *Enferm. infecc. microbiol. clín*, 35(2), 3-10. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-X0213005X1761806X>
- Conceição, T., Brízio, A., Duarte, A., Lito, L.M., Melo Cristino, J., & Salgado, M.J. (2005). First description of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in Portugal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(1), 477-478. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.477-478.2005>
- CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100, 29th ed. 2019.
- Cubero, M. (2015). *Epidemiología molecular, factores de virulencia y caracterización de los mecanismos de resistencia de Klebsiella pneumoniae* [tesis doctoral, Universitat de Barcelona]. <http://hdl.handle.net/2445/101727>

- Del Franco, M., Paone, L., Novati, R., Giacomazzi, C. G., Bagattini, M., Galotto, C., Montanera, P. G., Triassi, M., & Zarrilli, R. (2015). Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Valle d'Aosta region, Italy, shows the emergence of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 101 (ST101 and ST1789). *BMC microbiology*, 15(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0597-z>
- Fasciana, T., Gentile, B., Aquilina, M., Ciammaruconi, A., Mascarella, C., Anselmo, A., Fortunato, A., Fillo, S., Petralito, G., Lista, F., & Giammanco, A. (2019). Co-existence of virulence factors and antibiotic resistance in new *Klebsiella pneumoniae* clones emerging in the south of Italy. *BMC infectious diseases*, 19(1), 928. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4565-3>
- Galan-Sanchez, F., Ruiz del Castillo, B., Marin-Casanova, P., & Rodriguez-Iglesias, M. (2012). Caracterización de *bla*OXA-48 detectada en cepas clínicas de *Enterobacter cloacae* aisladas en el sur de España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(9), 584-585. [10.1016/j.eimc.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.05.002)
- García, J.V. (2020). *Análisis genómico de Enterobacteriales productores de carbapenemasas de interés clínico en el Hospital Universitario 12 de Octubre* [tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Repositorio Fundación Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=285551>
- Gijón, D., Tedim, A. P., Valverde, A., Rodríguez, I., Morosini, M. I., Coque, T. M., Manrique, M., Pareja, E., Tobes, R., Ruiz-Garbajosa, P., & Cantón, R. (2020). Early OXA-48-Producing *Enterobacteriales* Isolates Recovered in a Spanish Hospital Reveal a Complex Introduction Dominated by Sequence Type 11 (ST11) and ST405 *Klebsiella pneumoniae* Clones. *mSphere*, 5(2), e00080-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00080-20>
- Gondal, AJ, Saleem, S., Jahan, S., Choudhry, N. y Yasmin, N. (2020). Novel resistentes a carbapenemes *Klebsiella pneumoniae* ST147 Coharboring *bla*_{NDM-1}, *bla*_{OXA-48} y de espectro extendido β -lactamasas de Pakistán. *Infección y resistencia a los medicamentos*, 13, 2105-2115. <https://doi.org/10.2147/IDR.S251532>
- Gurung, S., Kafle, S., Dhungel, B., Adhikari, N., Thapa Shrestha, U., Adhikari, B., Banjara, M. R., Rijal, K. R., & Ghimire, P. (2020). Detection of OXA-48 Gene in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Samples. *Infection and drug resistance*, 13, 2311–2321. <https://doi.org/10.2147/IDR.S259967>

- Guzmán-Puche, J., Jenayah, R., Pérez-Vázquez, M., Manuel-Causse, Asma, F., Jalel, B., Oteo-Iglesias, J., & Martínez-Martínez, L. (2021). Characterization of OXA-48-producing *Klebsiella oxytoca* isolates from a hospital outbreak in Tunisia. *Journal of global antimicrobial resistance*, 24, 306–310. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.01.008>
- Han, R., Shi, Q., Wu, S., Yin, D., Peng, M., Dong, D., Zheng, Y., Guo, Y., Zhang, R., Hu, F., & CHINET. (2020). Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) Among Carbapenem-Resistance Enterobacteriaceae Isolated From Adult and Children Patients in China. *Front Cell Infect Microbiol*, 10: 314. doi: 10.3389/fcimb.2020.00314
- Hartl, R., Widhalm, S., Kerschner, H., & Apfalter, P. (2013). Temocilin and meropenem to discriminate resistance mechanisms leading to decreased carbapenem susceptibility with focus o OXA-48 in *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(5), 230-232. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60526-7/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60526-7/fulltext)
- Jelić, M., Škrlin, J., Bejuk, D., Koščak, I., Butić, I., Gužvinec, M., & Tambić-Andrašević, A. (2018). Characterization of Isolates Associated with Emergence of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Croatia. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 24(7), 973–979. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0168>
- Kamel, N. A., El-Tayeb, W. N., El-Ansary, M. R., Mansour, M. T., & Aboshanab, K. M. (2019). XDR-*Klebsiella pneumoniae* isolates harboring *blaOXA-48*: *In vitro* and *in vivo* evaluation using a murine thigh infection model. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 244(18), 1658–1664. <https://doi.org/10.1177/1535370219886826>
- Kocsis, E., Savio, C., Piccoli, M., Cornaglia, G., & Mazzariol, A. (2013). *Klebsiella pneumoniae* harboring OXA-48 carbapenemase in a Libyan refugee in Italy. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9), 409-411.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Kim, Y. B., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2016). Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Frontiers in microbiology*, 7, 895. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>
- Liapis, E., Pantel, A., Robert, J., Nicolas-Chanoine, M. H., Cavalié, L., van der Meer-Marquet, N., de Champs, C., Aissa, N., Eloy, C., Blanc, V., Guyeux, C., Hocquet, D., Lavigne, J. P., Bertrand, X., & ONERBA (2014). Molecular epidemiology of

OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in France. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(12), O1121–O1123. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12727>

Lu, M. C., Chen, Y. T., Tang, H. L., Liu, Y. Y., Chen, B. H., Wang, Y. W., . . . Lai, Y. C. (2020). Transmission and evolution of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 in a single hospital in Taiwan. *J. Antimicrob. Chemother*, 75(2), 318–326. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz431>

Lopes, E., Saavedra, M.J., Costa, E., de Lecastre, H., Poirel, L., Aires-de-Souza, M. (2020). Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in northern Portugal: Predominance of KPC-2 and OXA-48. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 349-353. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520301016>

Novović, K., Trudić, A., Brkić, S., Vasiljević, Z., Kojić, M., Medić, D., Ćirković, I., & Jovčić, B. (2017). Molecular Epidemiology of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Serbia from 2013 to 2016. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(5), e02550-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02550-16>

Machuca, J., López-Cerero, L., Fernández-Cuenca, F., Mora-Navas, L., Mediavilla-Gradolph, C., López-Rodríguez, I., & Pascual, Á. (2018). OXA-48-Like-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Southern Spain in 2014-2015. *Antimicrob. Agents Chemother*, 63(1), e01396-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01396-18>

Martínez, D. (2009). Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29(2), 78-83. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es&tlng=es.

Mathers, A. J., Hazen, K. C., Carroll, J., Yeh, A. J., Cox, H. L., Bonomo, R. A., & Sifri, C. D. (2013). First clinical cases of OXA-48-Producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States: the "Menace" Arrives in the new world. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(2), 680-683. <https://doi.org/10.1128/JCM.02580-12>

Mbelle, N. M., Feldman, C., Sekyere, J. O., Maningi, N. E., Modipane, L., & Essack, S. Y. (2020). Pathogenomics and Evolutionary Epidemiology of Multi-Drug Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Pretoria, South Africa. *Scientific reports*, 10(1), 1232. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58012-8>

- Medina-Lopez, C., MARin-Garcia, J., & Alfalla-Luque, R. (2010). Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía. *WPOM*, 1(2), 13-30.
- Miro, E., Rossen, JWA., Chlebowicz, MA., Harmsen, D., Brisse, S., Passet, V., Navarro, F., Friedrich, AW and García-Cobos, S. (2020). Core/Whole Genome Multilocus Sequence Typing and Core Genome SNP-Based Typing of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate From Spain. *Front. Microbiol.* 10:2961. doi: 10.3389/fmicb.2019.02961
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mora-Guzmán, I., Rubio-Perez, I., Domingo-Garcia, D., & Martín-Pérez, E. (2020). Infecciones asociadas a enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48 en pacientes quirúrgicos: consumo de antibióticos y evolución de sensibilidades [Infections by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surgical patients: antibiotic consumption and susceptibility patterns]. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 33(6), 448–452. <https://doi.org/10.37201/req/081.2020>
- Monaco, M., Giani, T., Raffone, M., Arena, F., Garcia-Fernandez, A., Pollini, S., Network EuSCAPE-Italy, Grundmann, H., Pantosti, A., & Rossolini, G. M. (2014). Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 19(42), 20939. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20939>
- Muro, M. (2020). Carbapenemasas: un mecanismo de resistencia bacteriana frente las carbapenemas, antibióticos de último recurso [tesis de grado, Universidad Complutense de Madrid]. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MANUELA%20MURO%20DE%20ZARO%20ALCALA.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). La OMS publica una lista de bacterias para las que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Oteo, J., Ortega, A., Bartolomé, R., Bou, G., Conejo, C., Fernández-Martínez, M., González-López, J. J., Martínez-García, L., Martínez-Martínez, L., Merino, M.,

- Miró, E., Mora, M., Navarro, F., Oliver, A., Pascual, Á., Rodríguez-Baño, J., Ruiz-Carrascoso, G., Ruiz-Garbajosa, P., Zamorano, L., Bautista, V., ... GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. (2015). Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(6), 3406–3412. <https://doi.org/10.1128/AAC.00086-15>
- Oteo, J., Hernández, JM., Espasa, M., Fleites, A., Sáez, D., Bautista, V., Pérez-Vázquez, M., Fernández-García, M^aD., Delgado-Iribarren, A., Sánchez-Romero, I., García-Picazo, L., Miguel, M^aD., Solís, S., Aznar, E., Trujillo, G., Mediavilla, C., Fontanals, D., Rojo, S., Vindel, A., Campos, J. (2013a). Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(2), 317–321. <https://doi.org/10.1093/jac/dks383>
- Oteo, J., Saez, D., Bautista, V., Fernández-Romero, S., Hernández-Molina, J. M., Pérez-Vázquez, M., Aracil, B., Campos, J., & Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. (2013b). Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(12), 6344–6347. <https://doi.org/10.1128/AAC.01513-13>
- Prat, S. (2018). Recomendaciones para detección carbapenemasas en Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. *Instituto de Salud Pública de Chile*. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Recomendaciones%20para%20detecci%C3%B3n%20carbapenemasas%20en%20enterobacterias%20y%20pseudomonas%20aeruginosa..pdf>
- Peirano, G., Chen, L., Kreiswirth, B.N., & Pitout, J. (2020). Clones ST307 y ST147 de *Klebsiella pneumoniae* de alto riesgo y resistentes a los antimicrobianos emergentes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(10), sp. <https://doi.org/10.1128/AAC.01148-20>
- Pérez-Vázquez, M., Oteo, J., García-Cobos, S., Aracil, B., Harris, S. R., Ortega, A., Fontanals, D., Hernández, J. M., Solís, S., Campos, J., Dougan, G., & Kingsley, R. A. (2016). Phylogeny, resistome and mobile genetic elements of emergent OXA-48 and OXA-245 *Klebsiella pneumoniae* clones circulating in Spain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 71(4), 887–896. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv458>
- Pérez, Y. (2011, 7 de noviembre - 2 de diciembre). *Medio Oriente: migraciones económicas y conflictos* [ponencia]. Migración y Conflictos en Medio Oriente, Buenos Aires, Argentina. http://bibliotecavirtual.clacso.org.ar/Cuba/cemi-uh/20120614111840/CEID_YULIANEL_A_PEREZ_GARCIA.pdf

