



Institut
d'Investigació Sanitària
Illes Balears



Son Espases
hospital universitari



PRAN

RedlabRA

Red de Laboratorios para la Vigilancia
de Microorganismos Resistentes

Antonio Oliver
Servicio de Microbiología
Hospital Son Espases

Impacto global de las infecciones por patógenos multirresistentes



Antibiotics: Jim O'Neill thinks we need \$2B for new drugs

Catherine Boyle | @cboylecnbc
Thursday, 14 May 2015 | 11:13 AM ET

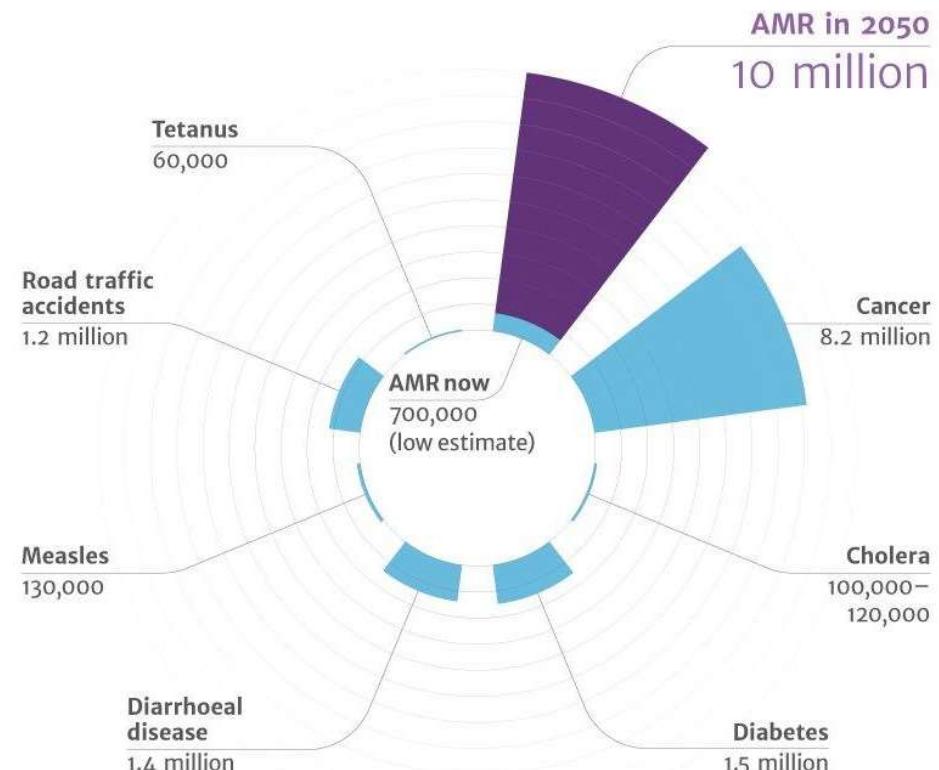
CNBC

As the list of drug-resistant bacteria grows, research into new antibiotics is needed, according to Goldman Sachs economist Jim O'Neill.

O'Neill – perhaps best known as the man who described the fast-emerging economies of Brazil, Russia, India and China – warned that the global economic cost of it could be \$100 trillion.

In another string to his bow, the renowned former British politician on Thursday became Commisary for the newly reelected Conservative

“I find it incredible that doctors must still prescribe antibiotics based only on their immediate assessment of a patient's symptoms, just like they used to when antibiotics first entered common use in the 1950s.”



Impacto global de las infecciones por patógenos multirresistentes



THE LANCET

Submi

Access provided by Balearic Islands Health Services

ARTICLES | VOLUME 399, ISSUE 10325, P629-655, FEBRUARY 12, 2022

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators [†] • Show footnotes

Open Access • Published: January 19, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0) •

Check for updates



Summary

Introduction

Methods

Results

Discussion

Summary

Background

Antimicrobial resistance (AMR) poses a major threat to human health around the world. Previous publications have estimated the effect of AMR on incidence, deaths, hospital length of stay, and health-care costs for specific pathogen–drug combinations in select locations. To our knowledge, this study presents the most comprehensive estimates of AMR burden to date.

