

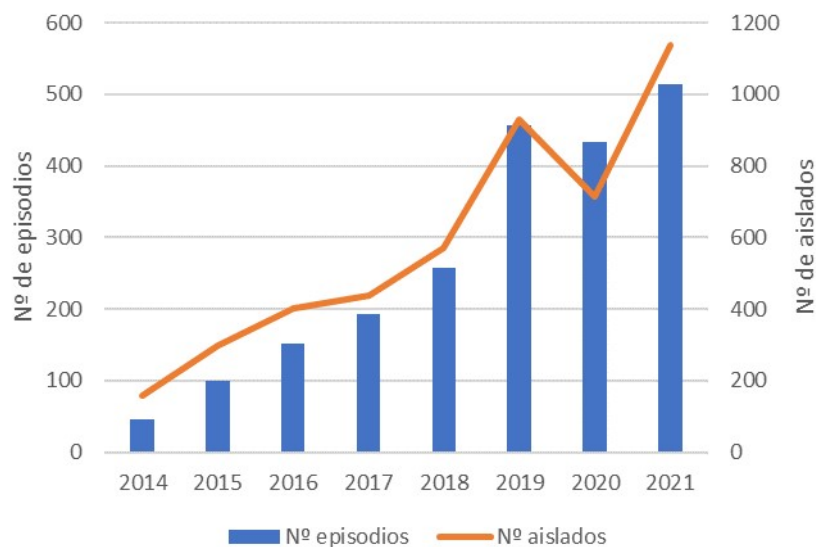
Memoria científica del Laboratorio de Referencia 2021

1. Resumen de la actividad

Muestras recibidas

En 2021 se han recibido 1136 aislados para caracterización del mecanismo de resistencia y tipado molecular, lo que supone **un aumento del 59%** con respecto al número de aislados recibidos en 2020 (que se recibieron 714 aislados) (Figura 1). En la Tabla 1 se muestra la distribución de especies bacterianas y principales determinantes de resistencia detectados en 2021. El microorganismo remitido con más frecuencia ha sido *K. pneumoniae* (52,5%), seguido por *E. cloacae* (9,9%) y otras enterobacterias (20,2%). Hay que incluir 68 (5,9%) aislados que no se analizaron porque no cumplían los criterios de aceptación, inferior al porcentaje de rechazados en 2020 (6,7%).

Figura 1. Evolución anual del número de episodios/aislados 2014-2021.



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 y determinantes de resistencia identificados.

Especie bacteriana	Determinantes de resistencia principales	Total aislados
<i>K. pneumoniae</i> (n=596)	BLEE	293
	CTX-M-1 gr	265
	CTX-M-1 gr + SHV gr	27
	SHV gr	1
	Carbapenemasa	260
	OXA-48 gr	15
	OXA-48 gr + CTX-M-1 gr	132
	OXA-48 gr + CMY gr	1
	KPC gr	58
	KPC gr + CMY gr	2
	KPC gr + ACC gr	1
	KPC gr + CTX-M-1 gr	2
	KPC gr + OXA-48 gr	1
	NDM gr + CTX-M-1 gr	2
	NDM gr + OXA-48 gr + CTX-M-1 gr	1
	NDM gr + OXA-48 gr + CTX-M-1 gr + CMY gr	3
	VIM gr	8
	VIM gr + CTX-M-1 gr	14
	VIM gr + CMY gr	14
	VIM gr + OXA-48 gr + CTX-M-1 gr	2
	VIM gr + SHV gr + CMY gr	4
	Anulado	24
Ninguno adquirido	19	
<i>E. cloacae</i> complex (n=113)	BLEE	1
	CTX-M-1 gr	1
	Carbapenemasa	99
	OXA-48 gr	8
	OXA-48 gr + CTX-M-1 gr	39
	OXA-48 gr + CTX-M-9 gr + SHV gr	1
	VIM gr	8
	VIM gr + CMY gr	1
	VIM gr + CTX-M-9 gr	2
	VIM gr + SHV gr + CTX-M-9 gr	2
	VIM gr + SHV gr	5
	VIM gr + SHV gr + OXA-48 gr	22
	VIM gr + OXA-48 gr	2
	VIM gr + OXA-48 gr + CTX-M-9 gr + SHV gr	1
	IMP gr	6
	KPC gr + CTX-M-1 gr	1
	NDM gr + CTX-M-1 gr	1
	Anulado	9
	Ninguno adquirido	4

BLEE= beta-lactamasa de espectro extendido

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

Especie bacteriana	Determinantes de resistencia principales	Total aislados	
Otras enterobacterias (n=230)	BLEE	10	
	CTX-M-9 gr	1	
	CTX-M-1	9	
	Carbapenemasa	75	
	OXA-48 gr	22	
	OXA-48 gr + CTX-M-1 gr	8	
	OXA-48 gr + CMY gr	11	
	KPC gr	1	
	KPC gr + CTX-M-9 gr	1	
	KPC gr + ACC gr	2	
	KPC gr + CTX-M-1 gr	1	
	VIM gr	5	
	VIM gr + CTX-M-9 gr	1	
	VIM gr + OXA-48 gr + CTX-M-9 gr	2	
	VIM gr + CMY gr	8	
	VIM gr + CMY gr + CTX-M-1 gr	11	
	VIM gr + OXA-48 gr + KPC gr	1	
	NDM gr + CMY gr	1	
	Anulado	23	
	Ninguno adquirido	122	
	Acinetobacter spp (n=76)	Carbapenemasa	69
		OXA-23	59
		OXA-23 + GES gr	2
OXA-58		7	
IMP gr		1	
Anulado		5	
Ninguno adquirido		2	
Pseudomonas spp (n=107)		Carbapenemasa	47
	IMP gr	16	
	VIM gr	31	
	Anulado	30	
	Ninguno adquirido	30	
Otros no fermentadores (n=6)	Ninguno adquirido	4	
	Anulado	2	
Staphylococcus spp (n=4)	mecA	3	
	Daptomicina resistentes	1	
Enterococcus spp (n=3)	vanA	2	
	vanB	1	
Otros (n=1)	Anulado	1	

BLEE= beta-lactamasa de espectro extendido

Los aislados caracterizados fueron agrupados en 514 episodios (considerando cada episodio el conjunto de aislados de la misma especie y determinante de resistencia enviado por el mismo laboratorio en la misma fecha) procedentes de 25 centros. Esto

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

supone un incremento del 18% en el número de episodios con respecto al año anterior (434 episodios en 2020). Dos centros, los Hospitales Virgen de las Nieves y de Poniente, suponen el 39,2% de los aislados remitidos durante 2021 (Tabla 2). El envío de aislados es voluntario, por lo que estos datos no tienen porqué ser representativos de la situación en cada centro.

