



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD

ISC  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

# Estudio nacional GEIH/GEMARA/REIPI sobre *Enterobacterias productoras de carbapenemasas:* Aspectos Microbiológicos.

Jesús Oteo Iglesias  
Laboratorio de Antibióticos  
Servicio de Bacteriología  
Centro Nacional de Microbiología  
ISCIII

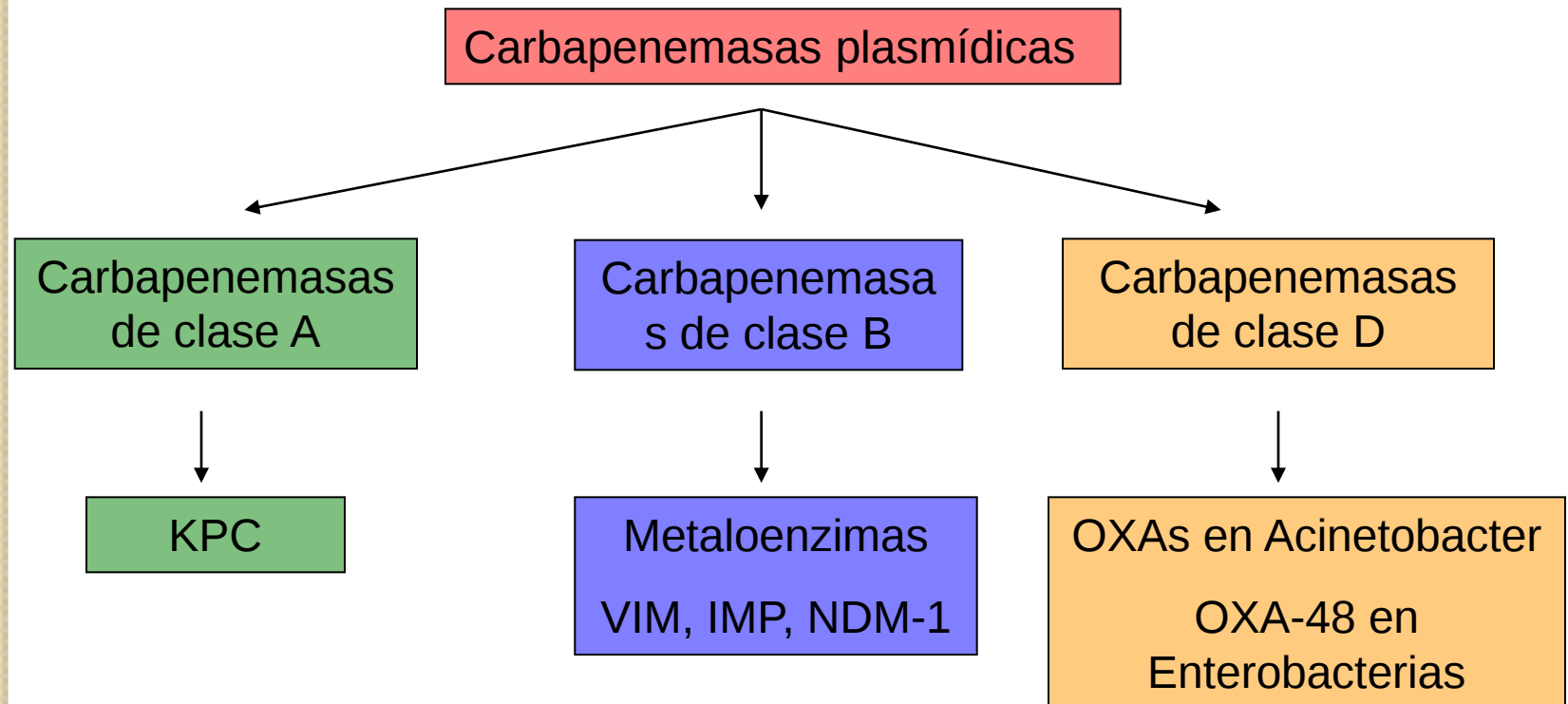


## Metallo- $\beta$ -Lactamases: the Quiet before the Storm?

Timothy R. Walsh,<sup>1\*</sup> Mark A. Toleman,<sup>1</sup> Laurent Poirel,<sup>2</sup> and Patrice Nordmann<sup>2</sup>

*Department of Pathology and Microbiology, University of Bristol, Bristol, United Kingdom,<sup>1</sup> and  
Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique/Hôpitaux de  
Paris, Faculté de Médecine Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France<sup>2</sup>*

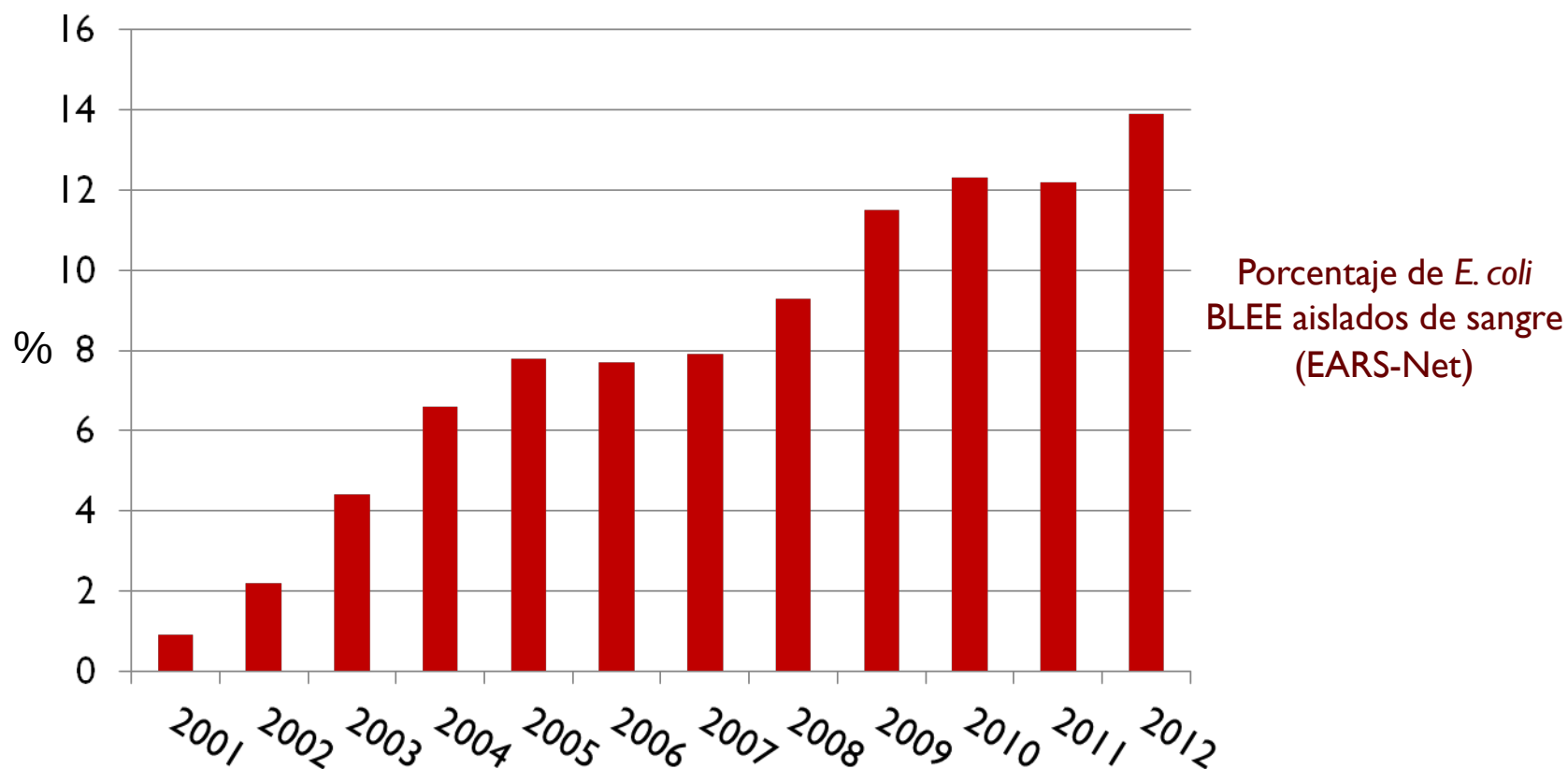
**Carbapenemasas:** Enzimas que hidrolizan antibióticos carbapenémicos.  
Generalmente resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.



## First Detection of a Carbapenem-Hydrolyzing Metalloenzyme in Two *Enterobacteriaceae* Isolates in Spain

M. Teresa Tórtola,<sup>1</sup> Susana Lavilla,<sup>1</sup> Elisenda Miró,<sup>2</sup> Juan José González,<sup>1</sup> Nieves Larrosa,<sup>1</sup>  
Montserrat Sabaté,<sup>1</sup> Ferran Navarro,<sup>2</sup> and Guillermo Prats<sup>1\*</sup>

*Department of Microbiology, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain,<sup>1</sup>  
and Department of Microbiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona, Spain<sup>2</sup>*

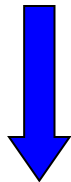


# Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC $\beta$ -lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain

2009

100.132 enterobacterias (35 hospitales)

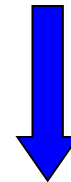
640 (0,6%) cefamicinases



Principalmente CIT en *E. coli* y *P. mirabilis*; y DHA en *Klebsiella* spp.

Imipenem > 0,5 mg/l

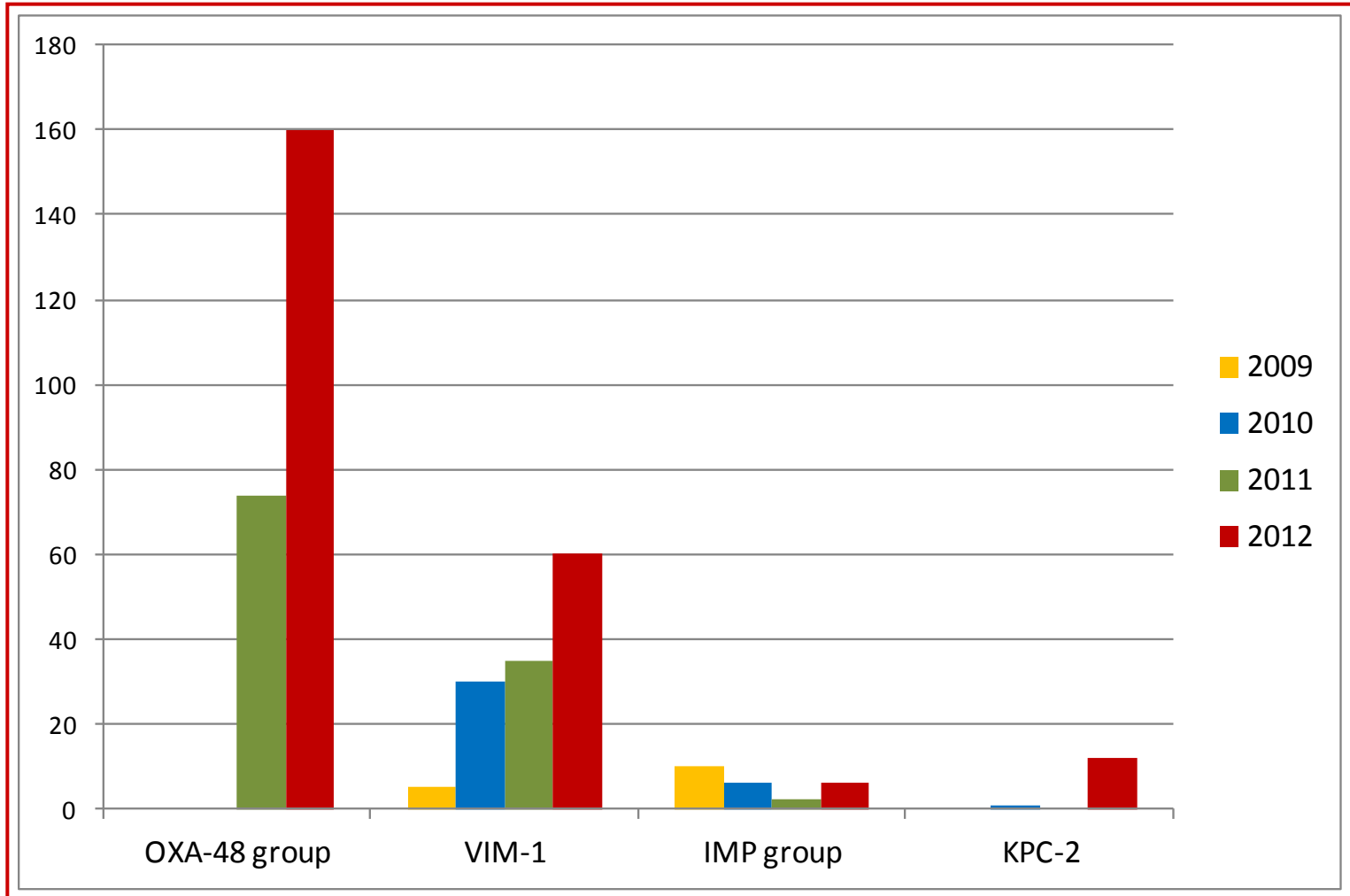
43 (0,04%) carbapenemasas



No KPC ni NDM

Principalmente VIM (76,9%) en *Klebsiella* (69,7%) y *Enterobacter* (25,6%)