	Associated with resistance				Attributable to resistance			
	Deaths	YLLs	DALYs	YLDs	Deaths	YLLs	DALYs	YLDs
Counts, thousands								
Global	4950 (3620-6570)	189 000 (145 000-245 000)	192 000 (146 000-248 000)	2290 (1520-3450)	1270 (911-1710)	47 600 (35 000-63 400)	47 900 (35 300-63 700)	275 (161-439)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	203 (190-403)	7530 (5240-10 500)	7630 (5320-10 600)	102 (69-140)	73·7 (48·7-105)	1980 (1350-2790)	1990 (1360-2800)	9·95 (4·79-16·8)
High income	604 (434-824)	10 100 (6960-14 200)	10 300 (7040-14 400)	123 (79·7-183)	141 (98·6-197)	2390 (1620-3400)	2410 (1640-3420)	20·2 (12·7-31·2)
Latin America and Caribbean	338 (243-453)	9 550 (6770-12 900)	9 640 (6830-13 100)	97·2 (63·2-146)	84·3 (60·3-117)	2370 (1660-3310)	2380 (1680-3330)	16 (9·79-24·9)
North Africa and Middle East	256 (174-362)	9 970 (6880-13 900)	10 100 (6970-14 000)	116 (73·4-176)	68·3 (45·6-99)	2590 (1770-3700)	2610 (1790-3720)	20·7 (12·33-5)
South Asia	1390 (1030-1830)	58 900 (44 800-76 300)	59 900 (45 700-77 500)	1000 (638-1550)	389 (273-538)	16 000 (11 500-21 600)	16 100 (11 600-21 700)	111 (58·5-188)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	1020 (678-1460)	27 500 (18 700-38 600)	27 900 (19 100-39 100)	437 (256-776)	254 (167-369)	6830 (4620-9840)	6870 (4670-9890)	45·6 (25·80-1)
Sub-Saharan Africa	1070 (847-1340)	65 800 (51 400-83 600)	66 200 (51 800-84 000)	416 (270-599)	255 (196-331)	15 400 (11 700-19 900)	15 500 (11 800-20 000)	51·1 (30·2-81·8)
Rates, per 100 000								
Global	64·0 (46·8-84·9)	2448·1 (1868·9-3170·3)	2477·7 (1889·9-3199·1)	29·6 (19·7-44·5)	16·4 (11·8-22·0)	615·1 (452·4-819·1)	618·7 (455·7-823·2)	3·6 (2·1-5·7)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	67·7 (45·4-96·6)	1802·5 (1253·9-2515·1)	1826·9 (1274·5-2545·4)	24·4 (16·5-33·6)	17·6 (11·7-25·3)	474·3 (323·0-667·3)	476·7 (325·2-671·0)	2·4 (1·1-4·0)
High income	557 (40·1-76·0)	935·3 (641·9-1310·1)	946·7 (649·8-1327·2)	11·3 (7·3-16·9)	13·0 (9·1-18·2)	220·4 (149·9-314·0)	222·3 (151·5-315·9)	1·9 (1·2-2·9)
Latin America and Caribbean	57·9 (41·6-77·6)	1633·8 (1158·7-2215·9)	1650·5 (1169·0-2236·6)	16·6 (10·8-25·0)	14·4 (10·3-20·0)	405·3 (284·8-566·6)	408·1 (286·9-570·0)	2·7 (1·7-4·3)
North Africa and Middle East	42·0 (28·7-59·5)	1637·5 (1130·4-2283·2)	1656·6 (1145·2-2300·9)	19·1 (12·1-28·9)	11·2 (7·5-16·3)	425·6 (291·2-608·4)	429·0 (293·7-611·5)	3·4 (2·0-5·5)
South Asia	76·8 (57·2-101·2)	3262·6 (2482·4-4228·2)	3318·1 (2532·9-4291·7)	55·4 (35·4-86·0)	21·5 (15·1-29·8)	885·8 (636·3-1194·6)	892·0 (643·1-1200·2)	6·2 (3·2-10·4)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	47·1 (31·4-67·7)	1272·6 (866·8-1789·0)	1292·8 (884·7-1811·4)	20·2 (11·8-35·9)	11·7 (7·8-17·1)	316·1 (213·9-455·7)	318·2 (216·1-458·0)	2·1 (1·2-3·7)
Sub-Saharan Africa	98·9 (78·6-124·2)	6105·3 (4770·2-7749·1)	6143·9 (4802·8-7792·2)	38·6 (25·1-55·6)	23·7 (18·2-30·7)	1432·0 (1084·6-1848·1)	1436·7 (1090·0-1853·5)	4·7 (2·8-7·6)