- Pitout, J., Peirano, G., Kock, M. M., Strydom, K. A., & Matsumura, Y. (2019). The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clinical microbiology reviews*, 33(1), e00102-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-19>
- Potron, A., Kalpoe, J., Poirel, L., & Nordmann, P. (2011). European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(12), E24–E26. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03669.x>
- Poirel, L., Bonnin, R. A., & Nordmann, P. (2012). Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(1), 559–562. <https://doi.org/10.1128/AAC.05289-11>
- Rada, A., Hernández-Gómez, C., Restrepo, E., & Villegas, M. (2019). Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica*, 39(1), 199-220. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351>
- Solgi, H., Badmasti, F., Giske, CG., Aghamohammad, S., Shahcheraghi, F. (2018). Molecular epidemiology of NDM-1- and OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in an Iranian hospital: clonal dissemination of ST11 and ST893. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(6), 1517–1524. <https://doi.org/10.1093/jac/dky081>
- STROBE., von Elm, E., Egger, M., Altman, D., Pocock, S., Gotsche, P., & Vandenbroucke, J. (2009). Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Nefrología basada en la evidencia*, 29(1), 0-71. 10.3265/NEFROLOGIA.2009.29.S.E.noID.1.free
- Tada, T., Tsuchiya, M., Shimada, K., Ohmagari, N., & Kirikae, T. (2017). Dissemination of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various combinations of Carbapenemases (KPC-2, NDM-1, NDM-4, and OXA-48) and 16S rRNA Methylases (RmtB and RmtC) in Vietnam. *BMC Infect Dis*, 17(1), 467. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2570-y>
- Vera-Leiva, A., Barría-Loaiza, B., Carrasco-Anabalón, S., Lima, C., Aguayo-Reyes, A., Domínguez, M., Bello-Toledo, H., & González-Rocha, G. (2017). KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Revista Chilena de Infectología*, 34(5), 476-484. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n5/0716-1018-rci-34-05-0476.pdf>

- Villacís, J. E., Reyes, J. A., Castelán-Sánchez, H. G., Dávila-Ramos, S., Lazo, M. A., Wali, A., . . . & Gestal, M. C. (2020). OXA-48 Carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 in Ecuador. *Microorganisms*, 8(3), 435. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030435>
- Wang, C.H., Ma, L., Huang, L.Y., Yeh, K.M., Lin, J.C., Siu, L.K., & Chang, F.Y. (2021). Molecular epidemiology and resistance patterns of blaOXA-48 *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: A nationwide multicenter study in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(4), 665-672. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301006>
- Wang, B., Pan, F., Wang, C., Zhao, W., Sun, Y., Zhang, T., . . . & Zhang, H. (2020). Molecular epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric hospital in China. *Int. J. Infect. Dis*, 93, 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.009>
- Wyres, KL, Hawkey, J., Hetland, M., Fostervold, A., Wick, RR, Judd, LM, Hamidian, M., Howden, BP, Löhr, IH y Holt, KE (2019). Emergencia y rápida diseminación global de la cepa ST307 de *Klebsiella pneumoniae* asociada a CTX-M-15. *Revista de quimioterapia antimicrobiana*, 74 (3), 577–581. <https://doi.org/10.1093/jac/dky492>
- Wyres, K. L., & Holt, K. E. (2018). *Klebsiella pneumoniae* is a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr. Opin. Microbiol*, 45, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.04.004>

ANEXOS

Anexo 1.

Matriz de estrategia de búsqueda de información

Base de datos	Términos utilizados	Estrategia de búsqueda usada	N° de estudios recuperados
PubMed	Molecular Epidemiology Oxacilinase Klebsiella pneumoniae	((("Klebsiella pneumoniae/genetics"[Mesh]) AND "oxacillinase" [Supplementary Concept]) AND "Molecular Epidemiology"[Mesh])	6
Scopus	Klebsiella pneumoniae OXA-48 Molecular epidemiology	(TITLE-ABS-KEY ((klebsiella AND pneumoniae AND molecular AND epidemiology AND oxa-48)) Y TITLE (oxa-48 AND klebsiella AND pneumoniae)) Y PUBYEAR > 2010 Y (LIMIT-TO (OA, "todos")) Y (LIMIT-TO (SUBJAREA, "MEDI") O LIMIT-TO (SUBJAREA, "PHAR") O LIMIT-TO (SUBJAREA, "IMMU")) Y (LIMIT-TO (LANGUAGE,"English") O LIMIT-TO (LANGUAGE, "Spanish"))	6
Dialnet	Klebsiella pneumoniae Epidemiología molecular OXA-48	Klebsiella pneumoniae AND Epidemiología molecular AND Oxa-48	6
Springer Journals	Klebsiella pneumoniae OXA-48 Epidemiología molecular	Klebsiella AND pneumoniae AND Molecular AND epidemiology AND OXA-48 AND NOT (blakpc AND oxa-48-like) dentro de inglés, genética y genómica microbiana, resistencia a las drogas, artículo, 2012-2021	7
Science Direct	Klebsiella pneumoniae OXA-48 Epidemiología molecular	Klebsiella pneumoniae AND Molecular epidemiology AND OXA-48 year: 2011-2021, title abstract keywords: OXA-48, MLST; Research article, immunology, and microbiology, open access.	6
MDPI	Klebsiella pneumoniae OXA-48 Epidemiología molecular	Klebsiella pneumoniae AND OXA-48	6

Anexo 2.

