

Memoria científica del Laboratorio de Referencia 2017

1. Resumen de la actividad

Muestras recibidas

En el Laboratorio de Referencia se han recibido 436 aislados para caracterización del mecanismo de resistencia y tipado molecular, lo que supone **un incremento del 8%** con respecto al número de aislados recibidos en 2016 (que se recibieron 402 aislados) (Figura 1). El microorganismo remitido con más frecuencia ha sido *K. pneumoniae* (51%) y seguido por *A. baumannii* (25%). En la Tabla 1 se muestra la distribución de especies bacterianas y principales determinantes de resistencia detectados.

Figura 1



Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Tabla 1. Distribución de microorganismos recibidos y los determinantes de resistencia principales identificados.

Especie bacteriana	determinante	Nº	%	
<i>K. pneumoniae</i> (n = 219)	BLEE	77	35	
	CTX-M-1 gr	69	90	
	CTX-M-9 gr	4	5	
	SHV gr	2	3	
	CTX-M-1 gr + SHV gr	2	3	
	pAmpC	2	1	
	Carbapenemasa	133	61	
	KPC gr	49	37	
	KPC gr + CTX-M-1 gr	3	2	
	OXA-48	7	5	
	OXA-48 gr + CTX-M-1 gr	53	40	
	OXA-48 gr + CTX-M-1 gr + SHV gr	4	3	
	OXA-48 gr + DHA gr	1	1	
	VIM gr	6	5	
	VIM gr + CTX-M-1 gr	2	2	
	VIM gr + CTX-M-1 gr + SHV gr	1	1	
	NDM gr + CTX-M-1 gr	7	5	
	Ninguno	7	3	
	<i>K. oxytoca</i> (n = 17)	Carbapenemasa	17	4
		VIM gr	8	47
VIM gr + CTX-M-1 gr		9	53	
<i>E. cloacae</i> (n = 32)	BLEE	6	19	
	CTX-M-1 gr	5	83	
	SHV gr	1	17	
	Carbapenemasa	9	28	
	IMP gr	2	22	
	VIM gr	1	11	
	VIM gr + CTX-M-1 gr	2	22	
	VIM gr + SHV gr	2	22	
	KPC gr + CTX-M-1 gr	1	11	
KPC gr + CTX-M-9 gr	1	11		
Otras enterobacterias (n =24)	BLEE	2	8	
	SHV gr	2	100	
	Carbapenemasa	8	33	
	VIM gr	3	38	
	VIM gr + NDM gr	1	13	
	OXA-48 gr	1	13	
	OXA-48 gr + NDM gr + CTX-M-1 gr	1	13	
	OXA-48 gr + VIM gr + CTX-M-1 gr	1	13	
	OXA-48 gr + CTX-M-9 gr	1	13	
	Ninguno	13	54	

BLEE= beta-lactamasa de espectro extendido; pAmpC= AmpC de codificación plasmídica

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

(Continuación Tabla 1)

Especie bacteriana	determinante	Nº	%
<i>A. baumannii</i> (n = 107)	Carbapenemasa	105	98
	OXA-23	58	55
	OXA-58	37	35
	OXA-24/40	7	7
	NDM gr	2	2
	Ninguno	2	2
<i>Pseudomonas</i> (n = 24)	Carbapenemasa	8	38
	IMP gr	5	63
	VIM gr	3	38
	Ninguno	16	67
<i>S. aureus</i> (n = 10)	<i>mecA</i>	10	100

Los aislados caracterizados fueron remitidos en 193 episodios (considerando cada episodio el conjunto de aislados de la misma especie y determinante de resistencia enviado por el mismo laboratorio) procedentes de 26 centros. Esto supone un incremento en el número de episodios del 27% con respecto al año anterior (152 episodios). El Hospital Virgen de las Nieves fue el que más episodios envió (4,6%) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de centros remitentes de aislados en 2017

Centro	Nº episodios	Media aislados/envío
H Virgen de las Nieves	20	0,8
H Infanta Elena	17	3,1
H Jaén	15	1,7
H Virgen Macarena	15	1,9
H Campus de la Salud	14	1,5
H de Poniente	14	0,3
H Puerta del Mar	12	2,8
H Alto Guadalquivir Andújar	10	1,2
H Costa del Sol	10	0,1
H Regional de Málaga	8	3,5
H Valme	8	1,6
H San Juan de Dios Aljarafe	7	3,4
H Virgen del Rocío	7	3,9
H San Juan de Dios Sevilla	6	0,7
H Virgen de la Victoria	6	2,0
H Punta de Europa	4	4,0
H Reina Sofía	4	1,3
H Infanta Margarita Cabra	3	0,3
H Jerez	3	5,0
H Torrecárdenas	3	5,3
H San Carlos	2	13,0
H Montilla	1	26,0
H Utrera	1	30,0