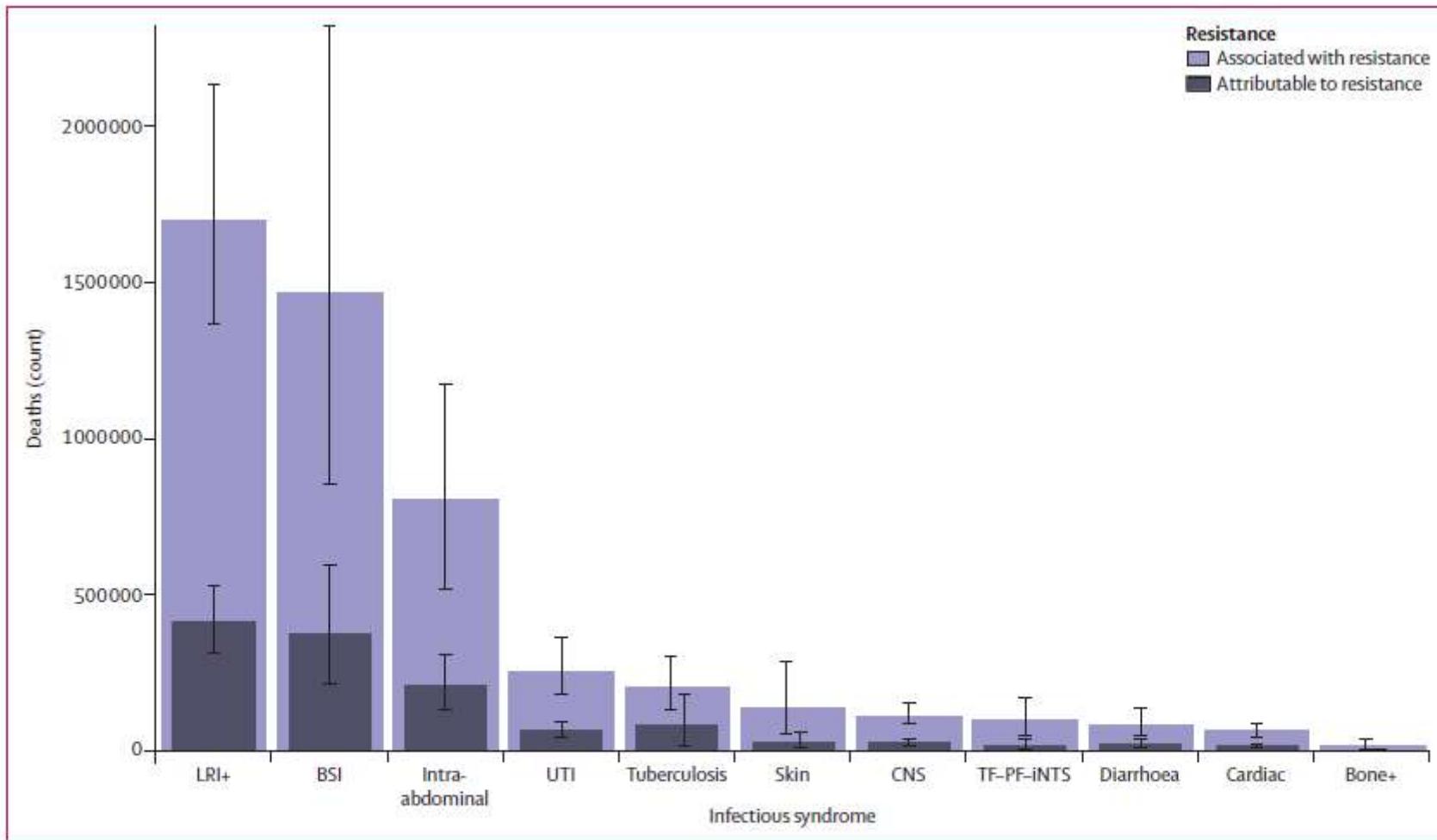


Figure 3: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by infectious syndrome, 2019

Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals. Does not include gonorrhoea and chlamydia because we did not estimate the fatal burden of this infectious syndrome. Bone+=infections of bones, joints, and related organs. BSI=bloodstream infections. Cardiac=endocarditis and other cardiac infections. CNS=meningitis and other bacterial CNS infections. Intra-abdominal=peritoneal and intra-abdominal infections. LRI+=lower respiratory infections and all related infections in the thorax. Skin=bacterial infections of the skin and subcutaneous systems. TF-PF-iNTS=typhoid fever, paratyphoid fever, and invasive non-typhoidal *Salmonella* spp. UTI=urinary tract infections and pyelonephritis.