Matriz de recopilación de información primaria

Base de datos	N° de documentos recuperados	N° de documentos luego de eliminación de duplicados	N° de documentos luego de revisión de título y abstract
PubMed	6	6	4
Scopus	6	5	5
Dialnet	6	6	3
Springer Journals	7	7	1
Science Direct	6	4	2
MDPI	6	6	3
Otras fuentes			
Google académico	1	1	1

Anexo 3.

Matriz de información de artículos excluidos

Nº de documento	Base de datos	PMID/ URL	Título	Criterios de exclusión
1	PubMed	28242665	Molecular epidemiology of Colistin-Resistance, Carbapenemase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Serbia from 2013 to 2016.	Se utilizó a la PCR como método para detectar al gen <i>bla</i> _{oxa-48} .
2	PubMed	26116560	Prevalence of <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 to December 2014.	No se describe secuencias tipo de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora del gen <i>bla</i> _{oxa-48} .
3	Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=235995	Características epidemiológicas y microbiológicas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa en el complejo hospitalario universitario de Canarias.	Sin acceso completo.
4	Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6426148	Epidemiología molecular de las infecciones /colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid.	Sin acceso completo.
5	Springer Journals	https://link.springer.com/article/10.1186/s12941-020-00366-y	Emerging high-risk ST101 and ST307 carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> clones from bloodstream infections in Southern Italy.	El estudio no describe molecularmente a <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora del gen <i>bla</i> _{oxa-48} .
6	Science Direct	https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.004	Multiclonal spread of <i>Klebsiella pneumoniae</i> across hospitals in Khartoum, Sudan	El estudio no describe molecularmente el plásmido portador de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora del gen <i>bla</i> _{oxa-48} .

N° de documento	Base de datos	PMID/ URL	Título	Criterios de exclusión
7	MDPI	https://doi.org/10.3390/microorganisms9040720	Detección de una nueva quimera plasmídica mediadora de resistencia en una cepa de <i>Klebsiella pneumoniae</i> positiva blaOXA-48 en un hospital universitario alemán.	El estudio no se realiza mediante el método MLST
8	MDPI	https://doi.org/10.3390/antibiotics10020157	First Report of an Extensively Drug-Resistant ST23 <i>Klebsiella pneumoniae</i> of Capsular Serotype K1 Co-Producing CTX-M-15, OXA-48 and ArmA in Spain	El estudio no se realiza mediante el método MLST

Anexo 4.

Lista de verificación propuesta por STROBE

Dominio	Ítem	Respuesta a la pregunta clave
Título y resumen	Título Resumen	Identificar, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.
Introducción	Antecedentes Objetivos	Explique las razones y los fundamentos científicos de la investigación que se comunica.
Métodos	Diseño del estudio Marco Participantes	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio. Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos. Proporcione los criterios de elegibilidad.
Resultados Discusión	Resultados principales Resultados clave Limitaciones Interpretación Generalización	Resuma los hallazgos más importantes en relación con las hipótesis de estudio. Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
Financiación	Financiación	Especifique la financiación y la función de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente estudio.

Nota: Adaptado de Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales de STROBE., von Elm, E., Egger, M., Altman, D., Pocock, S., Gotsche, P., & Vandembroucke, J. Nefrología basada en la evidencia, 29(1), 0-71. 10.3265/NEFROLOGIA.2009.29.S.E.noID.1.free

Anexo 5.

Matriz de almacenamiento de estudios seleccionados

N° de documento	Base de datos	Tipo de documento	PMDI/ URL	Año de publicación	Título del documento	Nombre de la revista indexada	Cuartil de la revista
1	PubMed	Nota de Investigación	24942039	2014	Molecular epidemiology of OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in France	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	Q1
2	PubMed	Nota de Investigación	21973185	2011	European dissemination of a single OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	Q1
3	Scopus	Artículo original	https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.04.007	2020	Epidemiology of carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in northern Portugal: Predominance of KPC-2 and OXA-48	<i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i>	Q2
4	Scopus	Artículo original	https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02961	2020	Core/Whole Genome Multilocus Sequence Typing And Core Genome SNP-Based Typing of OXA-48-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Clinical Isolates From Spain	<i>Frontiers in Microbiology</i>	Q1
5	Scopus	Artículo original	https://doi.org/10.1093/jac/dky081	2018	Molecular epidemiology of NDM-1-and OXA-48- producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in an Iranian hospital: Clonal dissemination of ST11 and ST893	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Q1

N° de documento	Base de datos	Tipo de documento	PMID/ URL	Año de publicación	Título del documento	Nombre de la revista indexada	Cuartil de la revista
6	Scopus	Artículo original	https://doi.org/10.1186/s12879-017-2570-y	2017	Dissemination of Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> clinical isolates with various combinations of Carbapenemases (KPC-2, NDM-1, NDM-4, and OXA-48) and 16S rRNA Methylases (RmtB and RmtC) in Vietnam	<i>BMC Infectious Diseases</i>	Q1
7	Scopus	Artículo original	https://doi.org/10.1093/jac/dks383	2013	Emergence of OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Q1
8	Dialnet	Tesis doctoral	https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=285551	2020	Análisis genómico de Enterobacteriales productores de carbapenemasas de interés clínico en el Hospital Universitario 12 de Octubre	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>	No aplica
9	Science Direct	Artículo original	https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.006	2021	Molecular epidemiology and resistance patterns of blaOXA-48 <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> : A nationwide multicenter in Taiwan	<i>Journal of Microbiology, Immunology, and Infection</i>	Q1
10	MDPI	Artículo original	https://doi.org/10.3390/microorganisms8030435	2021	Carbapenemasa OXA-48 en <i>Klebsiella pneumoniae</i> Secuencia Tipo 307 en Ecuador	<i>Microorganisms</i>	Q2
11	Google Académico	Artículo reporte de caso	https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.02580-12	2013	First Clinical Cases of OXA-48-Producing Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in the United States	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Q1

Anexo 6.