Tabla 2. Distribución de centros remitentes de aislados

Centros	Nº aislados	(%)
HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES	224	19,7
HOSPITAL DE PONIENTE	222	19,5
HOSPITAL CAMPUS DE LA SALUD	92	8,1
HOSPITAL REGIONAL DE MALAGA	87	7,7
HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA	81	7,1
HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO	79	7,0
HOSPITAL VIRGEN MACARENA	59	5,2
HOSPITAL ALTO GUADALQUIVIR	56	4,9
HOSPITAL VALME	47	4,1
HOSPITAL DE JEREZ	32	2,8
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS ALJARAFE	30	2,6
HOSPITAL JUAN RAMON JIMENEZ	29	2,6
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS SEVILLA	26	2,3
HOSPITAL REINA SOFÍA	15	1,3
HOSPITAL PUERTA DEL MAR	11	1,0
HOSPITAL INFANTA ELENA	9	0,8
HOSPITAL LA INMACULADA DE HUERCAL OV	7	0,6
HOSPITAL VALLE DE LOS PEDROCHES	6	0,5
HOSPITAL TORRECARDENAS	6	0,5
HOSPITAL DE LA LÍNEA DE LA CONCEPCIÓN	4	0,4
HOSPITAL DE LA MERCED	4	0,4
HOSPITAL DE PUERTO REAL	3	0,3
HOSPITAL RIOTINTO	3	0,3
HOSPITAL DE MONTILLA	2	0,2
COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAEN	1	0,1
HOSPITAL EL TOMILLAR	1	0,1

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

2. Caracterización y seguimiento de clones prevalentes

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

Desde agosto de 2012 se detectan aislados del **clon ST512** productor de KPC-3, originado a partir de un caso índice en Córdoba. Durante 2021 se han caracterizado 52 aislados de este clon, una cifra similar respecto al 2020 (55 aislados en 2020). De los aislados pertenecientes a este clon, uno no producía ninguna carbapenemasa, y se empiezan a observar las variantes de KPC-3 que presentan menor sensibilidad a ceftazidima/avibactam (12 (23%) aislados que producen KPC-23 y 1 (2%) aislado que produce KPC-31). Se mantiene la tendencia de un menor número de centros afectados que se observó a partir de 2017, concentrándose en la provincia de Cádiz (Tabla 3).

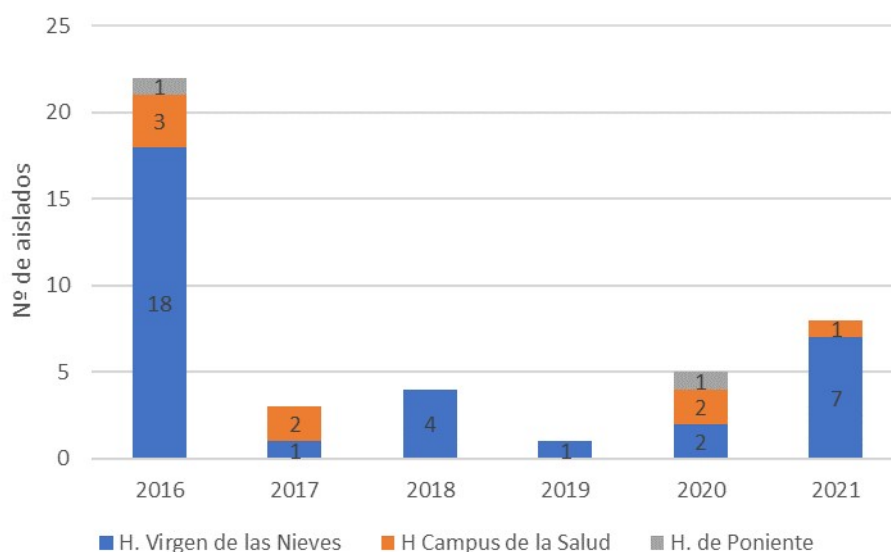
Tabla 3. Distribución de los aislados de *K. pneumoniae* ST512/KPC-3 en 2015-2021.

Provincia/centro	Nº aislados						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Córdoba							
H Reina Sofía	35						
H Infanta Margarita	7	6	1	2		2	
HARE del Guadiato	2	3					
H de Montilla		2	1		1		
H de Puente Genil		1					
H Valle de los Pedroches					3		
Jaén							
H Alto Guadalquivir de Andújar	9	7	15	5	10	9	9
H de Jaén		2	1	3	10	39	
Cádiz							
H SAS de Jerez	20	1			3		32
H Puerta del Mar		5	20	16	5		4
H Puerto Real			1				
H San Carlos			4	1			
Sevilla							
H de la Merced de Osuna		1					
H Valme		2					
H Virgen de Rocío		2	1				2
H Virgen Macarena		1					1
Huelva							
H Infanta Elena		1					
H Juan Ramón Jiménez						2	
H Riotinto						1	3
Málaga							
H Virgen de la Victoria		2					
Granada							
H Campus de la Salud					1	1	
H Virgen de las Nieves		1					1
Almería							
H Torrecárdenas						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 2021 se remiten 8 aislados, lo que supone un ligero incremento respecto a 2020. En los aislados de este clon no se han detectado variantes con sensibilidad disminuida a ceftazidima/avibactam. En la figura 2 se indica la evolución temporal de este clon, dónde se puede apreciar la persistencia en el área Granada.

Figura 2. Evolución anual del clon ST258/KPC-3.



En 2021, no se detecta ninguno otro clon diferente de ST512 o ST258 productor de KPC-3 o algunas de sus variantes.

b) Enterobacteriales productores de OXA-48

En general, considerando todas las especies de Gram negativos, excepto *A. baumannii*, los productores de OXA-48 en 2021 suponen el 52,9% de los productores de carbapenemasas (cifra similar a 2020, que fue del 53,5%), siendo la especie *K. pneumoniae* la más frecuente (56,9% de todos los aislados productores de OXA-48) (Figura 3). En 2021 se han caracterizado un total de 155 aislados de *K. pneumoniae* productores de OXA-48, siendo un número importante de ellos productores también de CTX-M-15 (88%) y 7 (4,5%) son productores además de otra carbapenemasa. Los aislados de esta especie productores de OXA-48 han aumentado un 49%, más que en otras especies, en las que también se ha observado un incremento (22% en *E. coli* y 27% en *E. cloacae*)

Continúa la tendencia en 2021 de la coexistencia de clones exitosos (ST11, ST15, ST307, ST392, ST147 y ST405) de *K. pneumoniae* (45%) junto clones esporádicos, aumentando los aislados de este último tipo de clones (Figura 3). El fenómeno del incremento en 2021 de los aislados de especies diferentes a *K. pneumoniae* productores de OXA-48 (101 aislados en 2020 a 121 aislados en 2021, Figura 4), junto con el aumento de clones esporádicos, refuerzan la hipótesis de que el incremento de productores de OXA-48 se

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

está produciendo por la diseminación del gen *bla*_{OXA-48} entre varias especies y clones, aunque la diseminación clonal juega cierto papel.