## Tendencia evolutiva (2009-2012) de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas en España según el Programa de Vigilancia del CNM (ISCIII)





MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD

ISC  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

**“Impacto en salud pública de la dispersión de enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: Caracterización molecular de las cepas circulantes”. Fondo de Investigaciones Sanitarias Vigencia 2013-2016.  
Proyecto P112/01242.**



# **OPORTUNO, TRASCENDENTE Y NECESARIO UN PROYECTO SOBRE ESTE TEMA (FIS 2012)**

## **Hipótesis general**

Las infecciones producidas por enterobacterias resistentes a la casi totalidad de antibióticos, incluidos los antibióticos carbapenémicos, están aumentando en España debido a la aparición y diseminación de cepas y/o elementos genéticos móviles portadores de diferentes tipos de carbapenemasas.

## **Hipótesis específicas**

Distintos eventos promueven la aparición y diseminación de carbapenemasas en Enterobacterias:

- 1- La selección y dispersión de determinados **clones específicos**.
- 2- La aparición y/o dispersión de **diferentes tipos de carbapenemasas**.
- 3- La **“importación”** de clones productores de carbapenemasas prevalentes en **otros países**.
- 4- **La transmisión interhospitalaria** debido al traslado de **pacientes colonizados** por este tipo de bacterias.

# Objetivos generales

1- Elaborar un mapa español de las cepas y clones de enterobacterias productoras de carbapenemasas así como de su dinámica de dispersión.

2- Estudiar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes infectados/colonizados por cepas de Enterobacterias productoras de carbapenemasas, así como determinar la cadena epidemiológica de transmisión de estas cepas mediante estudios de colonización.

3- Caracterización molecular de los elementos genéticos móviles que portan carbapenemasas y de los genes de resistencia asociados a la producción de dichos enzimas, así como la secuenciación completa de plásmidos o cepas epidémicas especialmente relevantes.

...

## **Diseño del estudio.**

- Proyecto multicéntrico con 80 hospitales participantes.
- Nueve centros nodo: Primera caracterización de la presencia o no de carbapenemasas y del tipo de carbapenemasa (todos centros REIPI).
- Coordinación en el CNM.
- Proyecto REIPI, GEIH-SEIMC y GEMARA-SEIMC.

## **Coordinación (IP)**

Centro Nacional de Microbiología

## **Centros nodo**

H.U. Vall d'Hebron

H.U. Sant Pau

H.U. Virgen Macarena

H.U. Marqués de Valdecilla

C.H.U. A Coruña

H.U. Ramón y Cajal

H.U. La Paz

H.U. Son Espases

## **Criterios de inclusión:**

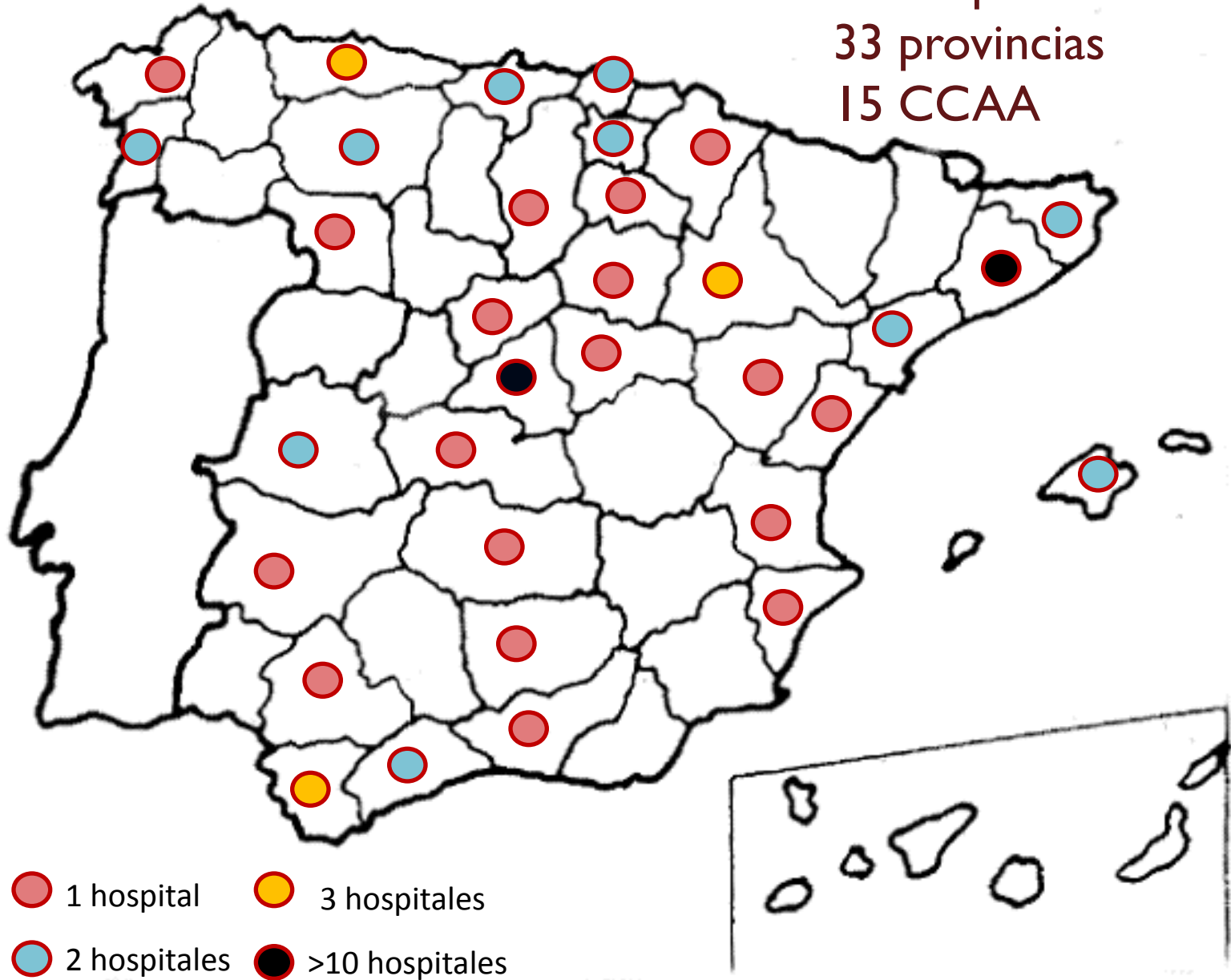
1- Aislamientos de muestra clínica o muestras de vigilancia epidemiológica entre el **1-02-2013 y el 30-05-2013**.

2- Sólo se incluyó el **primer aislamiento por paciente/especie**.

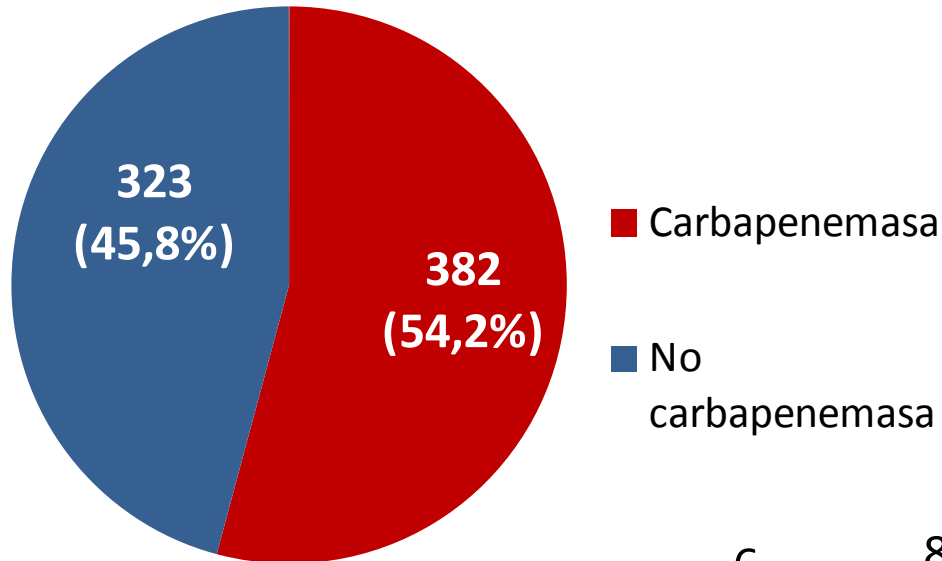
3- Aislamientos con **CMI >0,125 mg/l para meropenem y/o ertapenem y/o >1 mg/l para imipenem, o halos < 25 mm para meropenem y/o ertapenem y/o < 23 mm para imipenem (criterios EUCAST)**