Matriz de información final

País	Modo de infección	Secuencia tipo identificada	Plásmido portador	Susceptibilidad antimicrobiana	Técnicas de identificación empleadas	Mecanismos de resistencia identificados	Vinculación a viajes anteriores al extranjero
Francia	IAAS	ST15; ST147; ST395; ST101; ST405; ST17; ST48; ST70; ST37; ST45; ST231; ST307; ST336; ST589; ST663; ST1299; ST1300; ST1382; ST1383	IncL/M	IMP; MEM	MLST PFGE	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15}	Sí
Países Bajos	IAAS	ST395	IncA/C	MEM; IMP; AMK; TIG; COL	PCR MLST PFGE	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{OXA-1} ; <i>bla</i> _{TEM-1} ; <i>bla</i> _{SHV-1}	Sin identificación
Portugal	IAAS	ST11; ST15; ST147; ST150	IncL; IncN	Ceftazidima/avibactam	PFGE MLST PCR	Sin identificación	Sí
España	Esporádicos	ST405; ST101; ST14; ST17; ST1233	IncL; IncFIB; IncFIIk; IncR; IncHI1B	FOX; FEP; IMP; AMC; N (ST101). FEP; IMP; AMC; Nm (ST405). CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; K; TOB; GEN; AMC; N; Nm; NAL; CIP (ST14).	PFGE MLST PCR cgSNP WGS cgMLST wgMLST	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{OXA-1}	Sin identificación

País	Modo de infección	Secuencia tipo identificada	Plásmido portador	Susceptibilidad antimicrobiana	Técnicas de identificación empleadas	Mecanismos de resistencia identificados	Vinculación a viajes anteriores al extranjero
Irán	IAAS	ST11; ST893; ST147	IncL /M; IncFII; IncT	TIG; COL	PFGE MLST PCR	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV} ; <i>bla</i> _{NDM-1}	Sin identificación
Vietnam	IAAS	ST15; ST16; ST147; ST307; ST395; ST2353	IncL/M	COL	PFGE MLST cgSNP Secuenciación de rRNA 16S. PCR	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-28} ; <i>bla</i> _{TEM-1}	Sí
España	IAAS	ST11; ST16; ST392; ST405; ST437; ST663	IncL/M	IMP; MEM; COL	PFGE MLST PCR	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15}	Sin identificación
España	IAAS	ST11; ST15; ST405	IncFIB; IncFII; IncL/M; IncR	AMK; FOS	PFGE MLST PCR	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15}	Sin identificación
Taiwán	IAAS	ST11; ST709; ST391; ST116	IncL/M; IncA/C	COL; TIG	PCR MLST PFGE	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>AmpC</i> ; <i>bla</i> _{DHA} ; <i>bla</i> _{CMY} ; <i>bla</i> _{KPC}	Sin identificación
Ecuador	IAAS	ST307	IncFIB; IncHI1B; IncL/M	Cefalosporinas	WGS PCR MLST	Sin identificación	Sí

País	Modo de infección	Secuencia tipo identificada	Plásmido portador	Susceptibilidad antimicrobiana	Técnicas de identificación empleadas	Mecanismos de resistencia identificados	Vinculación a viajes anteriores al extranjero
Estados Unidos	IAAS	ST199; ST43	IncL/M; IncHIIB	CTN; AMK; GEN; TOB(I); IMP(I) (ST199). SX; TET; TIG; AMK(I); AZT(I); CTN(I); TZP(I); GEN(I); TOB(I) (ST43).	PCR MLST	BLEE de tipo <i>bla</i> _{CTX-M-9} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV} ; <i>bla</i> _{OXA-181}	Sí

Nota: IAAS, infecciones asociadas a la atención en salud; CTN, cefotetan; TET, tetraciclina; TZP, piperlacilina- tozobactam; AMP, ampicilina; CEF, cefalotina; CXM, cefuroxime; FOX, cefotaxina; CTX, cefotaxima; CAZ, ceftazidima; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; ERT, ertapenem; IMP, imipenem; K, kanamicina; TOB, tobramicina; GEN, gentamicina; AMK, amikacina; N, netilmicina; Nm, neomicina; NAL, ácido nalidíxico; CIP, ciprofloxacina; AMC, amoxicilina/ ácido clavulánico; ATM, aztreonam; COL, colistina; FOS, fosfomicina; MEM, meropenem; SXT, trimethoprim-sulfametoxazol; TEM, temocilina; y TIG, tigeciclina; MLST, tipificación multilocus de secuencias; PFGE, electroforesis en gel de campo pulsado; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; cgSNP, polimorfismos de nucleótido único del núcleo del genoma; WGS, secuenciación del genoma completo; cgMLST, tipificación multilocus de secuencias del núcleo del genoma; y wgMLST, tipificación multilocus de secuencias del genoma completo; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

Anexo 7.