Figura 3. Distribución de los clones de *K. pneumoniae* productor de OXA-48

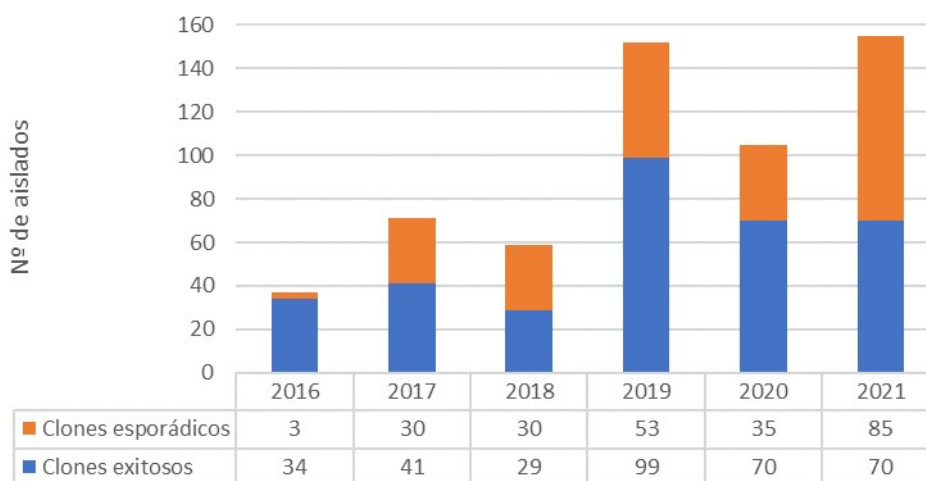
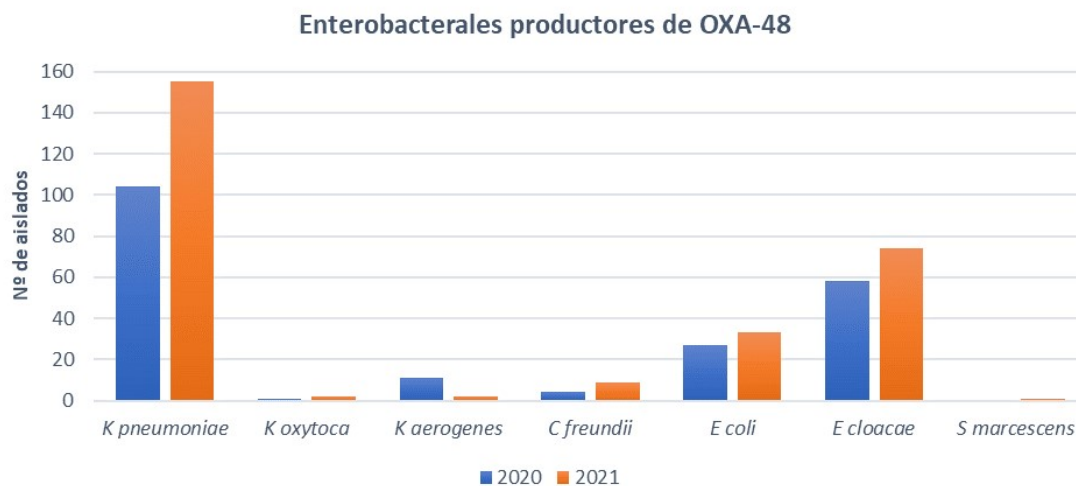


Figura 4. Distribución de Enterobacteriales productores de OXA-48



Los dos clones mayoritarios productores de OXA-48, ST15 y ST307, se concentran en las provincias de Sevilla y Granada (Tabla 4). Se mantiene el predominio del **clon ST307**, aunque menos relevante que en 2019, cuando suponía el 45% de todos los productores de *K. pneumoniae* productor de OXA-48, reduciéndose en 2020 al 34% y en 2021 al 32%.

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

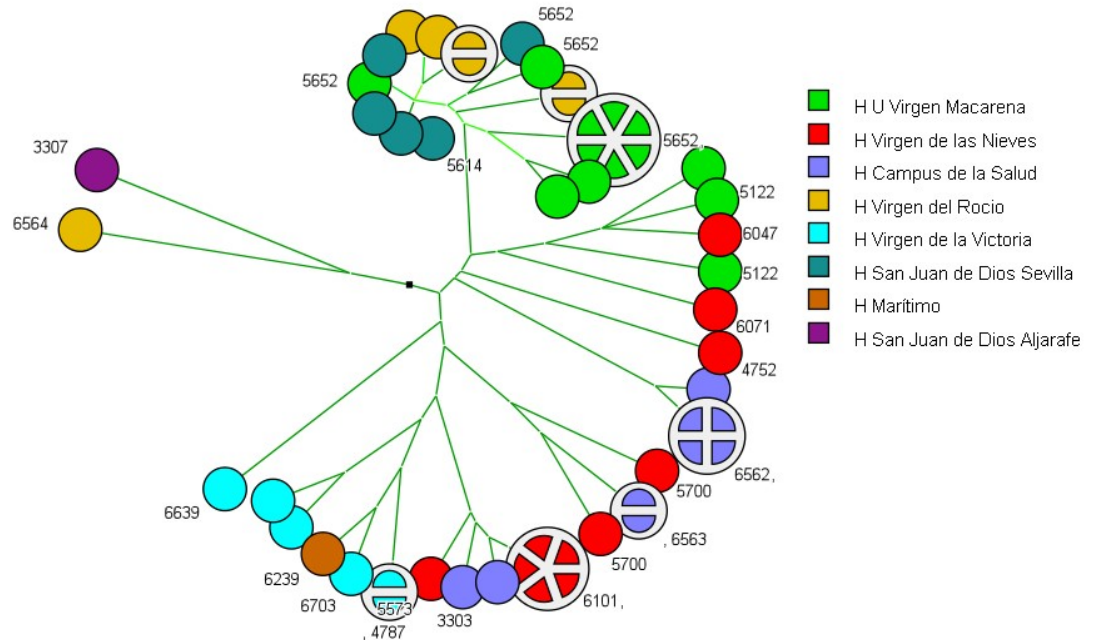
Tabla 4. Distribución geográfica de los aislados de *K. pneumoniae* productor de OXA-48 +/- CTX-M-15 de los clones ST307 y ST15 en 2016-2021.

clon / centro	Provincia	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ST15		(n=6)	(n=17)	(n=10)	(n=20)	(n=12)	(n=16)
H Virgen de la Victoria	Málaga	4	3				
H Regional de Málaga	Málaga		9	1			
H Infanta Margarita	Córdoba	2					
H Virgen Macarena	Sevilla		2	2	4	5	10
H San Juan de Dios Aljarafe	Sevilla						1
H San Juan de Dios Sevilla	Sevilla						3
H Utrera	Sevilla		1				
H Valme	Sevilla				3	2	
H Jaén	Jaén		1				
H Virgen de las Nieves	Granada		1	1	1	1	1
H Campus de la Salud	Granada			5	9	3	1
H Torrecardenas	Almería			1	3		
H de Poniente	Almería					1	
ST307		(n=5)	(n=6)	(n=11)	(n=69)	(n=36)	(n=49)
H Campus de la Salud	Granada	3	1	2	30	8	8
H Virgen de las Nieves	Granada	2	5	2	10	19	11
H Regional de Málaga	Málaga			4	21		
H Virgen de la Victoria	Málaga			3	4		5
H Torrecardenas	Almería				2		
H Poniente	Almería					1	
H Punta de Europa	Cádiz				2		
H Valme	Sevilla					3	
H San Juan de Dios Aljarafe	Sevilla						1
H San Juan de Dios Sevilla	Sevilla						4
H Virgen del Rocío	Sevilla						7
H Virgen Macarena	Sevilla					5	13

En 2021 se observa una mayor distribución del clon ST307 en diferentes linajes y dos comportamientos diferentes que podrían haber contribuido al incremento detectado. Por una parte, se identifica el mismo secuenciotipo del genoma core en tres hospitales de Sevilla, el cgST5652, donde se producen eventos de diseminación interna en tanto en el Hospital Virgen del Rocío como en el Hospital Virgen Macarena. Esta relación genética podría deberse a transferencias de pacientes colonizados entre hospitales de la misma ciudad o por exposiciones comunes fuera del hospital. Por otra parte, en la mayoría de los hospitales se detectan varios linajes a lo largo del año que indicarían introducciones independientes de la comunidad hacia cada centro, como en el Hospital Virgen Macarena (cgST5652, cgST5122), Hospital Virgen del Rocío (cgST6564, cgST5652), Hospital San Juan de Dios Sevilla (cgST5652, cgST5614), Hospital Virgen de las Nieves (cgST6047, cgST6071, cgST4762, cgST5700 y cgST6101), Hospital Campus de la Salud (cgST6562, cgST6563 y cgST3303), y Hospital Virgen de la Victoria (cgST6639, cgST6703, cgST5573 y cgST4787) (Figura 5).