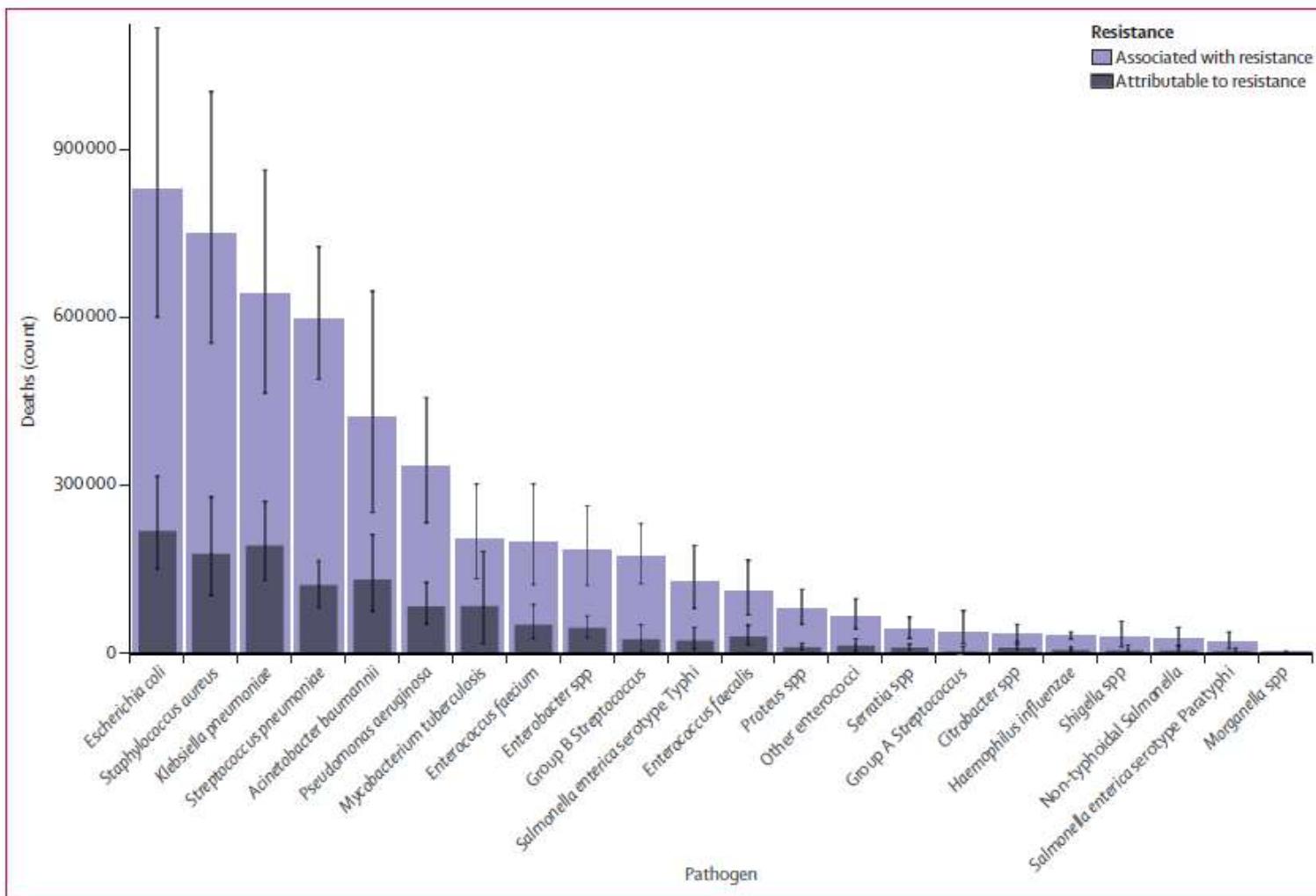


Figure 4: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, 2019

Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals.