# PARTICIPANTES

80 hospitales  
33 provincias  
15 CCAA



# Cumplieron criterios de inclusión 705 aislamientos



## Cepas productoras de carbapenemasas vs. cepas no productoras

### Tipos de carbapenemasas

260 OXA-48

94 VIM-I

13 OXA-245

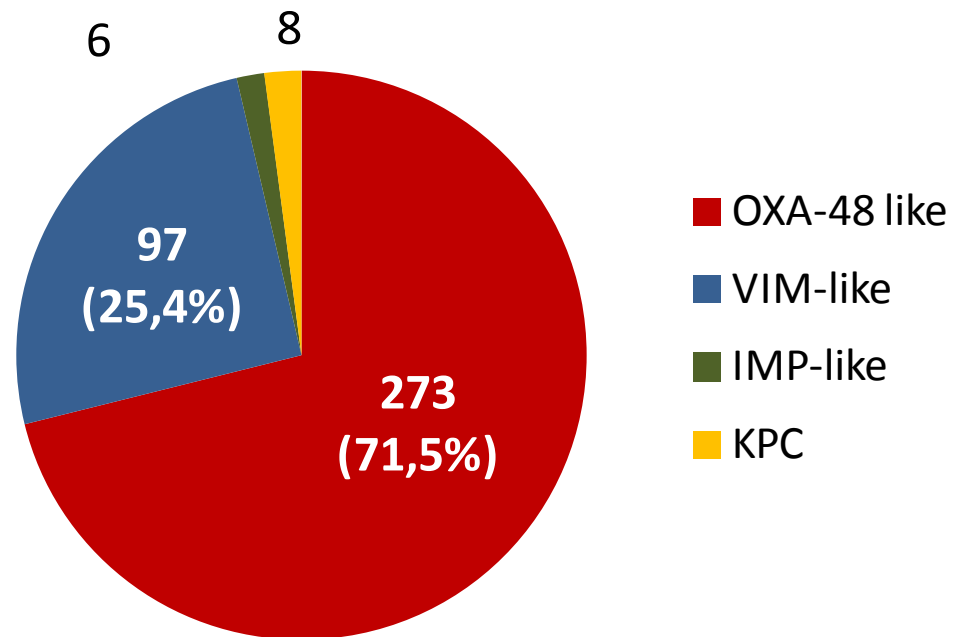
6 KPC-2

4 IMP-I3

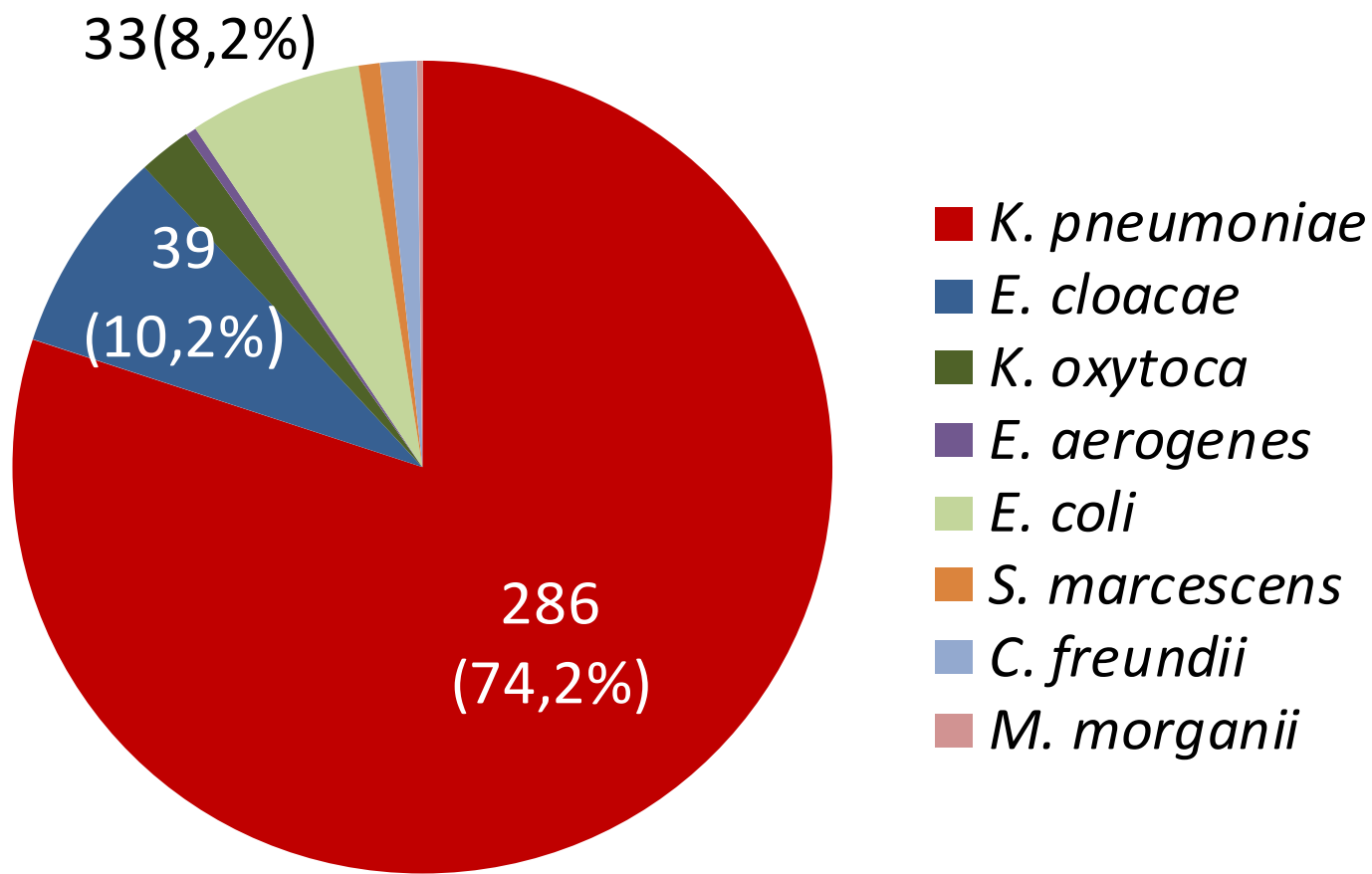
2 IMP-22

2 VIM-I+KPC-2

1 VIM-2

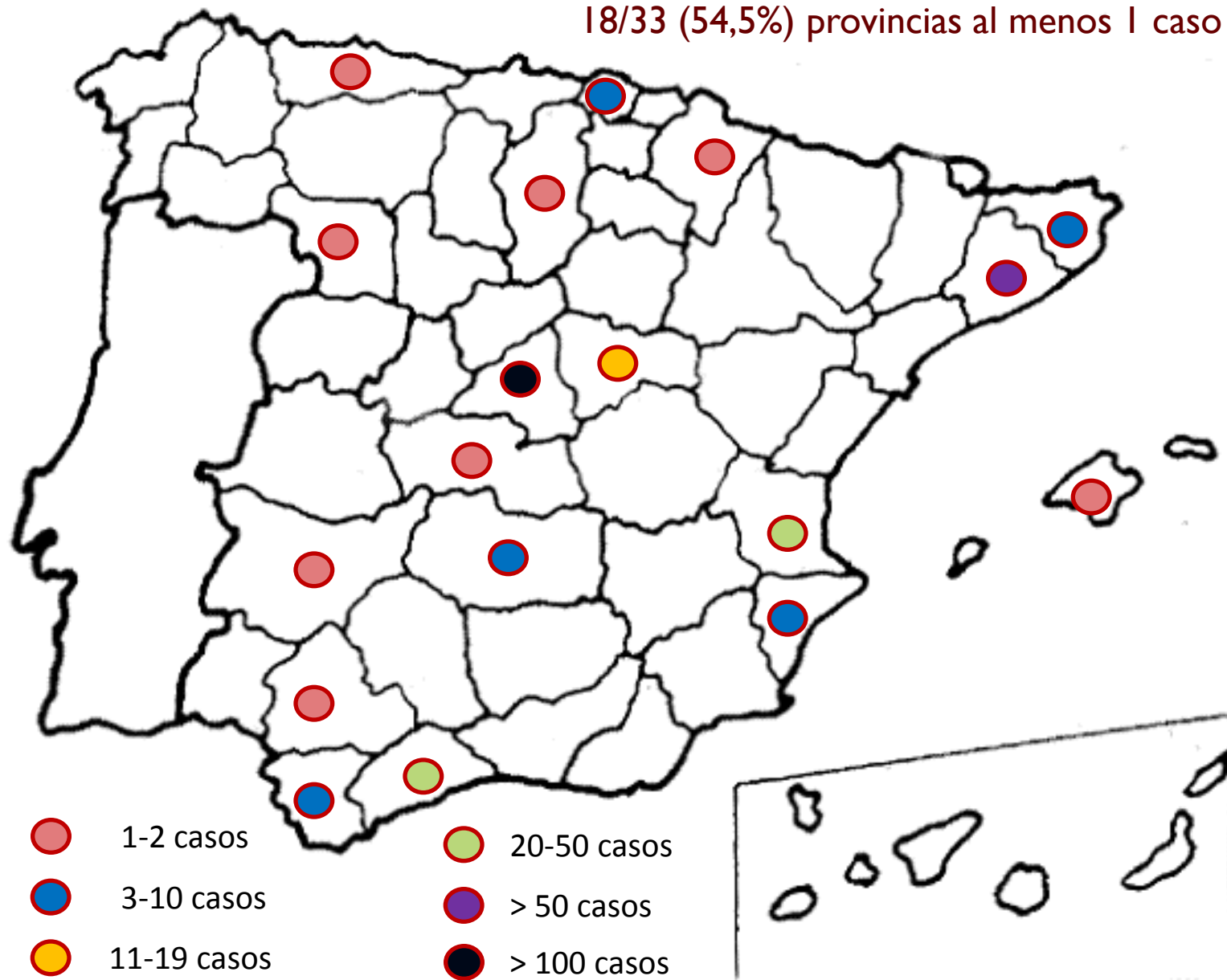


## Especies bacterianas productoras de carbapenemasas

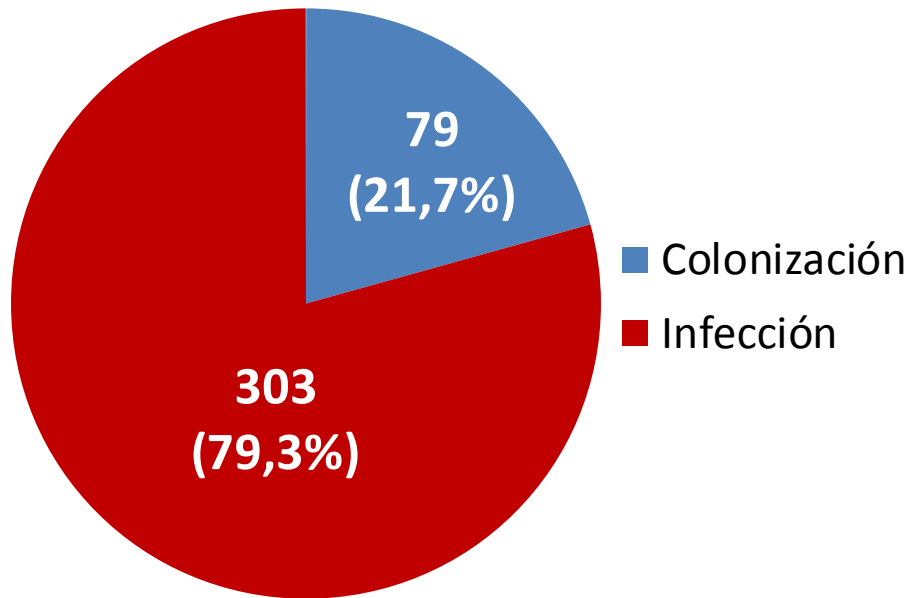


# Distribución de carbapenemasas por provincias

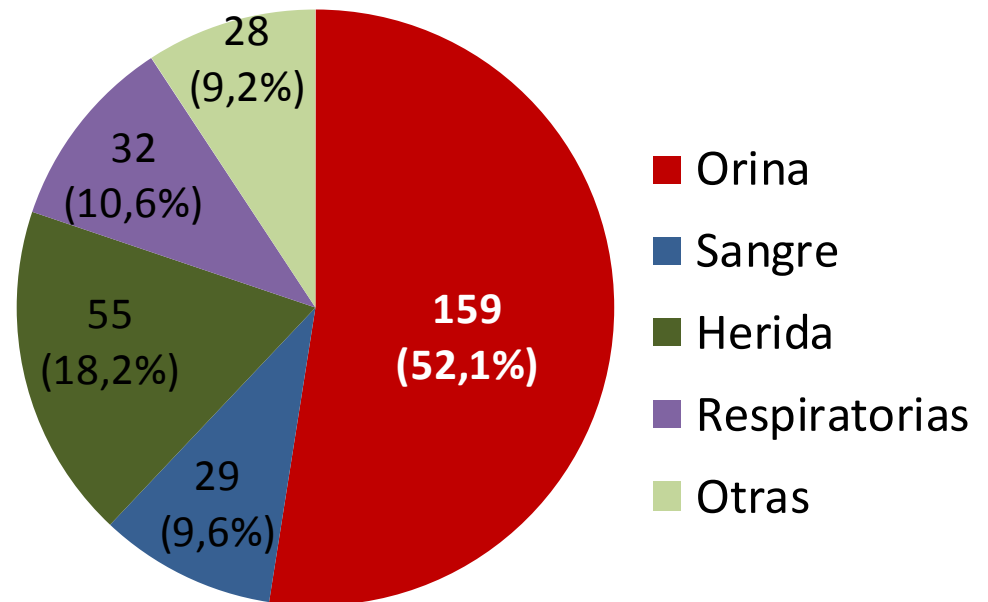
43/80 (53,7%) hospitales al menos 1 caso  
18/33 (54,5%) provincias al menos 1 caso