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

Figura 5. Distribución de los aislados de *K. pneumoniae* ST307/OXA-48+/-CTX-M-15 del año 2021.



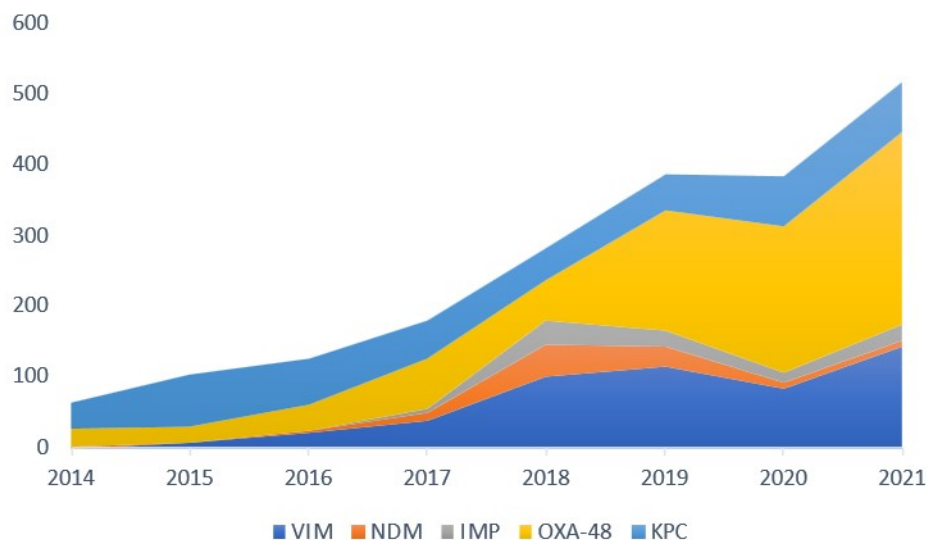
Arbol filogénico creado con la similitud detectada con el *Xba*I PFGE relacionando los perfiles mediante el método UPGMA(Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Los números corresponden a los cgMLSTs.

c) Bacterias Gram negativas productoras de metalobetalactamasas (MBL)

En 2021 se produce un cambio de tendencia, aumentando en un 7% los bacilos Gram negativos productores de MBL remitidos al laboratorio, cuando en los dos años precedentes habían disminuido. En 2021 el 34 % de los aislados Gram negativos productores de carbapenemasas producen una MBL (Figura 6) y este incremento es principalmente debido a enzimas del grupo VIM.

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

Figura 6. Evolución anual 2014-2021 de los aislados productores de carbapenemasas remitidos al Laboratorio de Referencia, exceptuando *A. baumannii*.



c. 1) Productores de VIM

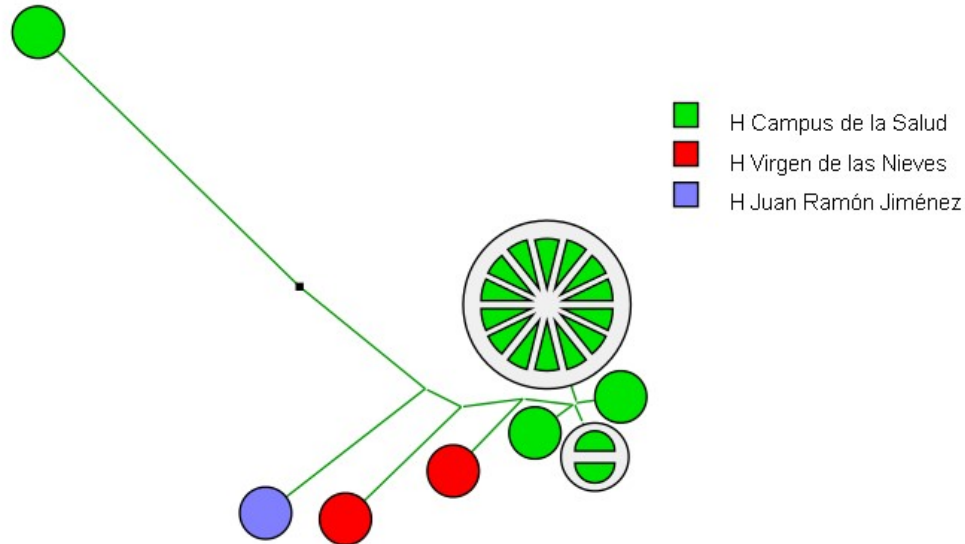
Se han remitido 144 **aislados productores de VIM** (VIM-1 n= 119, VIM-2 n = 19, VIM-4 n=3, VIM-33 n=1 y dos aislados con la variante nueva de VIM-2, VIM-63, que se detectó por primera vez en 2019), lo que supone un aumento del 73% respecto al 2020 (83 aislados). Las tres especies más importantes fueron *E. cloacae* (43 aislados, 29,9%) seguida de *K. pneumoniae* (42 aislados, 29,2%), y de *P. aeruginosa* (25 aislados, 17,4%). Dentro de *K. pneumoniae* el clon más frecuente productor de VIM es el ST307 (12 de 42 aislados, 29%), a diferencia de otros años que prevalecía ST15, y en *E. cloacae* sigue siendo el ST78 (23 de 43 aislados, 53%) el predominante.

c. 1. 1 *E. cloacae* productor de VIM

El clon **ST78/VIM-1+SHV-12+/-OXA-48** en 2021, al igual que en 2020, se sigue detectando en la provincia de Granada, pero este año principalmente en el Hospital Campus de la Salud (Figura 7).

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

Figura 7. Distribución de los aislados de *E. cloacae* del clon ST78/VIM-1+SHV-12+/-OXA-48 en 2021.



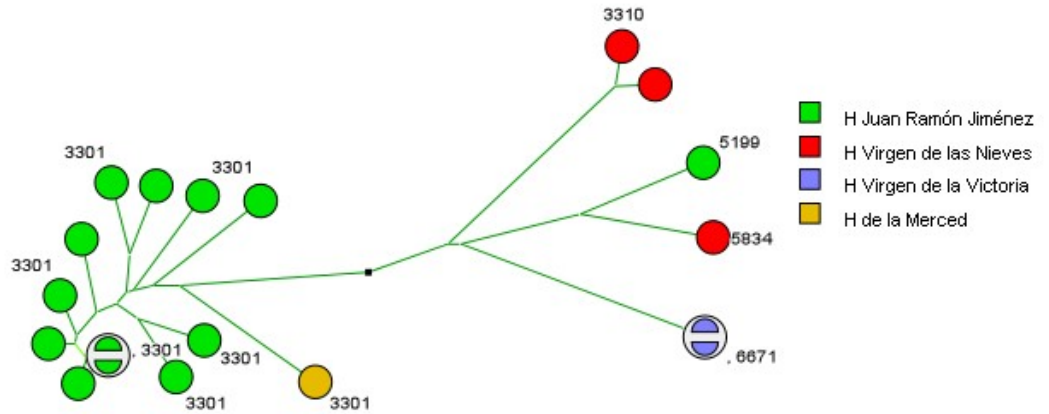
Árbol filogenético creado con la similitud detectada con el *Xba*I PFGE relacionando los perfiles mediante el método UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Los números corresponden a los *cgMLSTs*.