2. Caracterización de brotes

a) *K. pneumoniae* productor de KPC-3

En agosto de 2012 se detectó por primera vez el **clon ST512** productor de KPC-3 originado a partir de un caso índice de un paciente procedente de Italia. Durante 2017 se han caracterizado 44 aislados de este clon, suponiendo esto un aumento del número de aislados respecto al 2016 (37 aislados en 2016, incremento del 19%). A pesar de este aumento, en 2017 se remiten aislados de menos centros, concentrándose los aislados de este clon en las provincias de Jaén y Cádiz en dos hospitales, a diferencia de lo que ocurría en 2016, cuando se observó una mayor dispersión (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los aislados de ST512 productor de KPC-3 en 2015-2017

Provincia/centro	Nº aislados		
	2015	2016	2017
Córdoba			
H Reina Sofía	35		
H Infanta Margarita	7	6	1
HARE del Guadiato	2	3	
H de Montilla		2	1
H de Puente Genil		1	
Jaén			
H Alto Guadalquivir de Andújar	9	7	15
H de Jaén		2	1
Cádiz			
H SAS de Jerez	20	1	
H Puerta del Mar		5	20
H Puerto Real			1
H San Carlos			4
Sevilla			
H de la Merced de Osuna		1	
H Valme		2	
H Virgen de Rocío		2	1
H Virgen Macarena		1	
Huelva			
H Infanta Elena		1	
Málaga			
H Virgen de la Victoria		2	
Granada			
H Virgen de las Nieves		1	

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

En noviembre de 2015 se detecta por primera vez el **clon ST258** productor de KPC-3 en un paciente ingresado en el H. Virgen de las Nieves de Granada. En 2016 se analizaron 22 aislados, y en 2017 se redujo la cifra a 3 aislados (disminución del 86%). Estos 3 aislados fueron remitidos desde los hospitales de Granada (2 del Hospital Campus de la Salud y 1 del Hospital Virgen de las Nieves) en los cuales ya se había detectado este clon el año anterior.

En 2016 se detectaron en el H. SAS de Jerez 3 aislados productores de KPC-3 pertenecientes al **clon ST147**. En 2017, en el mismo centro, se detectaron otros 2 aislados del mismo clon productores de KPC-3. No se observa diseminación en otros hospitales.

b) *K. pneumoniae* productor de OXA-48

Se han caracterizado un total de 66 aislados productores de OXA-48, siendo la mayoría productores también de enzimas BLEE del grupo CTX-M-1 (92%). Esto supone un incremento respecto al 2016 del 78% (37 aislados en 2016). En 2017 se observa una mayor diversificación de clones. En 2016 el 84% de los aislados pertenecían a 3 clones mayoritarios (ST15, ST11 y ST307), mientras que en 2017 estos 3 clones suponen el 62% (Tabla 4). El clon ST15 es el más extendido y el que más ha aumentado el número de aislados, superando en 2017 al clon ST11. El aumento de aislados productores de OXA-48 detectado en 2017 podría justificarse por varios fenómenos que se han producido de manera simultánea: 1) la diseminación de este tipo de carbapenemasas por medio de algunos clones exitosos entre diferentes centros, que ya lo eran en 2014-16 como ST15; 2) brotes específicos en un centro, como el producido en el Hospital de Jaén por ST11, y 3) la cada vez más frecuente captación de este gen por clones minoritarios que vehiculizan también CTX-M-15.

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Tabla 4. Distribución geográfica de los centros hospitalarios que han remitido aislados de *K. pneumoniae* productor de OXA-48 con o sin CTX-M-15 en 2017.