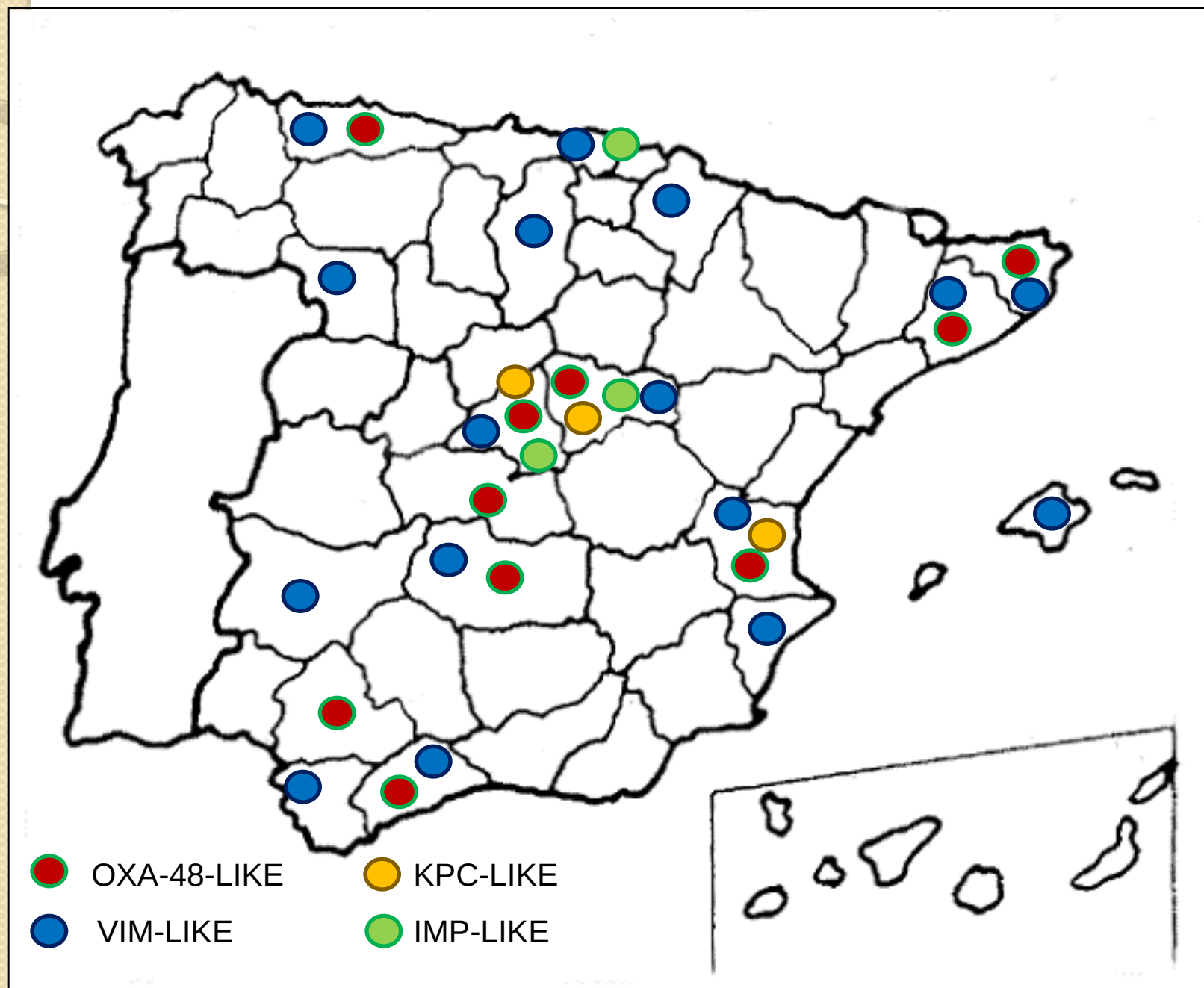
## Distribución de carbapenemas según infección/colonización



## Distribución de infecciones según muestra



# Distribución por provincias según tipo de carbapenemasas



# **Distribución de clones de *K. pneumoniae* (MLST) productores de carbapenemasas circulantes en España**

286 aislamientos/30 STs diferentes (8 de ellos nuevos)

Una media de 9,5 aislamientos por ST

**ST11** = VIM, OXA-48, KPC

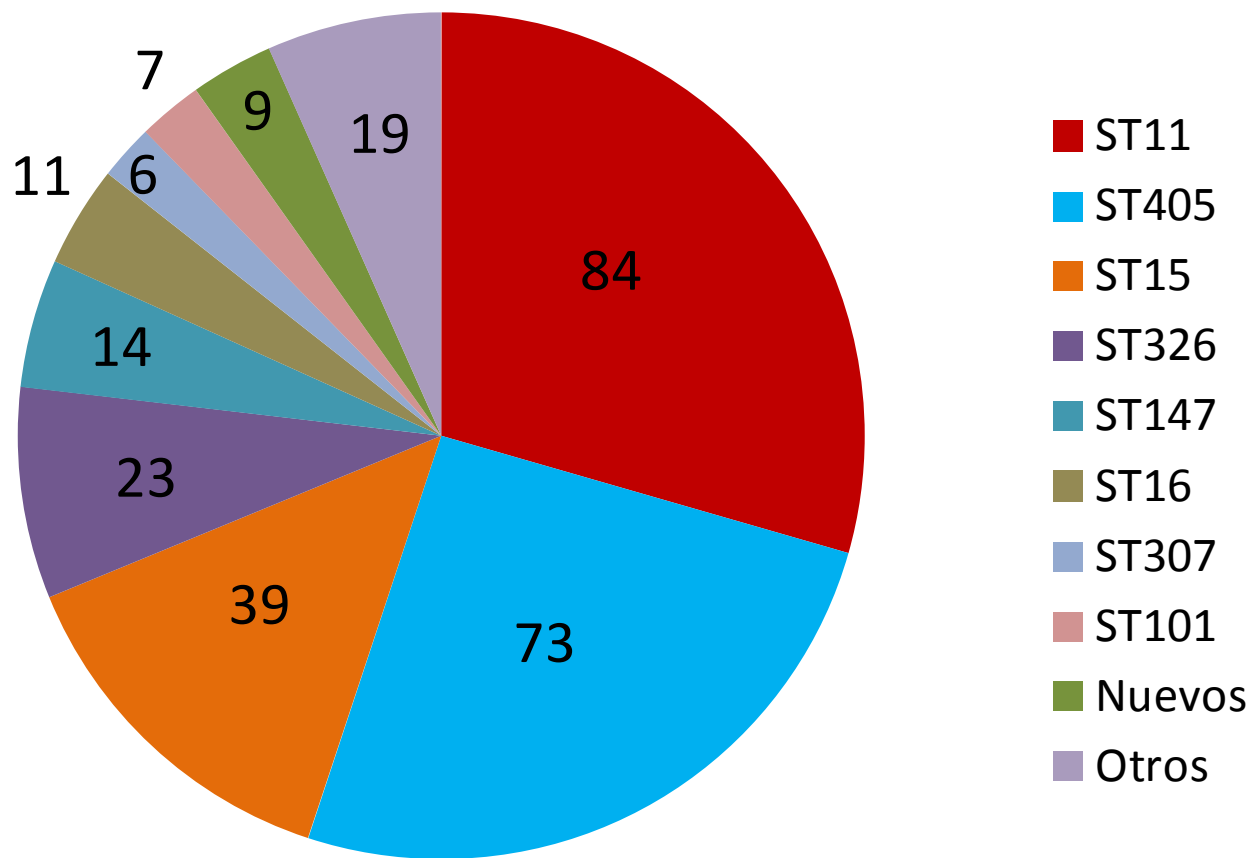
**ST15** = VIM, OXA-48, IMP

**ST326** = OXA-48

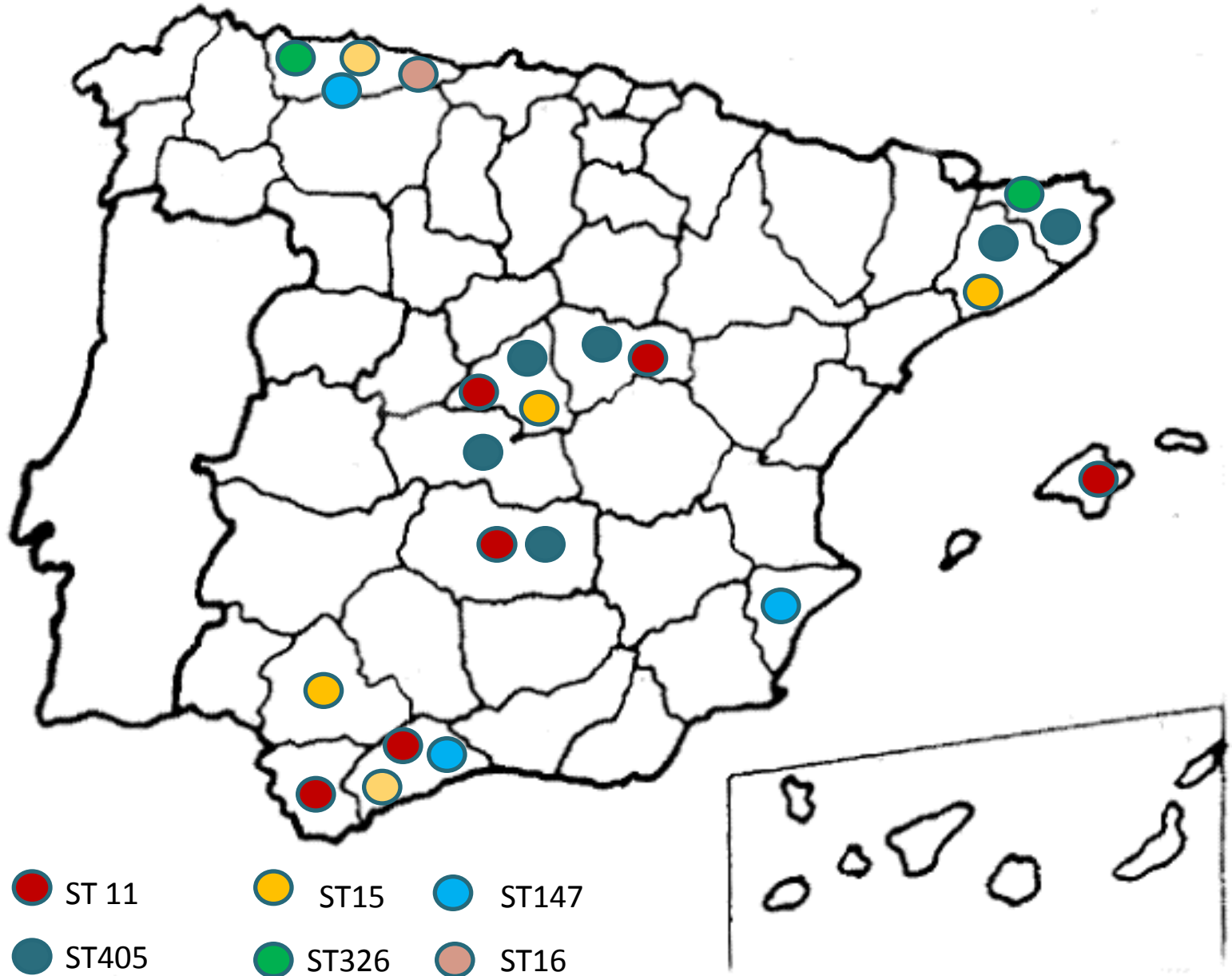
**ST405** = OXA-48

76,6 % de los  
aislamientos

## Distribución de clones de *K. pneumoniae* (MLST) productores de carbapenemasas circulantes en España



## Distribución de clones de *K. pneumoniae* (MLST) productores de carbapenemasas



## Distribución de clones de *E. coli* (MLST) productores de carbapenemasas circulantes en España

33 aislamientos: 25 OXA-48 (75,7%)