c. 1. 2 *K. pneumoniae* productor de VIM

El clon de *K. pneumoniae* **ST307/VIM-1** se detectó en 2020 en el Hospital Juan Ramón Jiménez exclusivamente (4 aislados) y se sigue detectando en 2020 en este hospital (9 de 13), pero también se detecta en otros dos hospitales de la parte oriental de Andalucía (Hospital Virgen de las Nieves y Hospital Virgen de la Victoria). La mayoría (69%) son co-productores de CTX-M-15. El secuenciotipo del genoma *core* *cgST3301* es el que se detecta mayoritariamente en el Hospital Juan Ramón Jiménez, aunque también se ha detectado la introducción de otro linaje (Figura 8). Los aislados de este secuenciotipo están muy próximos entre ellos, algunos son idénticos o presentan 1 sólo alelo de diferencia que podría corresponder a eventos de transmisión intrahospitalaria (Figura 9).

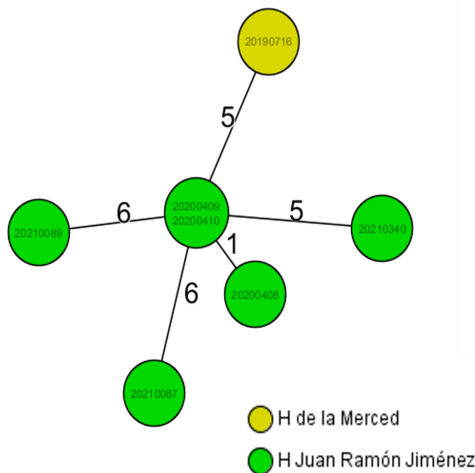
Laboratorio de referencia para tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario de Andalucía. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Figura 8. Distribución de los aislados de *K. pneumoniae* del clon ST307/VIM-1 en 2018-2021.



Arbol filogenético creado con la similitud detectada con el *Xba*I PFGE relacionando los perfiles mediante el método UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Los números corresponden a los cgMLSTs.

Figura 9. Arbol filogenético basado en el genoma core de los aislados *K. pneumoniae* del clon ST307/cgST3301/VIM-1 de 2021.



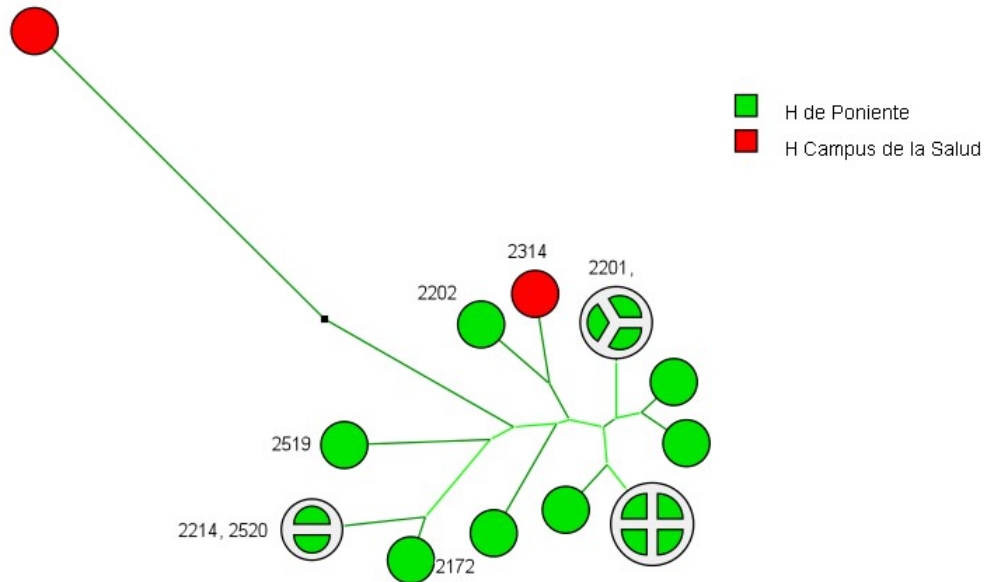
c. 1. 3 *P. aeruginosa* productor de VIM

De los 25 aislados de *P. aeruginosa* productores de VIM se observa un predominio del clon **ST175/VIM-2** (17 aislados, 68%), que se detectan mayoritariamente (94%) en el Hospital de Poniente. El incremento de este clon en este centro (3 aislados en 2020 y 16 en 2021) no ha ocurrido por la expansión de un secuenciotipo, sino que se ha producido

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

por varias cadenas de transmisión, identificándose hasta 6 linajes genéticos diferentes (Figura 10).

Figura 10. Distribución de los aislados de *P. aeruginosa* ST175/VIM-2 en 2020-21.



Árbol filogenético creado con la similitud detectada con el *Xba*I PFGE relacionando los perfiles mediante el método UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Los números corresponden a los cgMLSTs.

c. 2) Productores de NDM

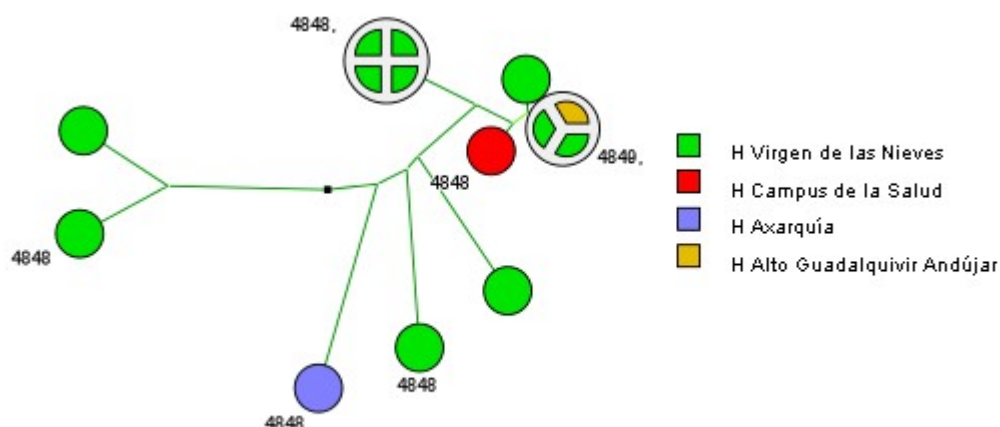
En cuanto a aislados productores de NDM, se han remitido 8, la misma cifra que en 2020. En 2021, además de detectarse en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, se ha observado en *E. coli* y los mismos dos enzimas que en 2020, NDM-1 y NDM-5 (Tabla 5). Todos los productores de NDM-5 en 2021 pertenecen al clon ST15/cgST4848 y proceden del Hospital Virgen de las Nieves. Este linaje ya se había detectado en 2019 y 2020 en Granada, así como en Málaga y Jaén, estando todos los aislados muy próximos genéticamente ya que se observan sólo entre 2 y 9 alelos de diferencia (Figura 11).

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 productores de NDM grupo en 2021.