Matriz de caracterización de estudios seleccionados

Nº de documento	Referencia	Revista	Características del estudio
1	Liapis et al., 2014	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	Caracterización de 53 cepas OXA-48-Kp en 21 hospitales de Francia. Clones predominantes ST15, ST101, ST147, ST395 y ST405. BLEE (42/53; 72%) de tipo CTX-M-15 (40/42; 95%). La producción de BLEE no estuvo vinculada a viajes anteriores al extranjero. 93% de 53 cepas resistentes a ertapenem. Cepas productoras de BLEE resistentes a ertapenem, cefalosporinas, tobramicina y fluoroquinolonas. ST15 (14 aislamientos). ST147 y ST395 (6 aislamientos cada uno). ST101 y ST405 (5 aislamientos cada uno). ST17, ST48 y ST70 (2 aislamientos cada uno). ST37, ST45, ST231, ST307, ST336, ST589, ST663, ST1299, ST1300, ST1382 y ST1383 (1 aislado cada uno).
2	Potron et al., 2011	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	Caracterización de 1 cepa OXA-48-Kp en un hospital en Ámsterdam. Resistencia a penicilinas, cefalosporinas, ertapenem, fluoroquinolonas, clorafenicol, cotrimoxazol, tetraciclina, tobramicina y gentamicina. Identificada ST395 en Marruecos y Francia.

N° de documento	Referencia	Revista	Características del estudio
3	Lopes et al., 2020	<i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i>	<p>Caracterización de 106 cepas de <i>K. pneumoniae</i> productoras de carbapenemasas en Portugal. 9% de cepas OXA-48-Kp (n=10). Plásmido portador IncL (9/10; 90%) e IncN en OXA-48-Kp. ST11 clon predominante. ST147 (n=1; IncL); ST15 (n=2; IncL e IncN); ST11(n=6; IncL); ST150 (n=1; IncL). ST147 resistente a AMC, TEM, ERT, CIP. ST15 resistente a AMC, TEM, CAZ, CTX, CEF, FOX, ATM, ERT, IMP, MEM, GEN, TOB, SXT, CIP. ST11 resistente a AMC, TEM, CAZ, CTX, CEF, ATM, ERT, IMP, MEM, TOB, SXT, CIP. ST150 resistente a AMC, TEM, CAZ, CTX, CEF, ATM, ERT, IMP, MEM, SXT, CIP. Todas las cepas sensibles a la combinación entre Ceftazidima/ avibactam</p>
4	Miro et al., 2020	<i>Frontiers in Microbiology</i>	<p>Caracterización de 37 cepas OXA-48-Kp de hospitales catalanes. Todos los aislamientos positivos para IncL e IncFIB. ST17, ST1233 y ST14 portaba un plásmido de IncFIIk. ST101 portaba un plásmido de IncR. ST405 portaba IncHI1B. Las cepas ST405 las más prevalentes (clon predominante). ST101 resistente a CEF, CXM, CTX, CAZ, ATM, ERT, K, TOB, GMI, Nm, NAL, CIP. ST405 resistente a CEF, CXM, FOX, CTX, CAZ, ATM, ERT, K, TOB, GEN, N, NAL, CIP. ST14 resistente únicamente a CEF. ST17 y ST1233 no presentaron resistencia a ningún tipo de antibiótico.</p>

N° de documento	Referencia	Revista	Características del estudio
5	Solgi et al., 2018	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	<p>Caracterización de 96 cepas OXA-48-Kp en hospitales de Irán. Turquía y la cuenca mediterránea principales reservorios de productores similares a OXA-48. En general, todos los aislamientos fueron resistentes a al menos tres clases de antibióticos y se consideraron MDR.</p> <p>Todos los aislamientos fueron resistentes al ertapenem (100%; 96/96). Resistencia a imipenem 87,5% (84/96); meropenem 995,8% (92/96).</p> <p>Todos los aislamientos demostraron resistencia a ceftazidima, cefotaxima y cefepima, mientras que todos fueron sensibles a tigeciclina.</p> <p>El plásmido transferible IncL / M ha contribuido en gran medida a la diseminación de genes de resistencia a antibióticos como <i>bla</i>_{OXA-48} entre <i>K. pneumoniae</i> y otras especies de enterobacterias.</p> <p>ST11 clon predominante. ST147 portaba el gen en IncFII</p>
6	Tada et al., 2017	<i>BMC Infectious Diseases</i>	<p>Caracterización de 19 cepas OXA-48-Kp en un hospital de Vietnam. Clones internacionales ST15 y ST16.</p> <p>Sin resistencia a colistina.</p> <p>Albergaban genes que codificaban diversas combinaciones de carbapenemasas y metilasas de ARNr 16S.</p> <p>Todos los aislados resistentes a ampicilina, aztreonam, ceftazidima, ciprofloxacina. ST15 OXA-48 en Francia y España.</p>
7	Oteo et al., 2013	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	<p>Caracterización de 19 cepas OXA-48-Kp en hospitales de diferentes regiones de España.</p> <p>Resistencia a ertapenem.</p> <p>OXA-48, se informa cada vez más en Enterobacteriaceae de muchos países.</p> <p>Resistencia a ampicilina, amoxicilina/ ácido clavulánico, piperacilina/tozobactam, ciprofloxacina, ertapenem.</p> <p>Prueba de Hodge positiva para las 19 cepas.</p>