Sobre 21 con resultados de STs: 14 STs

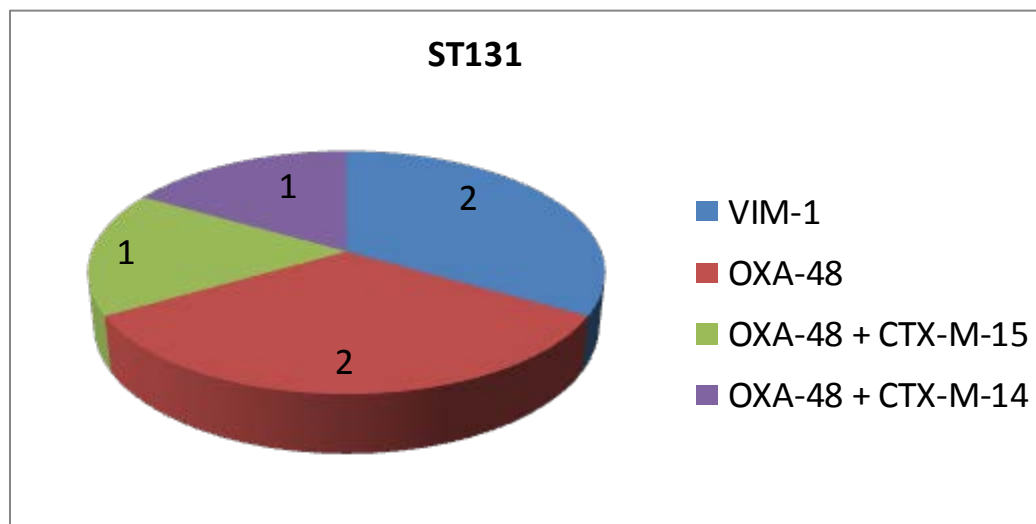
Una media de 1,5 aislamientos por ST (9,5 en Kpn)

ST131 = 6

ST10 = 2

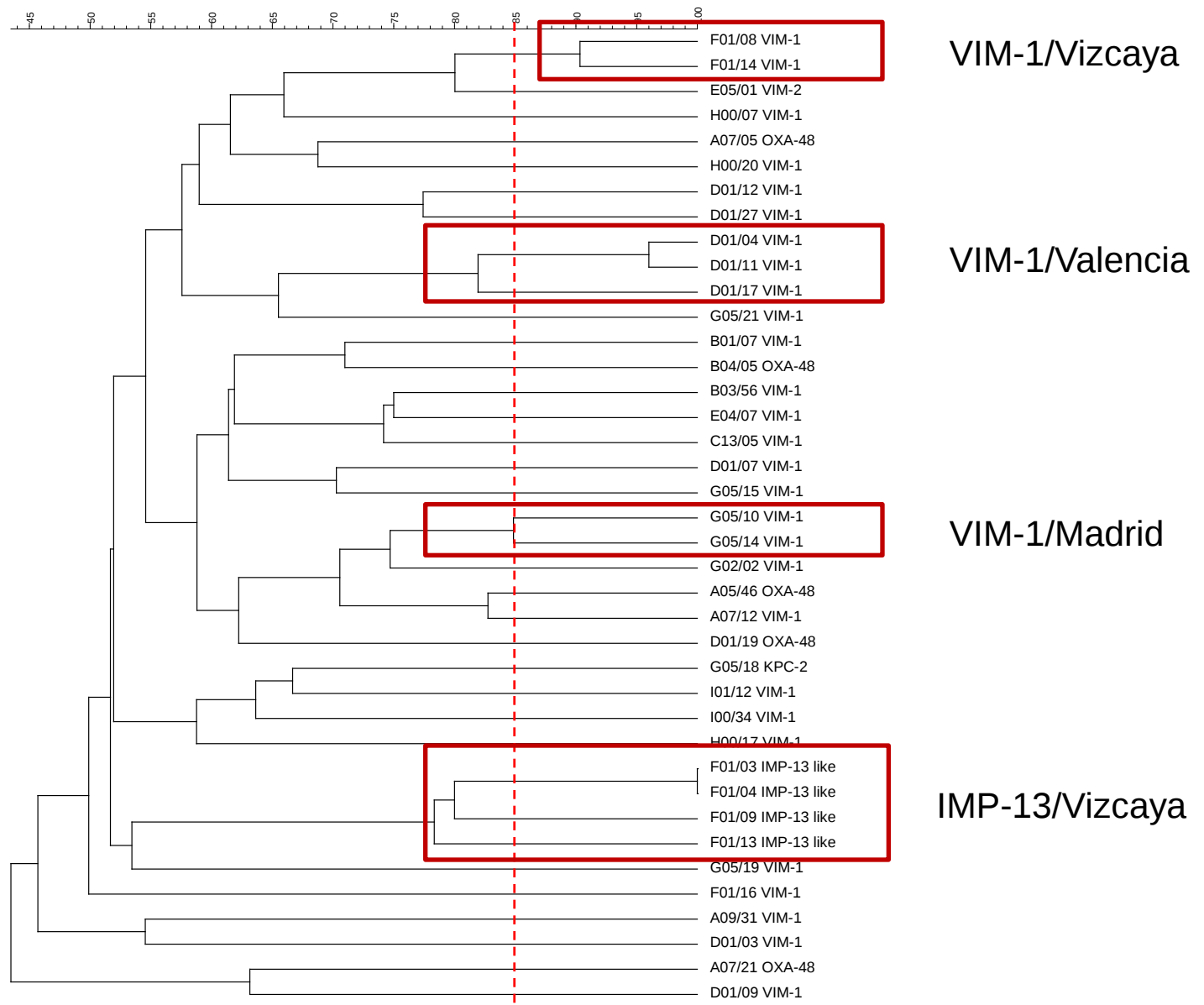
ST1431 = 2

STs con más de una  
cepa por ST = 47,6%  
de los aislamientos



# Epidemiología molecular *Enterobacter cloacae*

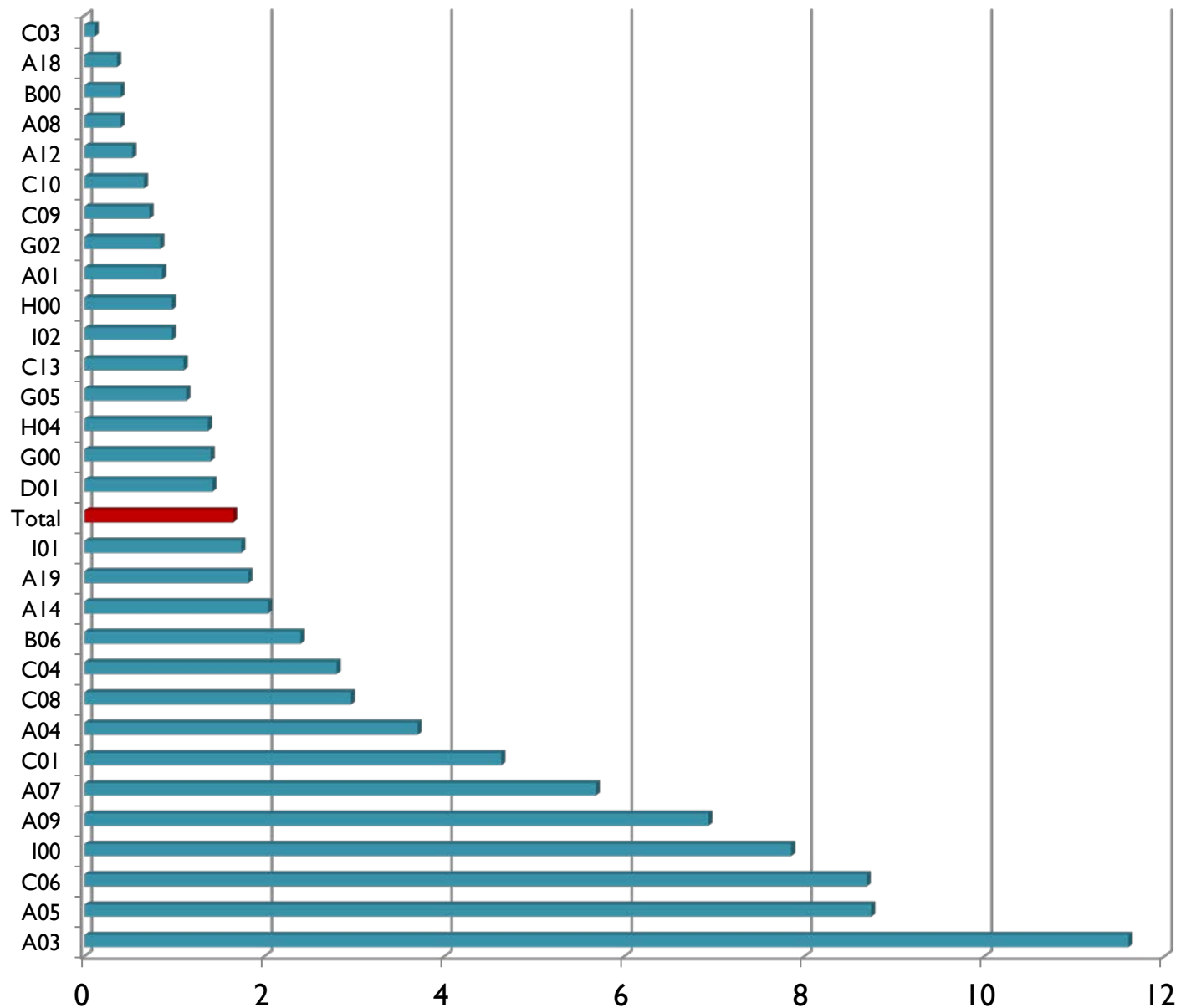
Dice (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]  
**Enterobacter**



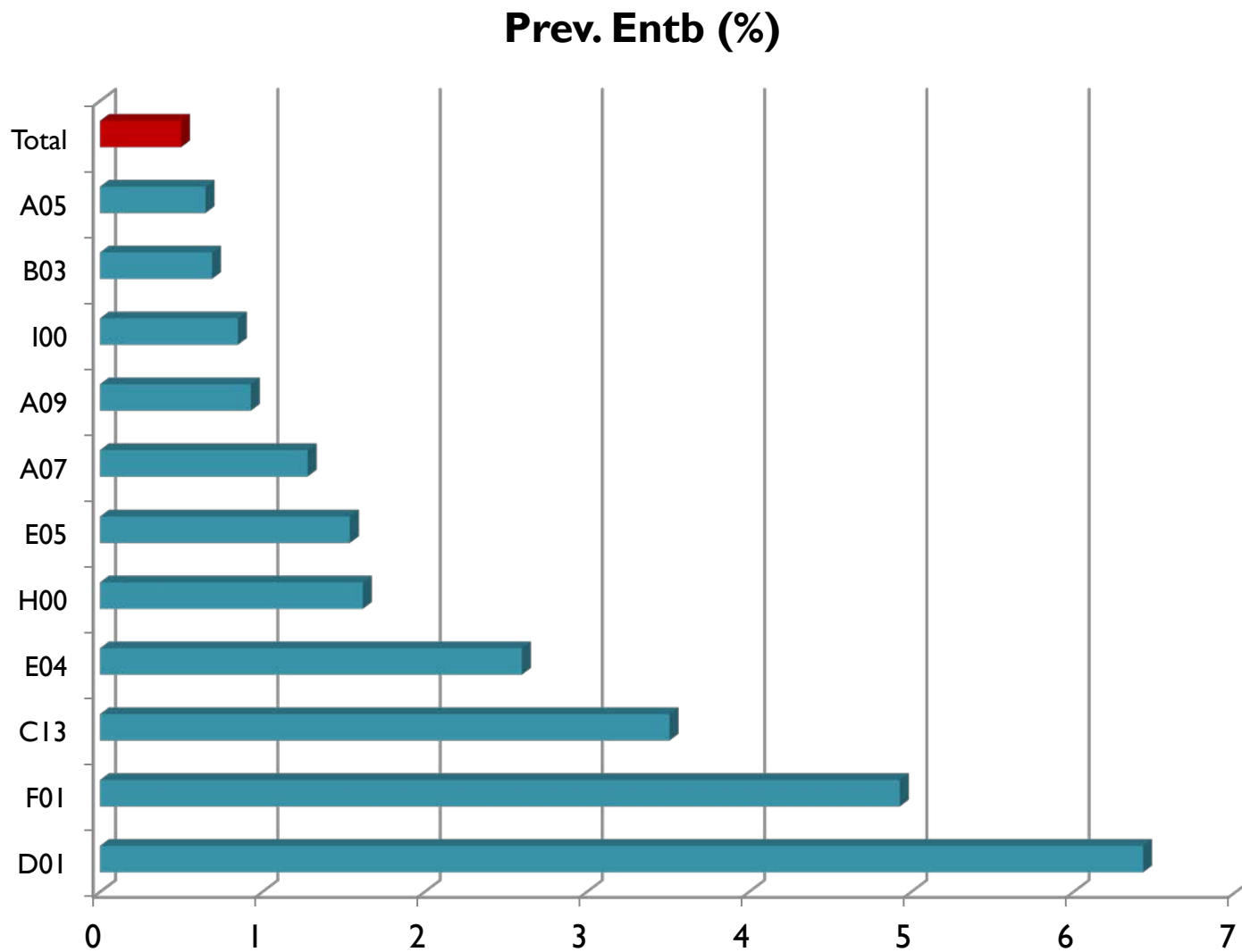
# Prevalencia de infecciones por Kpn

(datos sobre 67 hospitales, 33 con casos)