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]



Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH



Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM



Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

β -lactamasas

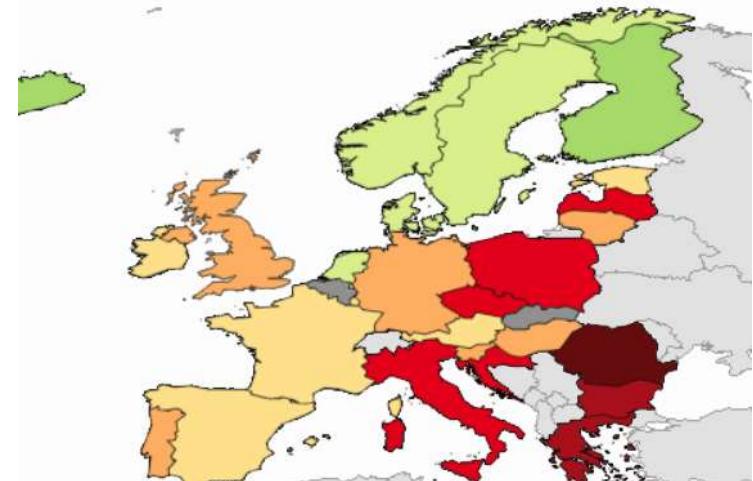
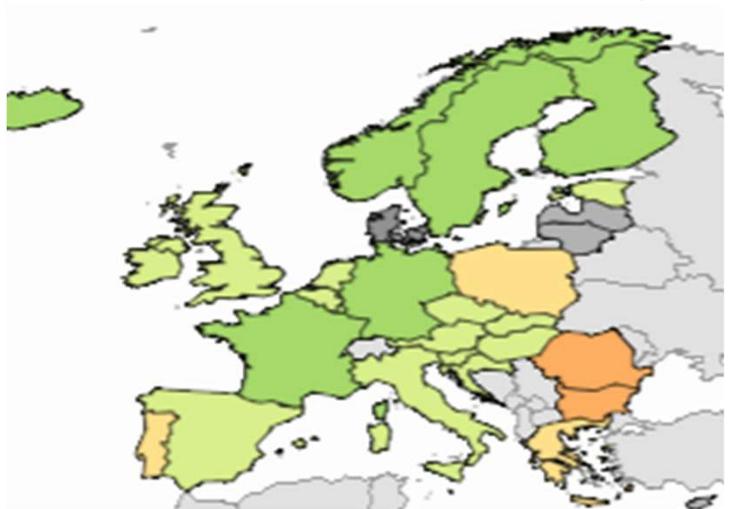


Class (group)	Characteristics	Types
A (2)	Penicillinases inhibited By clavulanic Acid	2a Penicillinases 2b broad spectrum β -lactamases (TEM-1..) 2be ESBLs (TEM, SHV, CTX-M) 2f carbapenemases (KPC, NMC, etc..)
B (3)	Carbapenemases metallo-B-L inhibited By EDTA (MBL)	L1 <i>S. maltophilia</i> MBLs transferable (IMP, VIM, NDM etc..)
C (1)	Cefalosporinases not inhibited by clavulanic	AmpC Enterobacteriales, <i>P. aeruginosa</i> Plasmidic cephalexinases (CMY, FOX, etc.)
D (2d)	Oxacillinases	Narrow spectrum Oxacillinases Extended spectrum Oxacillinases - Class D Carbapenemases