Enzima	Especie	clon	Centro (nº aislados)
NDM-5	<i>K. pneumoniae</i>	ST15	H Virgen de las Nieves (n = 3)
NDM-1	<i>K. pneumoniae</i>	ST307	H Virgen de la Victoria (n = 3)
	<i>E. cloacae</i>	ST742	H Virgen del Rocío (n = 1)
	<i>E. coli</i>	ST162	H Torrecárdenas (n = 1)

Figura 11. Distribución de los aislados de *K. pneumoniae* del clon ST15/NDM-5 en 2019-2021.



Árbol filogenético creado con la similitud detectada con el XbaI PFGE relacionando los perfiles mediante el método UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Los números corresponden a los cgMLSTs.

c. 3) Productores de IMP

En 2021, se remitieron 23 aislados **productores de IMP**, lo que supone un incremento del 57% respecto al año anterior (14 aislados en 2020), detectándose principalmente en *P. aeruginosa* (69,6% de los productores de IMP), pero también en otras especies, a diferencia del año anterior, que sólo se detectaba en *P. aeruginosa*. Se observa que predominan los aislados productores de IMP-8 y que persisten los mismos clones de *P. aeruginosa* productores de 3 tipos diferentes de IMP en el Hospital Virgen de las Nieves que se detectaban en 2018 y 2019 (Tabla 6). También en el Hospital de Valme y en el Hospital Campus de la Salud se detectan los mismos clones que en 2020.

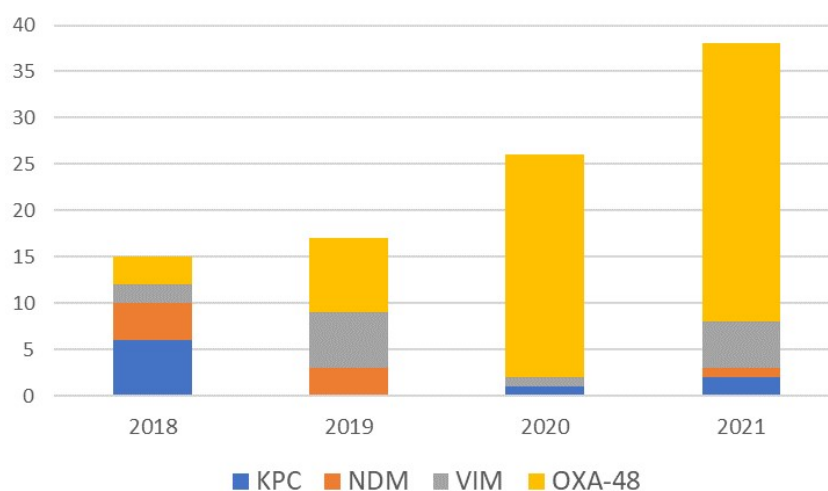
Tabla 6. Distribución de los aislados productores de IMP grupo en 2021.

Centro/Especie	Nº de aislados (clon)			
	IMP-8	IMP-16	IMP-23	IMP-22
H Campus de la Salud <i>P. aeruginosa</i>			1 (ST175)	
H Virgen de las Nieves <i>P. aeruginosa</i>	3 (ST348)	1 (ST253), 2 (ST845)		
H de Valme <i>P. aeruginosa</i>	7 (ST316)			
H Virgen del Rocío <i>P. aeruginosa</i>	1 (ST316)			
<i>Acinetobacter</i> sp	1			
H Puerta del Mar <i>E. cloacae</i>				6 (ST96)

d) *E. coli* productor de carbapenemasa

En 2021 se ha observado un incremento del 25% de aislados de *E. coli* productores de carbapenemasa, principalmente debido a aislados productores de enzimas del grupo OXA-48 (21 productores de OXA-48, 8 productores de OXA-181 y 1 productor de OXA-244) (Figura 12). Tanto en el año 2020 y 2021 el aumento es debido principalmente a la presencia de múltiples clones, reforzando la hipótesis de la transmisión en nuestra comunidad de genes codificantes de OXA-48 por medio de plásmidos. No obstante, como excepción a esto, en 2021 se observa una agrupación de 8 casos en el Hospital Juan Ramón Jiménez del clon ST2083/OXA-181+CMY-42.

Figura 12. Distribución de los aislados de *E. coli* productores de carbapenemasa del periodo 2018-2021.



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

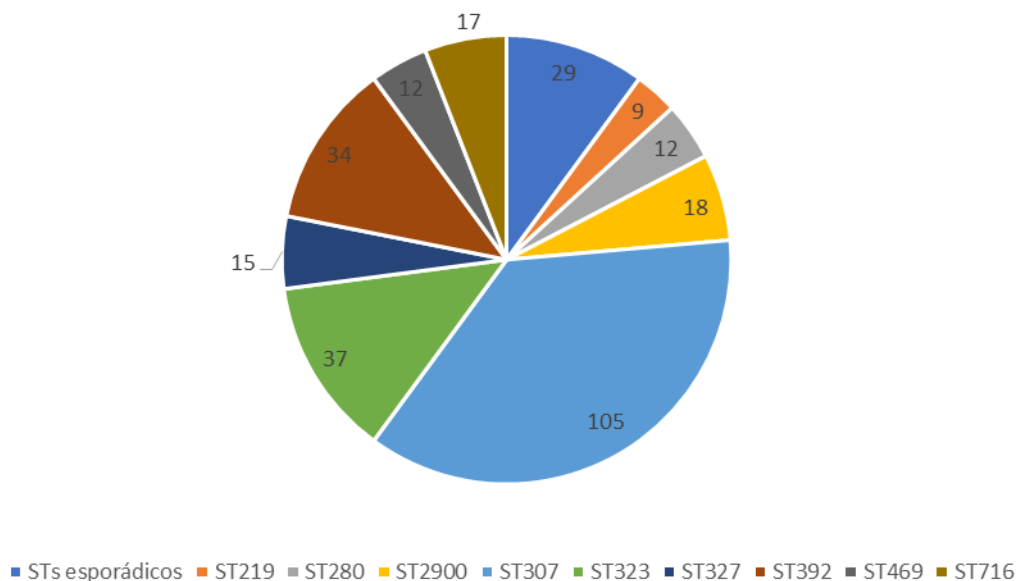
e) Productores de varias carbapenemasas

En 2021 se han caracterizado 37 aislados con más de una carbapenemasa, cifra superior a años anteriores (4 aislados en 2019 y 10 en 2020).

f) *K. pneumoniae* productor de betalactamasa de espectro extendido CTX-M-15

Se han analizado 288 aislados de *K. pneumoniae* productores de CTX-M-15 procedentes de 10 hospitales pertenecientes a 13 clones, lo que supone que se han multiplicado por más de 4 el número de aislados respecto al año anterior (67 aislados en 2020). Un 10% de estos aislados pertenecen a clones esporádicos: 14 STs incluían 1 aislado, 3 STs incluían 2 aislados y 3 STs incluían 3 aislados. El resto corresponden a 9 agrupaciones de más de 5 aislados, entre las que predomina el ST307, que corresponde al 36,5% de todos los aislados productores de CTX-M-15 (Figura 13).

Figura 13. Distribución de los clones de *K. pneumoniae* productor de CTX-M-15 en 2021.



El mayor número de aislados del **ST307/CTX-M-15** se observa en el Hospital de Poniente (72%) (Tabla 7), aunque no corresponden a un único evento de transmisión, ya que se identifican 10 secuenciotipos del genoma core diferentes que indicarían al menos 10 cadenas de transmisión distintas. Lo mismo ocurre con el Hospital Virgen de la Victoria, dónde los 13 aislados analizados corresponden a 6 cgSTs.