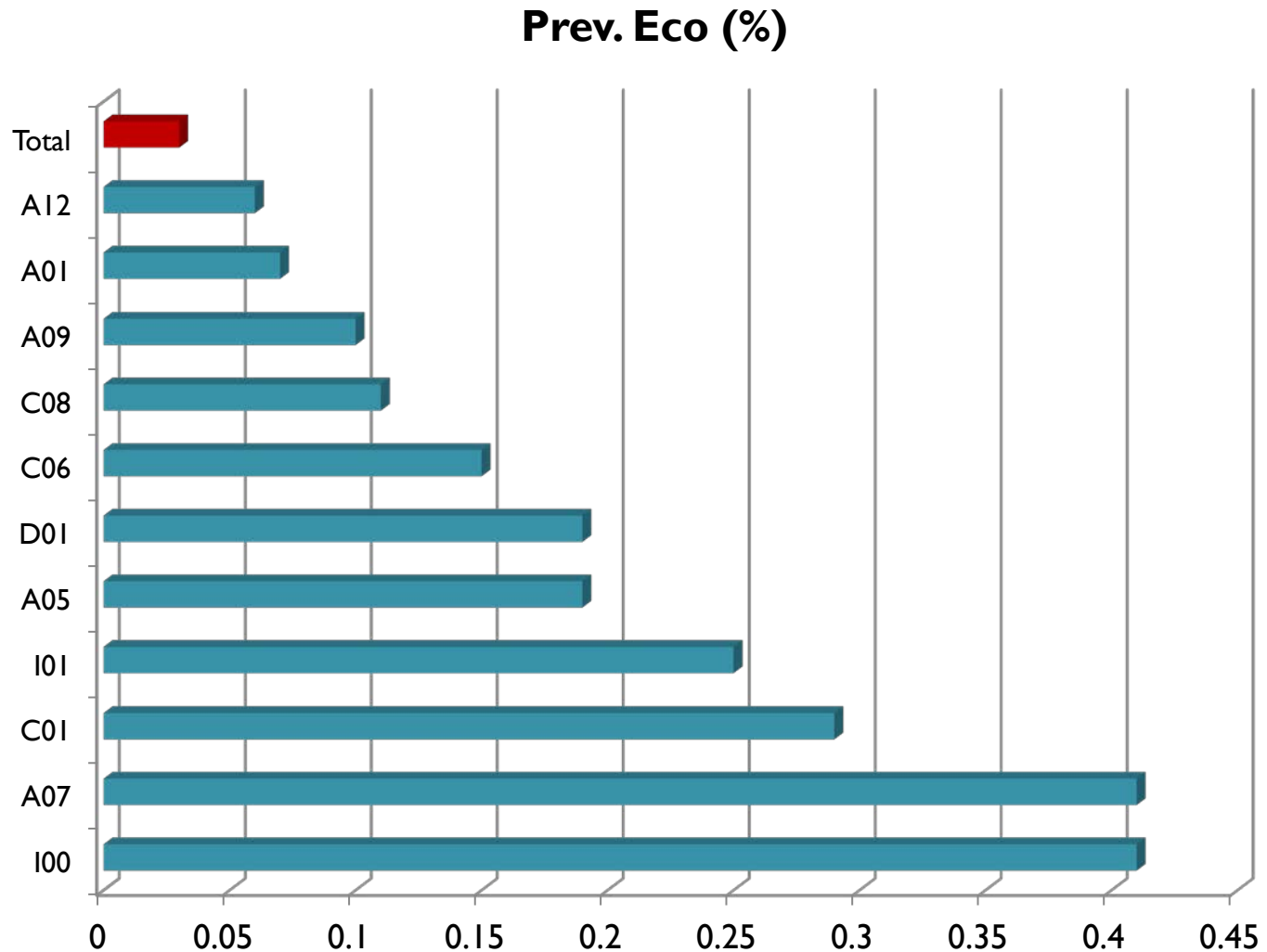
**Prev. Kpn (%)**



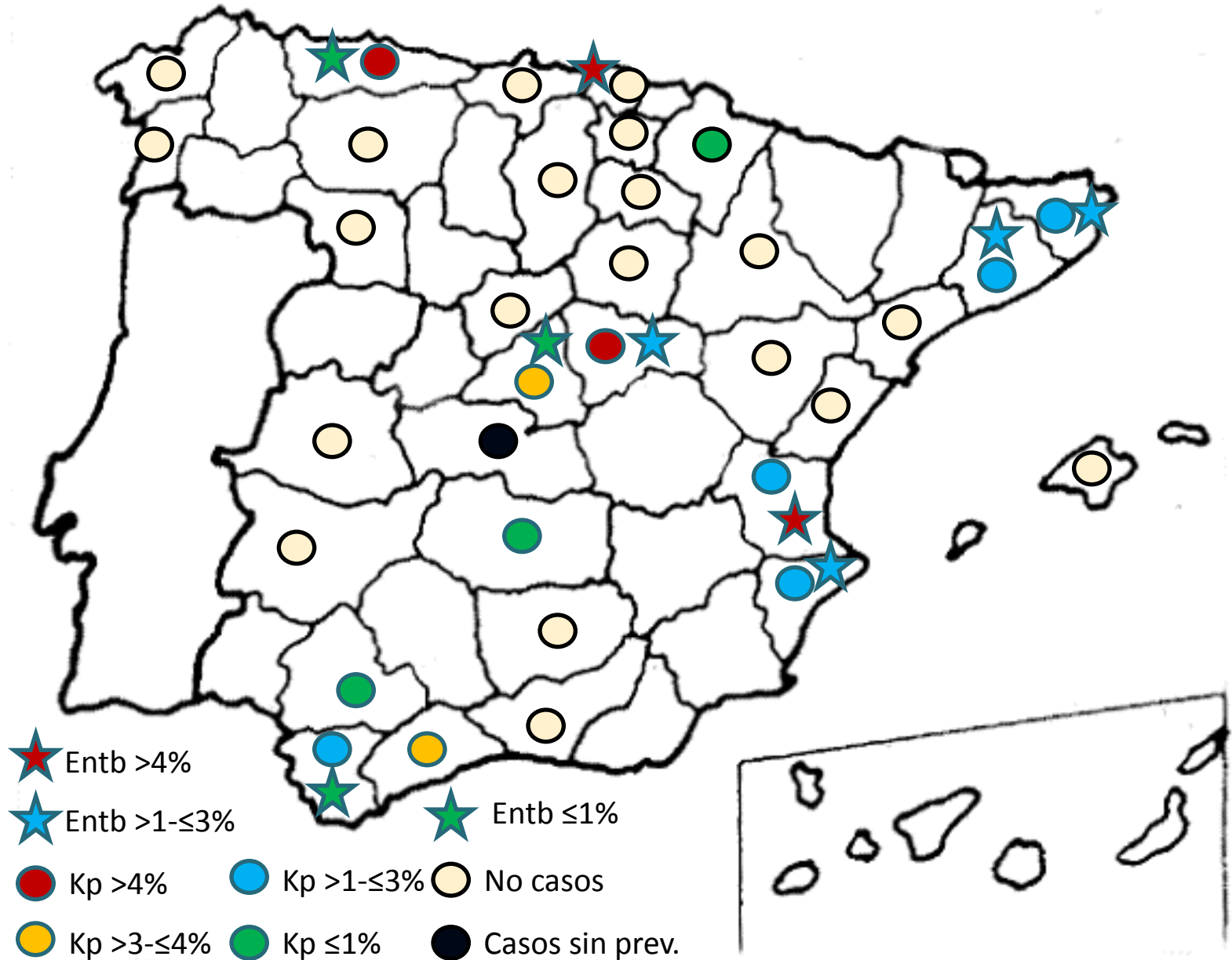
## Prevalencia de infecciones por *Enterobacter* spp. (datos sobre 67 hospitales, 11 con casos)



## Prevalencia de infecciones por *Escherichia coli* (datos sobre 67 hospitales, 11 con casos)



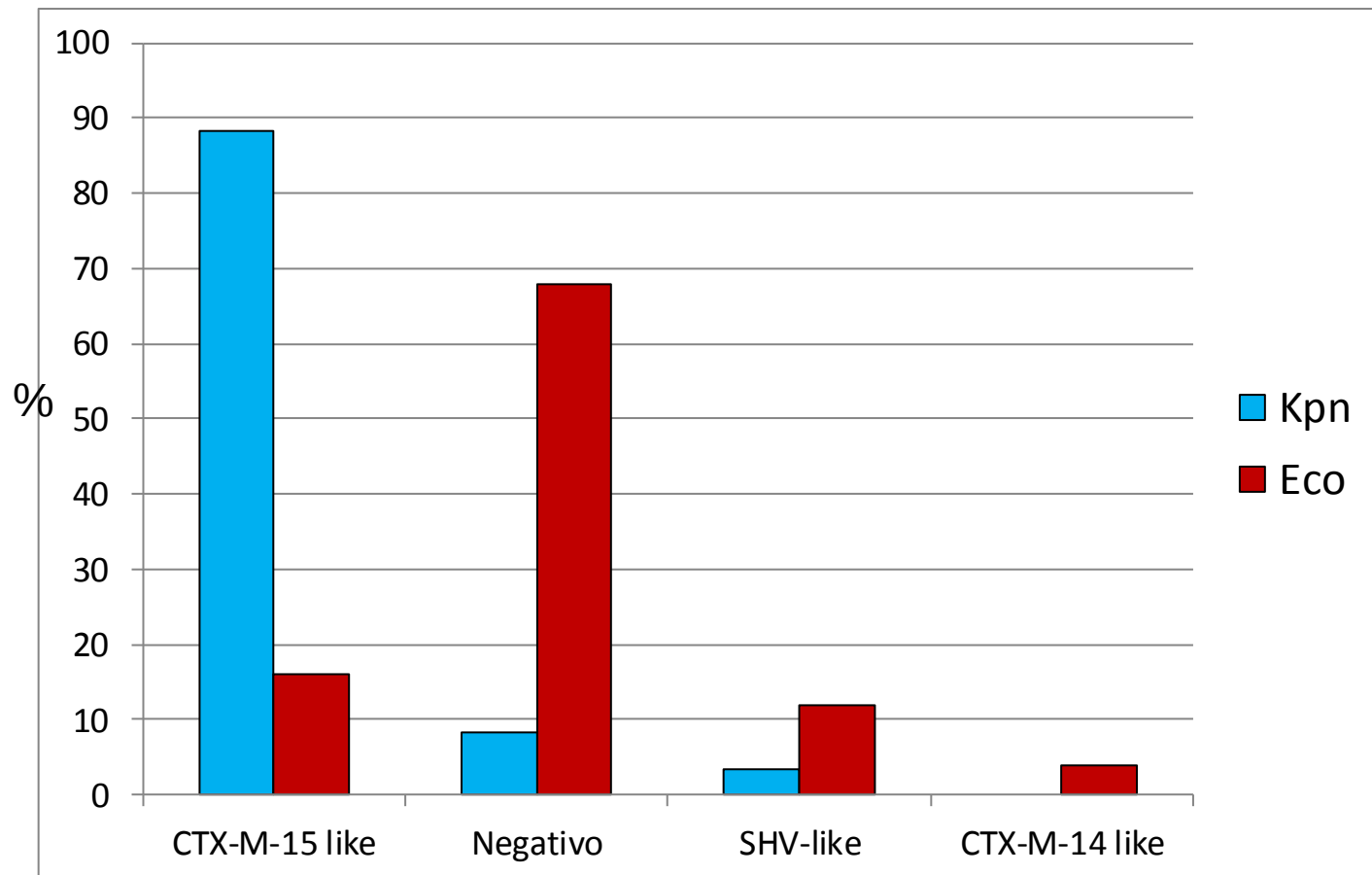
## Prevalencia de infecciones por Kpn and Entb productoras de carbapenemasa por provincias