N° de documento	Referencia	Revista	Características del estudio
8	García, 2020	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>	<p>Caracterización de 59 cepas OXA-48-Kp en un hospital de Madrid.</p> <p>Todas las cepas resistentes a beta-lactámicos (imipenem, ertapenem, meropenem) y a la combinación de amoxicilina/ ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam.</p> <p>Clon predominante fue ST11.</p> <p>Resistente a quinolonas, aminoglucósidos, sulfonamidas, macrólidos y tetraciclinas.</p> <p>Contiene en su genoma varios genes de resistencia a desinfectantes y biocidas, entre ellos, los genes <i>oqxA</i> y <i>oqxB</i> que afectan a clorhexidina.</p> <p>Tipo de integron In27.</p> <p>Mutaciones en las secuencias de las porinas <i>ompK35</i> y <i>ompK36</i>, que se han relacionado con la resistencia a carbapenémicos.</p> <p>El gen <i>blaOX-48</i> se caracterizó por encontrarse asociado a un plásmido del grupo IncL/M.</p> <p>4 tipo de plásmidos de los grupos de incompatibilidad.</p> <p>El gen <i>bla_{OXA-48}</i> se encontró formando parte del transposón Tn1999.2 y dentro del gen <i>tir</i>.</p>
9	Wang et al., 2021	<i>Journal of Microbiology, Immunology and Infection</i>	<p>Caracterización de 43 cepas OXA-48-Kp.</p> <p>Todas las cepas fueron resistentes para carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem).</p> <p>OXA-48 se encuentra circulando en todo el mundo y se ha posesionado como en la segunda o tercera carbapenemasa más común en Enterobacterias según la región.</p> <p>Todos fueron resistentes a ceftriaxona, piperlacilina/ tozobactam.</p> <p>Aislados de <i>bla_{OXA-48}</i> <i>K. pneumoniae</i> con pérdida de <i>OmpK36</i> y <i>OmpK35</i>, mostraron una resistencia universal a todos los carbapenémicos.</p> <p>Transmisión intrahospitalaria e interhospitalaria</p> <p>Clon predominante ST11.</p> <p>El plásmido IncL/M se identifica dos operones <i>trb</i> y <i>tra</i> que contribuyen con la diseminación del gen.</p>

N° de documento	Referencia	Revista	Características del estudio
10	Villacís et al., 2020	<i>Microorganisms</i>	Caracterización de una cepa OXA-48-Kp en un hospital de Ecuador. Resistencia a imipenem, meropenem, ertapenem, piperacilina/ tozobactam. Paciente con antecedentes de operación quirúrgica en un hospital de Ucrania
11	Mathers et al., 2013	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Caracterización de dos cepas OXA-48-Kp en Norte América. ST199 procedencia de Arabia Saudita. ST43 procedencia de la India. ST199 plásmido portador IncL/M, ST43 plásmido portador IncHIIB Paciente portador de ST199 fue tratado en Arabia Saudita por 7 días de piperacilina-tazobactam antes de ser transferido. Paciente portador de ST43 fue tratado con 7 días de piperacilina-tazobactam. ST199 resistente AMP, AZT, CAZ, CEP, CIP, SXT, TET, TIG, ERT, MEM. ST43 resistente a AMP, CAZ, CEP, CIP, ERT, MEM, IMP

Nota: Kp, Klebsiella pneumoniae; CTN, cefotetan; TET, tetraciclina; TZP, piperacilina- tozobactam; AMP, ampicilina; CEF, cefalotina; CXM, cefuroxime; FOX, cefotaxina; CTX, cefotaxima; CAZ, ceftazidima; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; ERT, ertapenem; IMP, imipenem; K, kanamicina; TOB, tobramicina; GEN, gentamicina; AMK, amikacina; N, netilmicina; Nm, neomicina; NAL, ácido nalidíxico; CIP, ciprofloxacina; AMC, amoxicilina/ ácido clavulánico; ATM, aztreonam; COL, colistina; FOS, fosfomicina; MEM, meropenem; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; TEM, temocilina; y TIG, tigeciclina

Anexo 8.