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 de los aislados productores de CTX-M-15 del clon ST307 en 2016-2021.

clon / centro	Provincia	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ST307		(n=14)	(n=8)	(n=32)	(n=8)	(n =24)	(n = 105)
H Infanta Margarita	Córdoba	1					
H Valle de los Pedroches	Córdoba				3	1	1
H Campus de la Salud	Granada	5		1			
H Virgen de las Nieves	Granada				1		
H Alto Guadalquivir	Jaen						5
H. Jaen	Jaen		1	4			
H. Poniente	Almería		1		2		76
H Torrecárdenas	Almería			1			
H Virgen de la Victoria	Málaga	1		1	2	2	13
H Regional de Málaga	Málaga						2
H Valme	Sevilla	3	1				1
H Virgen del Rocío	Sevilla	4	3	4		1	
H de la Merced	Sevilla			1			4
H. San Juan de Dios Aljarafe	Sevilla		1			19	3
H. Infanta Elena	Huelva		1	2		1	
H Puerta del Mar	Cádiz			18			

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

Se han analizado 25 aislados de *K. pneumoniae* productores de una *AmpC* plasmídica: la mayoría productores de CMY-2 (20, 80%), pero también se observan productores de CMY-4 (4 aislados) y ACC-1 (1 aislado). Todos estos aislados eran productores, además, de una carbapenemasa.

h) *A. baumannii* productor de carbapenemasa

Durante 2021 se han analizado 76 aislados remitidos por 10 hospitales (Tabla 8), lo que supone un incremento del 29% respecto al año anterior (196 en 2019 y 59 en 2020), aunque sólo 69 (91%) eran productores de algún tipo de carbapenemasa. A diferencia de 2020, en 2021 se detectan otros clones diferentes al ST2: ST5264/OXA-58 (1 aislado) y ST602/OXA-23+GES-11 (2 aislados). De forma similar a lo que ocurría en 2020, predominan los aislados productores de OXA-23 (85,5%) (Tabla 8) y en 2021 no se han detectado aislados productores de OXA-24/40.

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

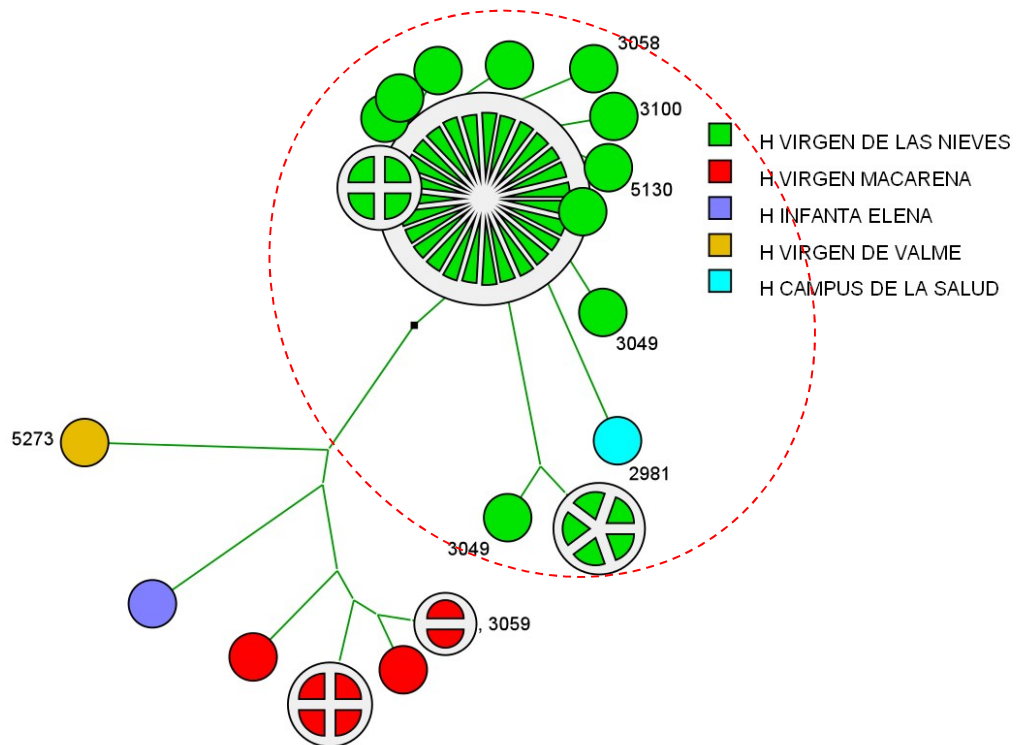
Tabla 8. Distribución geográfica de los centros hospitalarios que han remitido aislados de *A. baumannii* productor de carbapenemasa entre 2015 y 2021.

clon/centro	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ST2/OXA-23	(n=33)	(n=19)	(n=55)	(n=52)	(n=98)	(n=52)	(n=59)
H Alto Guadalquivir de Andujar	3						1
H Jaén			11				
H Campus de la Salud			8		1	1	1
H Virgen de las Nieves				4	29	24	47
H Costa del Sol	2						
H Virgen de la Victoria	7	3	3	6			
H Regional de Málaga		12					
H San Juan de Dios, Aljarafe	6	2		2	2	5	
H San Juan de Dios, Sevilla	13	1	7	2	7		
H Virgen Macarena	2		4	11	23	12	8
H Valme					2	1	1
H Virgen del Rocío			10				
H Utrera		1					
H Infanta Elena			10	27	5	3	1
H Jérez			1				
H Reina Sofía			1				
H Infanta Margarita						1	
H Torrecardenas					29	5	
ST2/OXA-58	(n=15)	(n=24)		(n=19)	(n=76)	(n=6)	(n=6)
H Costa del Sol	10	9					
H Regional de Málaga	5						
H La Inmaculada		6		17	44		
H Torrecardenas		3			11	2	
H Huercal Overa							2
H Poniente					1		1
H Campus de la Salud		5					
H Virgen de las Nieves					20	4	3
H Puerta del Mar		1					
H Jaen				1			
H Infanta Elena				1			
ST2/OXA-24/40					(n=4)	(n=1)	
H La Inmaculada					4	1	

En 2021, los aislados del **clon ST2/OXA-23** aumentan un 13% respecto al año anterior, mientras que se mantiene la cifra de ST2/OXA-58. Durante este año, el 80% de los aislados del clon ST2/OXA-23 proceden del Hospital Virgen de las Nieves. De igual forma que el año anterior, se observa que los aislados de la provincia de Granada se diferencian de los de Sevilla-Huelva (Figura 14). Los aislados del Hospital Virgen de las Nieves incluyen 4 secuenciotipos del genoma core diferentes, que indicarían al menos 4 cadenas de transmisión distintas (más de 15 alelos de diferencia entre ellos).

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

Figura 14. Distribución de los aislados de *A. baumannii* ST2/OXA-23 del año 2021.



Arbol filogenético creado con la similitud detectada con el XbaI PFGE relacionando los perfiles mediante el método UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Los números corresponden a los cgMLSTs.