clon / centro	Provincia	2016	2017
ST11		(n=21)	(n=18)
H Virgen de la Victoria	Málaga	14	1
H Costa del Sol	Málaga		6
H Puerta del Mar	Cádiz	6	
H Punta de Europa	Cádiz		1
H Costa del Sol	Málaga	1	
H Jaén	Jaén		10
ST15		(n=6)	(n=17)
H Virgen de la Victoria	Málaga	4	3
H Regional de Málaga	Málaga		9
H Infanta Margarita	Córdoba	2	
H Virgen Macarena	Sevilla		2
H Utrera	Sevilla		1
H Jaén	Jaén		1
H Virgen de las Nieves	Granada		1
ST307		(n=5)	(n=6)
H San Cecilio/Campus de la Salud	Granada	3	1
H Virgen de las Nieves	Granada	2	5
ST392			(n=4)
H Virgen Macarena	Sevilla		2
H San Juan de Dios Sevilla	Sevilla		2
ST13			(n=3)
H Campus de la Salud	Granada		3
ST2856			(n=3)
H Campus de la Salud	Granada		3
ST2262			(n=2)
H Costa del Sol	Málaga		1
H Virgen de la Victoria	Málaga		1
ST147		(n=2)	
H Virgen de la Victoria	Málaga	2	
ST34			(n=2)
H Punta de Europa	Cádiz		2
ST1		(n=1)	
H Virgen de la Victoria	Málaga	1	
ST16		(n=1)	
H Infanta Elena	Huelva	1	
ST22		(n=1)	
H Virgen de la Victoria	Málaga	1	
ST340			(n=1)
H Alto Guadalquivir Andujar	Jaén		1
ST981			(n=1)
H Virgen Macarena	Sevilla		1
ST1732			(n=1)
H Costa del Sol	Málaga		1

c) Enterobacterias productoras de metalo-betalactamasas

En 2017 se observa un importante incremento de los bacilos Gram negativos productores de metalobetalactamasas, de 25 aislados en 2016 a 56 aislados en total, lo

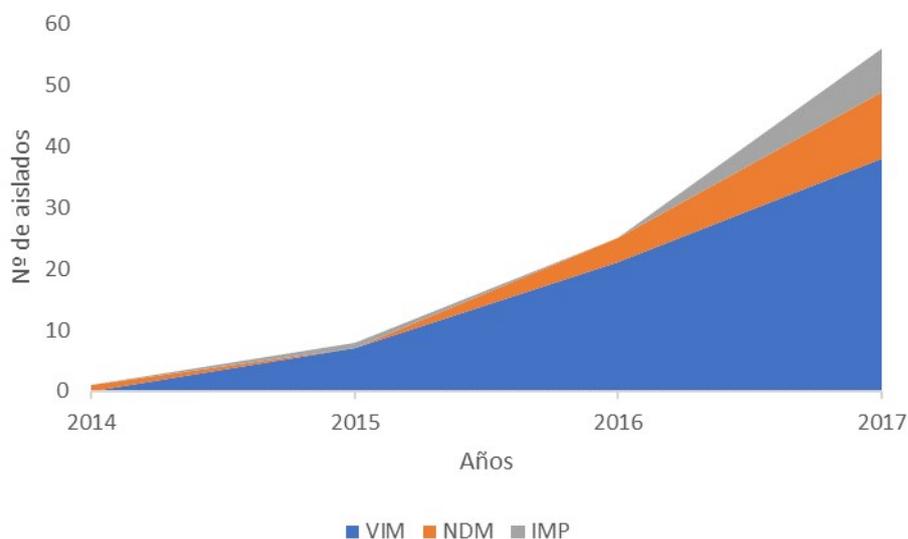
Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

que supone un incremento del 124%, continuando con la tendencia que ya se había observado en 2016 (Figura 2).

Se han remitido 38 aislados productores de VIM-1, lo que supone un incremento del 76% respecto al 2016. La especie más importante fue *K. oxytoca* (17 aislados, 46%), pero también se detectó en otras especies. No se observa diseminación entre centros, ni detección en varios centros del mismo clon (Tabla 5), aunque sí acumulación de aislados con el mismo determinante en dos centros, H. de Poniente y H. Virgen de las Nieves, similar a lo que ocurría en 2016.

En cuanto a productores de NDM, se han remitido 11 aislados, lo que supone un incremento del 175% respecto al año anterior. La especie más importante es *K. pneumoniae* (7 de 11 aislados) del clon ST307, que en 2016 suponía un solo aislado, y el determinante más frecuentemente detectado es NDM-1 (Tabla 6). Los 4 aislados del clon ST307 productores de NDM-1 corresponden a dos pacientes, uno de ellos ingresado en el Hospital Virgen de la Victoria y posteriormente en el Hospital Virgen del Rocío, donde se detectó también un caso secundario.

Figura 2. Evolución anual 2014-2017 de los aislados productores de metalobeta-lacamasas en Andalucía.



Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Tabla 5. Distribución de los aislados de enterobacterias productoras de VIM en 2017

Centro	Especie	2016	2017
H Poniente		(n=9)	(n=20)
	<i>K. pneumoniae</i>	4	2
	<i>K. oxytoca</i>	3	14
	<i>C. freundii</i>	2	1
	<i>E. coli</i>		2
	<i>E. cloacae</i>		1
H Virgen de las Nieves		(n=7)	(n=9)
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2
	<i>K. oxytoca</i>	1	4
	<i>C. freundii</i>	1	
	<i>E. cloacae</i>	3	2
	<i>E. coli</i>		1
H Campus de la Salud		(n=1)	(n=1)
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1
H Infanta Elena		(n=1)	(n=3)
	<i>K. pneumoniae</i>	1	2
	<i>P. putida</i>		1
H Valme		(n=1)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	
H Virgen de la Victoria		(n=1)	
	<i>K. oxytoca</i>	1	
H Virgen Macarena		(n=1)	(n=1)
	<i>E. coli</i>	1	
	<i>E. cloacae</i>		1
H. Costa del Sol			(n=1)
	<i>C. freundii</i>		1
H. Infanta Maragarita			(n=2)
	<i>P. putida</i>		2
H. Jaén			(n=1)
	<i>K. pneumoniae</i>		1

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Tabla 6. Distribución de los aislados productores de NDM grupo.

Enzima	Especie	clon	Centro
NDM-1 (n=7)	<i>K. pneumoniae</i> (n=4)	ST307	H Virgen del Rocío H. Virgen de la Victoria
	<i>A. baumannii</i> (n=2)	ST85	H. Puerta del Mar H. Regional de Málaga
	<i>C. freundii</i> (n=1)	ST170	H. Poniente
NDM-7 (n=3)	<i>K. pneumoniae</i> (n=3)	ST370	H. Torrecárdenas H. Poniente
NDM-5 (n=1)	<i>E. coli</i> (n=1)		H. Campus de la Salud

d) *K. pneumoniae* productor de CTX-M-15

Se han analizado 70 aislados de *K. pneumoniae* productores de enzimas BLEE del grupo CTX-M-1 procedentes de 13 hospitales pertenecientes a 14 clones, lo que supone una disminución respecto al 2016 del 21% (89 aislados en 2016). Se observa que hay 7 clones que se detectan en más de un centro (45 aislados en total, 64% de todos los aislados productores de CTX-M-1 grupo). En la Tabla 7 se resumen los clones que han aumentado el número de aislados en 2017. Se han recibido más aislados del clon ST392 debido a dos episodios, uno en el Hospital Virgen Macarena y otro en el Hospital Costa del Sol.

e) *K. pneumoniae* productor de *AmpC* plasmídica

Se ha analizado 2 aislados de *K. pneumoniae* productores de una *AmpC* plasmídica del grupo CIT pertenecientes a dos clones diferentes.

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Tabla 7. Distribución geográfica de los más importantes clones de *K. pneumoniae* productores de CTX-M-1 grupo en 2017.

clon / centro	Provincia	2016	2017
ST11		(n=2)	(n=4)
H Poniente	Almería	1	1
H Virgen Macarena	Sevilla	1	
H. Virgen de la Victoria	Málaga		3
ST307		(n=14)	(n=8)
H Infanta Margarita	Córdoba	1	
H San Cecilio	Granada	5	
H Valme	Sevilla	3	1
H Virgen de la Victoria	Málaga	1	
H Virgen del Rocío	Sevilla	4	3
H. Poniente	Almería		1
H. Infanta Elena	Huelva		1
H. Jaen	Jaen		1
H. San Juan de Dios Aljarafe	Sevilla		1
ST392		(n=7)	(n=26)
H Poniente	Almería	1	3
H San Cecilio	Granada	1	
H San Juan de Dios Aljarafe	Sevilla	4	4
H Virgen del Rocío	Sevilla	1	
H Virgen Macarena	Sevilla		10
H Costa del Sol	Málaga		9
ST1825			(n=5)
H Virgen del Rocío	Sevilla		3
H San Juan de Dios Aljarafe	Sevilla		2
ST2856			(n=5)
H Campus de la Salud	Granada		5
ST1626			(n=4)
H San Juan de Dios Sevilla	Sevilla		4

e) *A. baumannii* productor de carbapenemasa

Durante 2017 se han analizado 57 aislados remitidos por 10 hospitales (ver tabla 8), lo que supone una disminución del 33% respecto al 2016 (85 aislados en 2016). No se han remitido este año aislados de los clones ST2/OXA-58, ST2/OXA-24, ST98/OXA-58, ST745/OXA-58 y ST32/OXA-24, que se habían detectado en 10 centros en el 2016. El único clon que persiste es el ST2/OXA-23 en dos centros, y es además detectado en 6 centros por primera vez (Tabla 8).