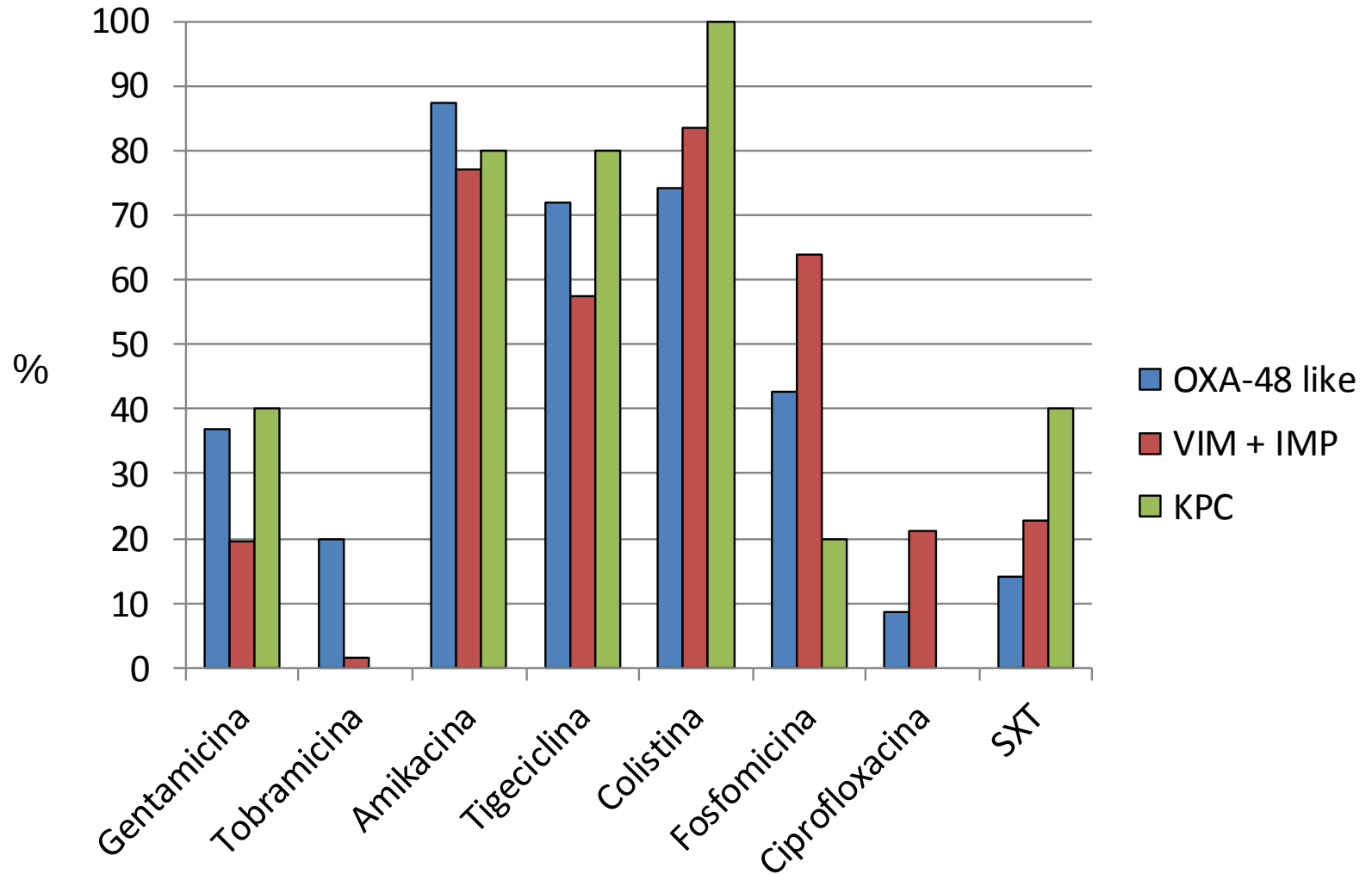
## Asociación de BLEE con producción de OXA-48 según especie

237 *K. pneumoniae*

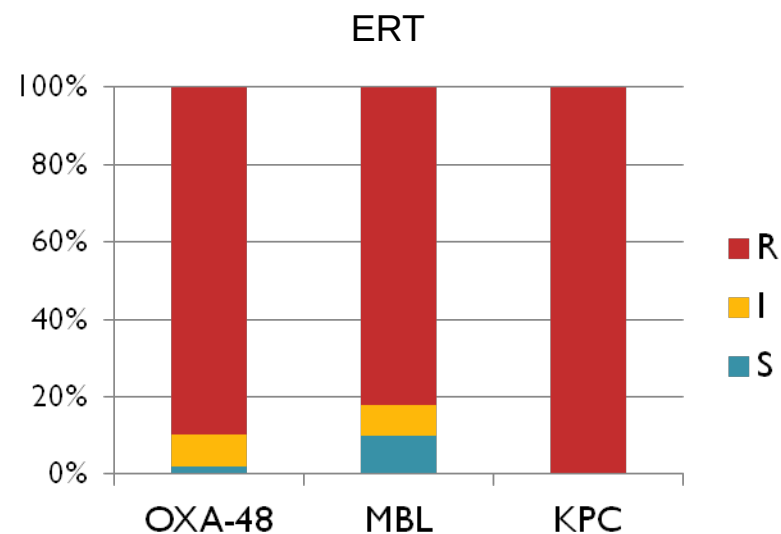
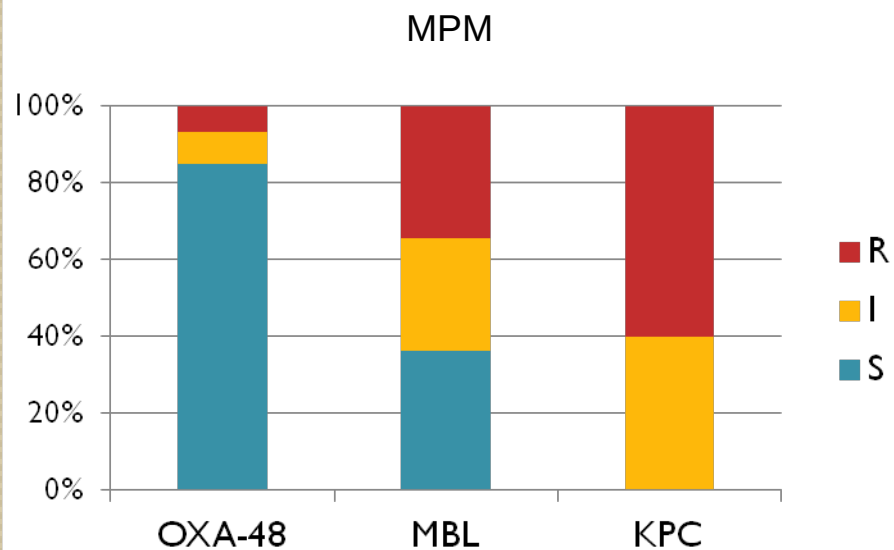
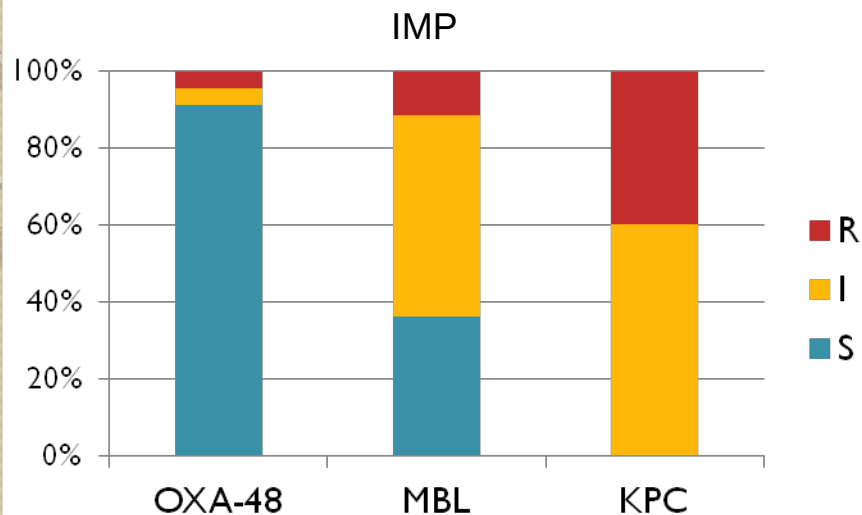
25 *E. coli*



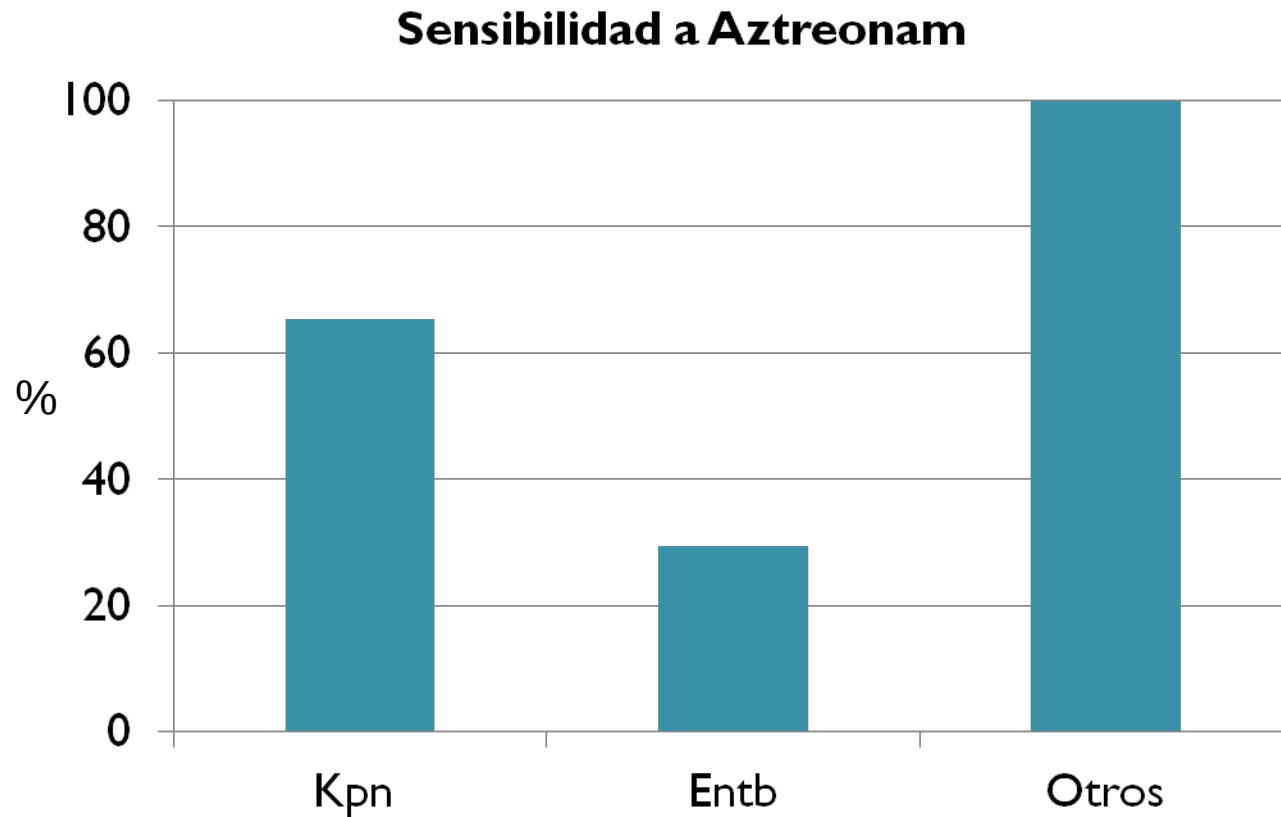
## Sensibilidad a antibióticos no $\beta$ -lactámicos en función de tipo de carbapenemasa