3. Publicaciones y comunicaciones de 2021

Publicaciones

1. Pérez-Palacios P, Palacios-Baena Z, López-Cerero L, Pascual Á. Successful outcome after treatment with a combination of meropenem and fosfomycin for VIM-1 and CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *J Infect.* **2021**; 83(4): e12-e13.
2. Álvarez-Marín R, López-Cerero L, Guerrero-Sánchez F, Palop-Borras B, Rojo-Martín MD, Ruiz-Sancho A, Herrero-Rodríguez C, García MV, Lazo-Torres AM, López I, Martín-Hita L, Nuño-Álvarez E, Sánchez-Yebra W, Galán-Sánchez F, Reguera-Iglesias JM, Lepe JA, Peñalva G, Pascual Á, Cisneros JM; CarbaPIRASOA team. Do specific antimicrobial stewardship interventions have an impact on carbapenem resistance in Gram-negative bacilli? A multicentre quasi-experimental ecological study: time-trend analysis and characterization of carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* **2021**; 76(7):1928-1936.
3. Pérez-Palacios P, Delgado-Valverde M, Gual-de-Torrella A, Oteo-Iglesias J, Pascual Á, Fernández-Cuenca F. Co-transfer of plasmid-encoded *bla* carbapenemases genes and mercury resistance operon in high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae*. *Appl Microbiol Biotechnol.* **2021**; 105(24):9231-9242.
4. Gual-de-Torrella A, Delgado-Valverde M, Pérez-Palacios P, Oteo-Iglesias J, Pascual Á, Fernández-Cuenca F. In vitro activity of six biocides against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and presence of genes encoding efflux pumps. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* **2021** 12:S0213-005X (21)00187-7.
5. Pacios O, Fernández-García L, Bleriot I, Blasco L, González-Bardanca M, López M, Fernández-Cuenca F, Oteo J, Pascual Á, Martínez-Martínez L, Domingo-Calap P, Bou G, Tomás M; Study Group on Mechanisms of Action and Resistance to Antimicrobials (GEMARA) on behalf of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enhanced Antibacterial Activity of Repurposed Mitomycin C and Imipenem in Combination with the Lytic Phage vB_KpnM-VAC13 against Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2021**;65(9):e0090021.
6. Wheatley R, Diaz Caballero J, Kapel N, de Winter FHR, Jangir P, Quinn A, Del Barrio-Tofiño E, López-Causapé C, Hedge J, Torrens G, Van der Schalk T, Xavier BB, Fernández-Cuenca F, Arenzana A, Recanatini C, Timbermont L, Sifakis F, Ruzin A, Ali O, Lammens C, Goossens H, Kluytmans J, Kumar-Singh S, Oliver A, Malhotra-Kumar S, MacLean C. Rapid evolution and host immunity drive the rise and fall of carbapenem resistance during an acute *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Commun.* **2021**;12(1):2460.

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

7. Cano-Martín E, Portillo-Calderón I, Pérez-Palacios P, Navarro-Marí JM, Fernández-Sierra MA, Gutiérrez-Fernández J. A Study in a Regional Hospital of a Mid-Sized Spanish City Indicates a Major Increase in Infection/Colonization by Carbapenem-Resistant Bacteria, Coinciding with the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. **2021**;10(9):1127.
8. Soria-Segarra C, Delgado-Valverde M, Serrano-García ML, López-Hernández I, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Infections in patients colonized with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a medium Spanish city. *Rev Esp Quimioter*. **2021**; 34(5):450-458.

Ponencias

1. L. López-Cerero: "El mundo post-pandemia: construyendo el Servicio de Microbiología que necesitamos". XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
2. L. López-Cerero: "Evolución de la incidencia y patrones de resistencia de cepas asociadas a infecciones hospitalarias durante la pandemia". XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.
3. L. López-Cerero: "Cómo aplicamos la secuenciación masiva para estudiar la diseminación de patógenos nosocomiales. XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.

Comunicaciones

4. L. Romero-Oroaá, J. Borrego, F. Galán, R. Tejero, A. Pascual, L. López-Cerero. Long-term persistence of acquired carbapenemase-producing Gram negative strains in hospital wastewaters collectors from the South of Spain: results from the Canalis Project. Comunicación Oral. 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 9-17 July 2021, on line.
5. L. Romero-Oroaá, L. López-Cerero, M. Delgado-Valverde, I. López-Hernández, F. Fernández, A. Pascual. Comparación de la detección de aislados productores de IMP-16 con las dos versiones de la prueba de detección rápida NG-Test Carba. Poster. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
6. F. Fernández Cuenca, I. López Hernández, E. Cercenado, C. Conejo, N. Tormo, C. Gimeno, A. Pascual. Capacidad de los laboratorios españoles para determinar la sensibilidad antimicrobiana en *Enterococcus* spp. resistente a la

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

- vancomicina. Poster. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
7. F. Fernández Cuenca, M. Delgado, P. Pérez Palacios, A. Pascual. Detección por primera vez de *Acinetobacter berezeniae* resistente a carbapenémicos en España. Poster. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
 8. N. Fernandez Perez, F. Fernández Cuenca, P. Pérez Palacios, J.L. Garcia, S. Bernal. Brote de *Enterobacter cloacae* productor de OXA-48 en el hospital de Valme en el periodo de septiembre a diciembre de 2020. Poster. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
 9. M. R. Pulido, L. López-Cerero, F. Fernández-Cuenca, J. Gutiérrez-Fernández, A. Pascual. Caracterización enzimática de una nueva variante de metalo-betalactamasa de tipo VIM, VIM-63. Poster. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
 10. A. Gual-de-Torrella, L. López-Cerero, M. Delgado-Valverde, I. López-Hernández, J. A. Pérez-Cáceres. A. Pascual. Diseminación interhospitalaria de *Klebsiella pneumoniae* ST15 productor de VIM-1 y CTX-M-15 en Andalucía. Poster. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 5-11 junio 2021, on line.
 11. M. Delgado-Valverde, Carmen Conejo, Carmen Hidalgo, Álvaro Pascual. Actividad in vitro de imipenem/relebactam frente a *Pseudomonas aeruginosa* no sensible a carbapenémicos. Poster. XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.
 12. L. López-Cerero, I. Portillo, F. Fernández-Cuenca, M.D Rojo, M. J. Gómez-Gómez, C. Díaz-Molin, A. Pascual. Caracterización de brotes nosocomiales por *Serratia marcescens* en Andalucía. Poster. XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.
 13. Pérez-Palacios P, Portillo-Calderon I, Delgado-Valverde M, Martín MD, Pascual A. Caracterización y epidemiología de *Klebsiella pneumoniae* ST290 en hospitales de la provincia de Sevilla. Poster. XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.
 14. I. Portillo-Calderón, L. López-Cerero, M. Ortiz-padilla, V. Navarro-Martínez, F. Docobo, A. Pascual. Emergencia de *fosA* en aislados de *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido en el área sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena. Poster. XXXIII Reunión de la

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

Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.

15. I. Portillo-Calderón, P. Pérez-Palacios, L. López-Cerero, J. Gutiérrez-Fernández, N. Chueca-Porcuna, M. I. Cabeza-Barrera, A. Pascual. Distribución y características de resistencia de los linajes del clon ST307 de *K. pneumoniae* detectados en Andalucía. Poster. XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.
16. L. E. Stolz-Larrieu, L. López-Cerero, M. Pulido, A. Pascual. *Shigella sonnei* BLEE productor de CTX-M-27 : transmisión comunitaria en Andalucía. Poster. XXXIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Parasitología Clínica, 16-19 Noviembre 2021, on line.