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Tabla 8. Distribución geográfica de los centros hospitalarios que han remitido aislados de *A. baumannii* productor de carbapenemasa.

clon/centro	2015	2016	2017
ST2/OXA-23	33	19	54
H Alto Guadalquivir de Andújar	3		
H Costa del Sol	2		
H San Juan de Dios, Aljarafe	6	2	
H San Juan de Dios, Sevilla	13	1	7
H Virgen de la Victoria	7	3	
H Virgen Macarena	2		4
H Regional de Málaga		12	
H Infanta Elena			10
H Jaén			11
H Campus de la Salud			8
H Virgen del Rocío			10
H Utrera		1	
H Jerez			1
H Reina Sofía			1
ST164/OXA-23			
H Regional de Málaga	0	0	2
ST(pendiente)/OXA-23			
H Virgen de la Victoria	0	0	3

3. Publicaciones y comunicaciones de 2017

Ponencias

- XXI Congreso de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. 11-13, mayo, 2017.
 - López-Cerero L. Herramientas para mejorar el diagnóstico microbiológico precoz y el uso adecuado de antibióticos.
- XXX Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica. Baeza, 26 - 27, octubre, 2017.
 - López-Cerero L. Actuación ante un brote de Infección nosocomial por bacterias multirresistente ¿Cómo realizamos el diagnóstico desde el Laboratorio de Microbiología?

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Comunicaciones

- 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 22-25 abril, 2017.
 - Machuca J, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Mora Navas L, Mediavilla Gradolph MC, López Rodríguez I, Pascual A. Identification of OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST15 as an interhospital spreading clone in the South of Spain.
- XXI Congreso de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. 11-13, mayo, 2017.
 - López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, López-Hernández I, Rodríguez-López F, Gutiérrez J, Sánchez-Calvo JM; Fatela Castillo D, Mazuelas P, Pascual A. Monitorización de aislados de *K. pneumoniae* productor de KPC-3 en Andalucía (programa PIRASOA).
 - Sánchez-Calvo JM, Torres Martos E, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Luis de Francisco Ramírez J, Alados Arboledas JC, López Prieto MD. Primeros casos en España de transmisión horizontal de KPC-3 al clon de *Klebsiella pneumoniae* ST147.
 - Sánchez Calvo JM, Estella García A, Galán Sanchez F, Fernández-Cuenca F, López-Cerero L, Torres Martos E, Alados Arboledas JC, Rodríguez Iglesias MA, López Prieto MD. Control y erradicación de un brote de *Acinetobacter baumannii*: transmisión entre centros de una misma región.
 - Recacha E, López-Cerero L, Díaz de Alba P, Lupión C, Pascual A. Brote nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente asociado al uso de endoscopios.
 - López-Hernández I, Fernández-Cuenca F, López-Cerero L, Mora-Navas L, Rojo-Martin MD, Pascual A. Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas en Andalucía (2014-2016) (Programa PIRASOA).
- 17th International Symposium on the Biology of Acinetobacter, septiembre 20-22 2017
 - Fernández-Cuenca F, López-Cerero L, López-Hernández I, Serrano Martino MC, Valverde Troya M, López Rodríguez I, Galán Sánchez F, Luzón García MP, Pascual A. Clonal map of *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems in Andalusia 2016 (PIRASOA Program)

Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

- XXX Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica. Baeza, 26 - 27, octubre, 2017.
 - López-Hernández I, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, García Barrionuevo A, Clavijo E, Pascual A. Detección conjunta de la metalobetalactamasa NDM-1 y la AmpC CMH-3 por primera vez en Europa.
 - Fernández-Cuenca F, López-Cerero L, López Hernández I, Serrano-Martino C, Sánchez-Calvo JM, Pupo I, Pérez-Cáceres JA, Pascual A. Diseminación de un clon de *Acinetobacter baumannii* ST2 productor de OXA-23
 - Machuca J, López-Cerero L, Pascual A. Evaluación de un método comercial semiautomático para la detección de la concentración mínima inhibitoria de colistina.
 - Portillo-Calderón I, Gual de Torrella Bennasar A, López-Cerero L, Cabot G, Pascual A. Aumento de la resistencia a amikacina en *Pseudomonas aeruginosa* por la introducción de un clon en el Hospital Virgen Macarena.
 - Sánchez-Calvo JM, López-Hernández I, Cabot G, Oliver A, Estella-García A, Carrero-Perea O, Torres-Martos E, Alados-Arboledas JC, López-Prieto MD, Fernández-Cuenca F. Primeros casos en Andalucía del clon de alto riesgo ST175 de *Pseudomonas aeruginosa*: Descripción de un brote.