Árbol de descomposición de la susceptibilidad antimicrobiana de ST predominantes

Pais	ST/Plásmido	Resistencia	Sensibilidad
España 5	ST11 IncLM	β-Láctámicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglicósidos: (K; TOB; GEN; N) Quinolonas: (NAL; CIP)	β-Láctámicos: (IMP; FEP; MEM; TEM). Aminoglicósidos: (AMK; Nm). Sulfonamidas: (SXT). Polipéptidos: (COL). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).
	ST15 IncLM; IncR; IncFIB; IncFII	β-Láctámicos: (ATM; ERT; IMP; AMC; MEM). Aminoglicósidos: (K; TOB; GEN; Nm). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).	Aminoglicósidos: (AMK). Fosfonatos: (FOS).
	ST16 IncLM	β-Láctámicos: (FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; AMC). Aminoglicósidos: (TOB; GEN; AMK). Quinolonas: (CIP). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).	β-Láctámicos: (IMP; MEM). Polipéptidos: (COL).
	ST405 IncL; IncFIB; IncFIIk; IncFII B	β-Láctámicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglicósidos: (K; TOB; GEN; N). Quinolonas: (NAL; CIP).	β-Láctámicos: (IMP; FEP; MEM; TEM). Aminoglicósidos: (AMK; Nm). Sulfonamidas: (SXT). Polipéptidos: (COL). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).
	ST663 IncLM	Aminoglicósidos: (TOB; GEN; AMK). Quinolonas: (CIP). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).	β-Láctámicos: (IMP; MEM). Polipéptidos: (COL).
Francia 5	ST101 IncLM	β-Láctámicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglicósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).	β-Láctámicos: (IMP; MEM).
	ST147 IncLM	β-Láctámicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglicósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).	β-Láctámicos: (IMP; MEM).
	ST15 IncLM	β-Láctámicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglicósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).	β-Láctámicos: (IMP; MEM).
	ST395 IncLM	β-Láctámicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglicósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).	β-Láctámicos: (IMP; MEM).
	ST405 IncLM	β-Láctámicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglicósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).	β-Láctámicos: (IMP; MEM).
Vietnam 4	ST15 IncLM	β-Láctámicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglicósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).	Polipéptidos: (COL).
	ST16 IncLM	β-Láctámicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglicósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).	Polipéptidos: (COL).
	ST307 IncLM	β-Láctámicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglicósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).	Polipéptidos: (COL).
	ST395 IncLM	β-Láctámicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglicósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).	Polipéptidos: (COL).
Irán 2	ST11 IncLM; IncFII	β-Láctámicos: (CAZ; FEP; ERT; IMP; MEM).	Polipéptidos: (COL). Tetraciclinas: (TIG).
	ST893 IncLM; IncFII	β-Láctámicos: (CAZ; FEP; ERT; IMP; MEM).	Polipéptidos: (COL). Tetraciclinas: (TIG).
Portugal 2	ST11 IncLM; IncFII	β-Láctámicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglicósidos: (K; TOB; N; Nm). Quinolonas: (CIP; NAL). Sulfonamidas: (SXT).	Aminoglicósidos: (GEN; AMK). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).
	ST15 IncLM; IncFII	β-Láctámicos: (AMP; AZT; CAZ; CEP; TET; TIG; ERT; MEM). Aminoglicósidos: (K; TOB; GEN; N; Nm). Quinolonas: (CIP). Sulfonamidas: (SXT).	Aminoglicósidos: (AMK). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).
Estados Unidos 1	ST199 IncLM	β-Láctámicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Tetraciclinas: (TET; TIG). Quinolonas: (CIP; NAL). Sulfonamidas: (SXT).	β-Láctámicos: (CTN; IMP). Aminoglicósidos: (AMK; TOB; GEN).
Ecuador 1	ST307 IncLM; IncFIB;	β-Láctámicos: (ERT; IMP; MEM).	β-Láctámicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; FEP).
Países Bajos 1	ST395 IncA/C	β-Láctámicos: (CTX; CAZ; ERT). Aminoglicósidos: (TOB; GEN). Quinolonas: (CIP).	β-Láctámicos: (IMP; MEM). Aminoglicósidos: (AMK). Polipéptidos: (COL). Tetraciclinas: (TIG).
Taiwán 1	ST11 IncLM; IncA/C	β-Láctámicos: (CAZ; ERT; IMP; MEM). Aminoglicósidos: (GEN). Quinolonas: (CIP). Sulfonamidas: (SXT).	β-Láctámicos: (CEF). Polipéptidos: (COL). Tetraciclinas: (TIG).

Susceptibilidad antimicrobiana
21

Anexo 9.

Esquema de susceptibilidad antimicrobiana de clones internacionales

Secuencia tipo identificada	País	Plásmido portador	Modo de adquisición	Resistencia antimicrobiana
ST11	España	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglucoósidos: (K; TOB; GEN; N) Quinolonas: (NAL; CIP)
	Portugal	IncL/M; IncFII	IAAS	β -Láctamicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglucoósidos: (K; TOB; N; Nm). Quinolonas: (CIP; NAL). Sulfonamidas: (STX).
	Irán	IncL/M; IncFII	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; FEP; ERT; IMP; MEM).
	Taiwán	IncL/M; IncA/C	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; ERT; IMP; MEM). Aminoglucoósidos: (GEN). Quinolonas: (CIP). Sulfonamidas: (SXT).
ST147	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	Portugal	IncL	IAAS	β -Láctamicos: (ERT; AMC; TEM). Quinolonas: (CIP).
	Vietnam	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglucoósidos: (AMK) Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).
ST15	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	Portugal	IncL/M; IncFII	IAAS	β -Láctamicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglucoósidos: (K; TOB; GEN; N; Nm). Quinolonas: (CIP; NAL). Sulfonamidas: (STX).
	Vietnam	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglucoósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).
	España	IncL/M; IncR; IncFIB; IncFII	IAAS	β -Láctamicos: (ATM; ERT; IMP; AMC; MEM). Aminoglucoósidos: (K; TOB; GEN; Nm). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).
ST16	Vietnam	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglucoósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).
	España	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; AMC). Aminoglucoósidos: (TOB; GEN; AMK). Quinolonas: (CIP). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).
ST307	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	Vietnam	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglucoósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).
	Ecuador	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (ERT; IMP; MEM).
ST395	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	Países Bajos	IncA/C	IAAS	β -Láctamicos: (CTX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB; GEN). Quinolonas: (CIP).
	Vietnam	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (CAZ; IMP; MEM). Aminoglucoósidos: (AMK). Quinolonas: (CIP). Tetraciclinas: (TIG).
ST405	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	España	IncL; IncFIB; IncFIIk; IncHI1B	IAAS; Esporádicos	β -Láctamicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglucoósidos: (K; TOB; GEN; N). Quinolonas: (NAL; CIP).
ST101	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	España	IncL; IncFIB; IncFIIk; IncR; IncHI1B	Esporádicos	β -Láctamicos: (CEF; CXM; FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; IMP; AMC; TEM). Aminoglucoósidos: (K; TOB; GEN; N; Nm). Quinolonas: (NAL; CIP).
ST663	Francia	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CAZ; ERT). Aminoglucoósidos: (TOB). Quinolonas: (CIP).
	España	IncL/M	IAAS	β -Láctamicos: (FOX; CTX; CAZ; ATM; FEP; ERT; AMC). Aminoglucoósidos: (TOB; GEN; AMK). Quinolonas: (CIP). Fosfonatos: (FOS). Tetraciclinas: (TIG).