## Sensibilidad a antibióticos carbapenémicos en función del tipo de carbapenemasa (EUCAST)

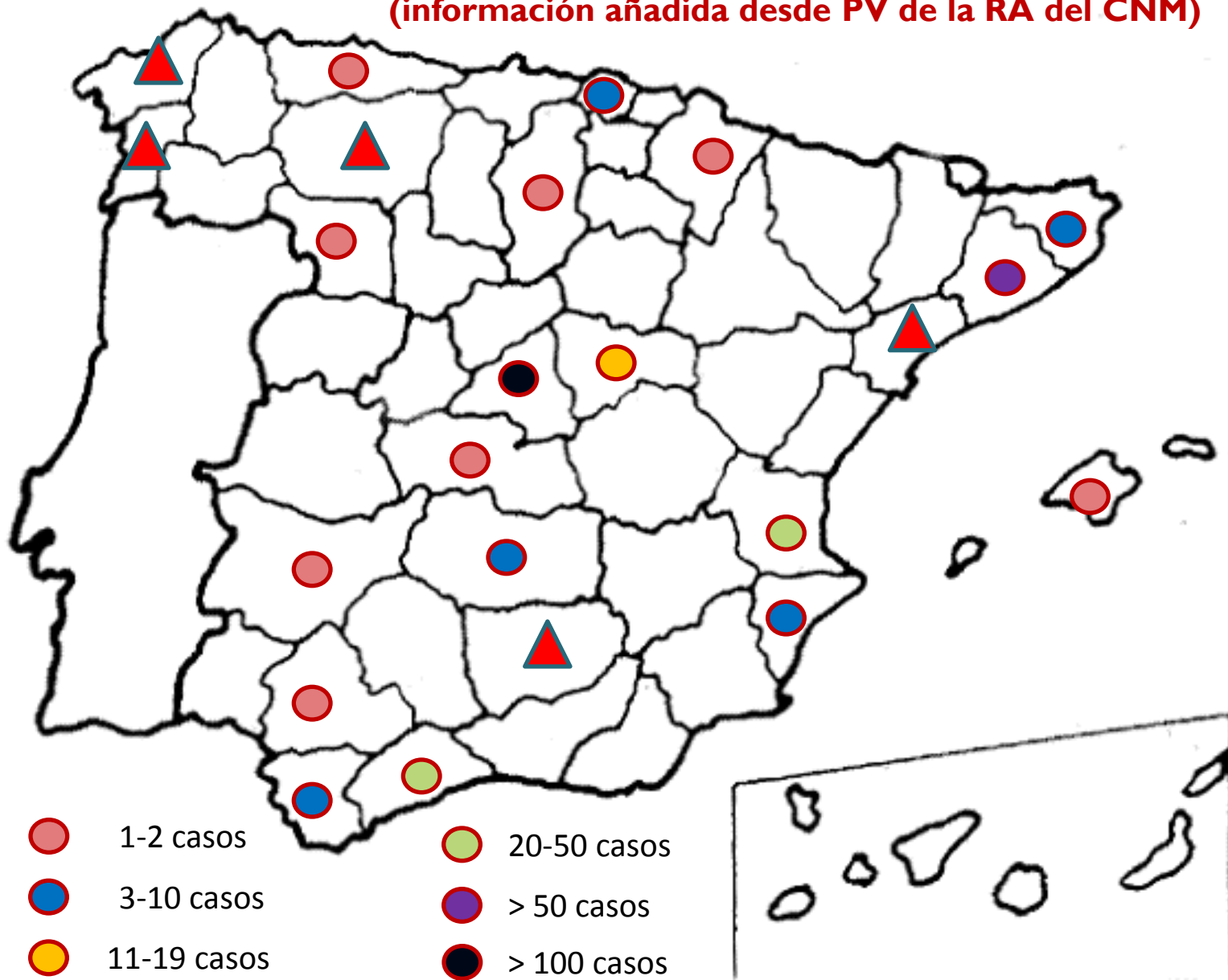


## Sensibilidad a aztreonam en aislamientos productores de VIM-I según especie



# Distribución de carbapenemasas por provincias

... más casos en hospitales participantes durante todo 2013  
(información añadida desde PV de la RA del CNM)



# Conclusiones

- 1- Diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas debida principalmente a:
  - a) Irrupción de Kpn-OXA-48.
  - b) Expansión de unos pocos clones especialmente prevalentes como ST11, ST405, ST15 y ST326.
- 2- Amplia distribución geográfica, aunque con distinta prevalencia: 18/33 provincias españolas con casos (23 a final de 2013)
- 3- Transmisión a *Escherichia coli*, incluido clon exitoso ST131.
- 4- Actualmente la resistencia extensa por producción de carbapenemasas: una de las principales amenazas en el mundo de la resistencia a antibióticos.
- 5- Necesidad de sistemas de alerta precoz en centros sanitarios interconectados entre si. Amenaza global.
- 6- Necesidad de adaptación de los sistemas sanitarios para combatirla, equipos multidisciplinarios.

## Desarrollo futuro del proyecto

- 1- Estudiar las **características epidemiológicas y clínicas** de los pacientes infectados/colonizados por estos microorganismos.
- 2- Estudiar la prevalencia y los factores asociados de la **colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas** en pacientes que ingresen en UCIs.
- 3- Realizar selección de cepas por especie/mecanismo/clon para caracterización molecular de **los elementos genéticos móviles** que portan carbapenemasas y de los **genes de resistencia asociados** a la producción de dichos enzimas
- 4- **Secuenciación del genoma completo** de determinadas cepas clonales de enterobacterias productoras de carbapenemasas especialmente diseminadas en la población española.
- 5- Determinar el **perfil de actividad frente** a cepas con resistencia extensa o pan-resistencia productoras de carbapenemasas de **una colección de 150 extractos naturales con actividad antibiótica** (MEDINA).
- 6- **Explorar la identificación de posibles nuevas dianas** para el desarrollo de nuevos productos o moléculas (vacunas, pruebas diagnósticas, atenuantes de virulencia y otros).

## Agradecimientos Hospitales

H. General Universitario Gregorio Marañón (Dra. Emilia Cercenado Mansilla); Fundación Hospital de Alcorcón (Dr. Alberto Delgado-Iribarren G<sup>a</sup>-Campero) ; Hospital El Escorial (Dra. Luisa García Picazo); Hospital Carlos Haya (Dr. Juan M Hernández Molina); H. Universitario Central de Asturias (Dra. Ana María Fleites); Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (Dr. Eugenio Garduño Eseverri); H. Universitario de Guadalajara (Drs. Alejandro González Praetorius y Sonia Solís del Baño); Complejo hospitalario de Navarra (Drs. Alberto Gil Setas y Carmen Ezpeleta); Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Dra. M<sup>a</sup> Isabel Sánchez Romero); Hospital "La Plana", Villarreal, Castellón (Dr. Alberto Yagüe Muñoz); H. Royo Villanova (Dra. Carmen Aspiroz); Hospital de Cabueñes (Gijón-Asturias) (Dra. María Dolores Miguel Martínez); BRSalud (San Sebastián de los Reyes, Madrid) (Dr. Esteban Aznar); Hospital San Agustín de Avilés (Asturias) (Dr. Pedro de la Iglesia); Complejo Asistencial Universitario de León (Dra. M. Isabel Fernández-Natal); Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés, Madrid) (Dra. Isabel Wilhelmi de Cal); Hospital Virgen de la Salud, Toledo (Dr. José Antonio ); Hospital San Joan de Deu (Dra. Gloria Trujillo Isern); Hospital Universitario de Alicante (Dra. Adelina Gimeno Gascón); Hospital del SAS de Jerez (Cádiz) (Dr. Juan Carlos Alados Arboledas); Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada) (Dra. M<sup>a</sup> Dolores Pérez Ramírez); Hospital Puerta del Mar (Cádiz) (Drs. Fátima Galán y Paquita Guerrero Sánchez); Hospital Clínico de Málaga (Dra. MV García); Complejo Hospitalario de Jaén (Dr. Inocente Cuesta); Hospital del SAS de la Línea (Cádiz) (Dr. Antonio Sánchez Porto); Corporació Sanitària Parc Taulí (Barcelona) (Dr. Mateu Espasa Soley); Hospital Verge de la Cinta (Tortosa, Tarragona) (Dra. Mar Olga Pérez Moreno (Terrassa) (Dra. Pepa Pérez Jové); Sant Joan Despí Moisès Broggi (Barcelona) (Dra. Raquel Clivillé Abad); Hospital General de Igualada (Barcelona) (Dra. Amparo García); Hospital General de Vic (Barcelona) (Dr. Josep Vilaró Pujals); Hospital Universitari de Sant Joan (Reus, Tarragona) (Dr. Frederic Ballester); Hospital General de Granollers (Barcelona) (Dra. Carmina Martí Sala); Hospital de Mataró (Barcelona) (Dra. Goretti Sauca); Corporació de Salut del Maresme i La Selva (Girona) (Dra. Carmen Gallés); Hospital de Barcelona-SCIAS (Barcelona) (Dra. Montserrat Sierra); H. General del Parc Sanitari Sant Joan de Deu (Sant Boi de Llobregat, Barcelona) (Dra. Araceli González Cuevas); Laboratorio de Referencia de Catalunya (Barcelona) (Dra. Concha Segura); Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia) (Dr. Salvador Giner Almaraz); Hospital Vega Baja (Orihuela-Alicante) (Dra. Nieves Gonzalo Jiménez); HGU de Elche (Dra. Pilar López García); H. Mateu Orfila (Mahon, Menorca) (Dr. Lluís Carbó Saladrigas); Complejo Hospitalario de Pontevedra (Dr. Jesús Martínez López); Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) (Pontevedra) (Drs. Lucía Martínez Lamas y Jorge Julio Cabrera Alvargonzález); Complejo Hospitalario de Soria (Dra. Susana García de Cruz); Complejo asistencial de Zamora (Dra. M<sup>a</sup> Fe Brezmes Valdivieso); Complejo Asistencial de Burgos (Dra. M<sup>a</sup> del Pilar Ortega Lafont); Hospital de Cruces (Vizcaya) (Dr. José Luis Hernández Almaraz); H. del Bierzo (Ponferrada) (Dra. Carmen Raya Fernandez); Hospital Sierrallana (Torrelavega, Cantabria) (Dra. Ana Belén Campo); Hospital Universitario de Álava (Dr. Andrés Canut Blasco); H. de Galdakao (Vizcaya) (Dra. Pilar Berdonces Gonzalez); HU de Álava-Txagorritxu (Álava) (Dra. María Concepción Lecaroz Agara); Hospital General de Segovia (Dra. Susana Hernando Real); Hospital de Ciudad Real (Dra. María Dolores Romero Aguilera); HU Niño Jesús (Madrid) (Dra. Belén Hernández Milan); Hospital Universitario de Torrejón (Madrid) (Dra. M<sup>a</sup> Teresa Ledo Varela); Hospital Doce de Octubre (Madrid) (Dra. M<sup>a</sup> Angeles Orellana Miguel); Hospital Virgen del Puerto (Plasencia, Cáceres) (Dr. Carlos García Tejero); Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) (Drs. F. Javier Castillo García y Cristina Seral García); Hospital San Pedro (La Rioja) (Dr. Jose Manuel Azcona Gutierrez); Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) (Dra. Isabel Ferrer Cerón); H. Universitario de Gerona Dr. Josep Trueta (Gerona) (Dra. Montse Motjé Casas); Fundación Hospital de Calahorra (La Rioja) (Dra. Marta Lamata Subero); Hospital de la Princesa (Madrid) (Dra. Teresa Alarcón Caverro); Hospital Universitario de Getafe (Madrid) (Dr. David Molina Arana); Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres) (Dra. Carmen Pazos Pacheco); H. Obispo Polanco (Teruel) (Dra. M. Pilar Chocarro Escanero)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD

ISC  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



G.E.I.H

Grupo de estudio  
de infección  
hospitalaria



## Nueve centros nodo

CHU A Coruña  
HU M. de Valdecilla  
HU Sant Pau  
HU Son Espases  
HU Virgen Macarena  
HU Vall d'Hebron  
HU La Paz  
HU Ramón y Cajal



Ochenta  
hospitales  
participantes

Laboratorio de Antibióticos del  
CNM.  
Y en general al CNM por su  
apoyo.