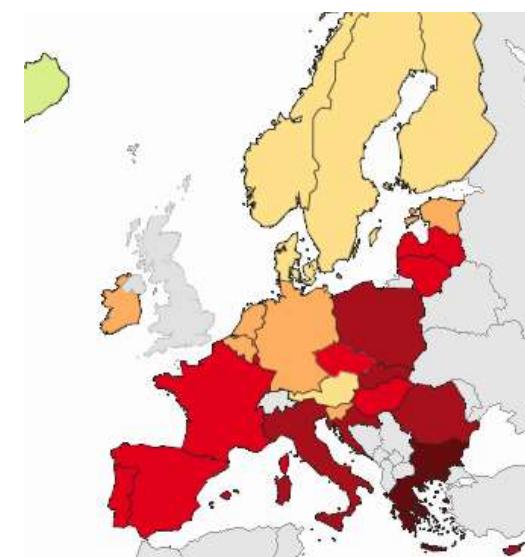
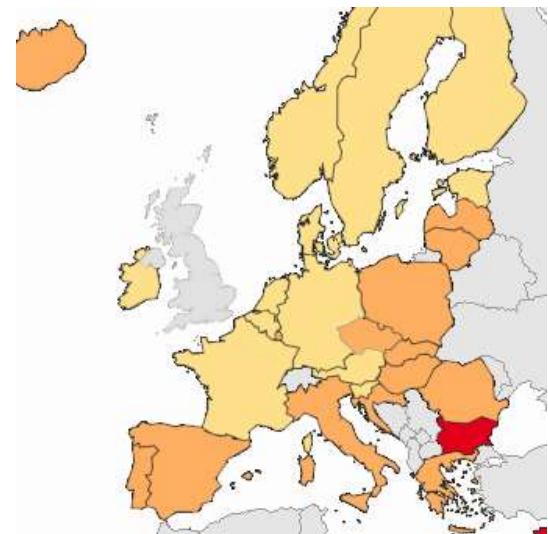
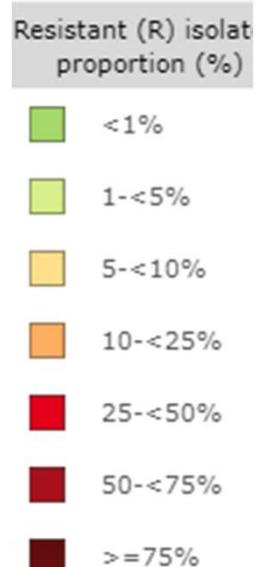
Resistencia a cefas 3^a en *Enterobacteriales*



Surveillance Atlas of Infectious Diseases



E. coli
2002-2021



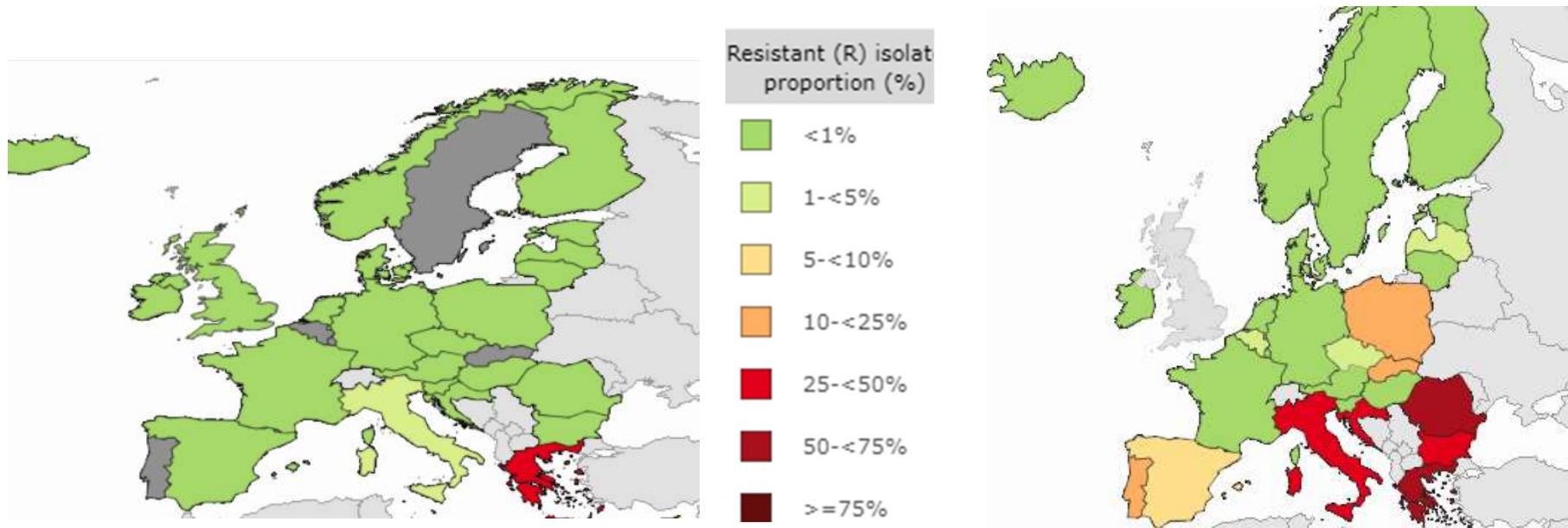
K. pneumoniae
2006-2021

Resistencia a carbapenemas en *Enterobacteriales*



Surveillance Atlas of Infectious Diseases

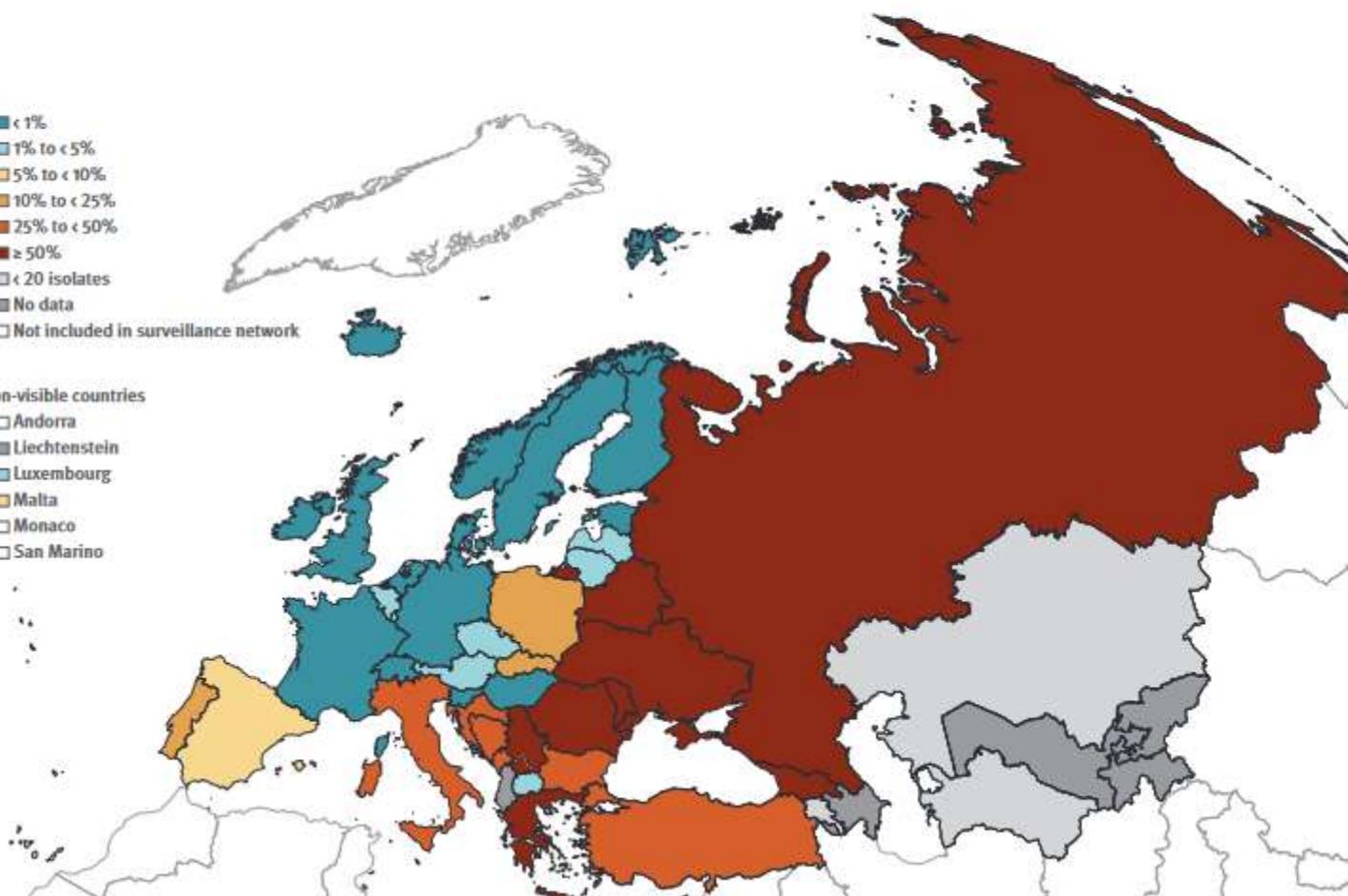
K. pneumoniae carbapenem R 2006-2021



Resistencia a carbapenemas en *Enterobacteriales*



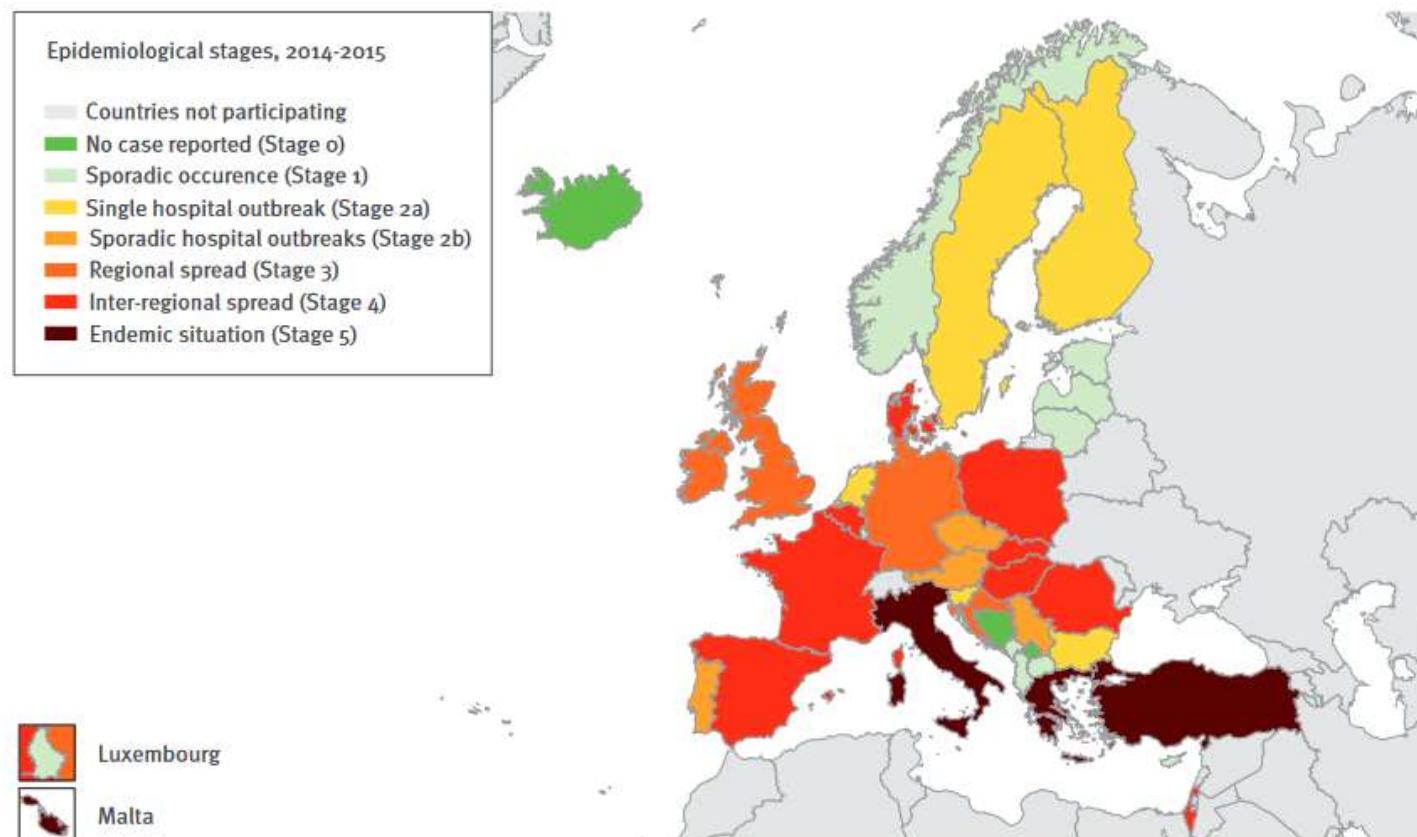
Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015

FIGURE 1

Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* based on self-assessment by national experts, 38 European countries, May 2015



Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018

FIGURE 2

Epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, assessment by national experts in European countries, July 2018 (n = 37)

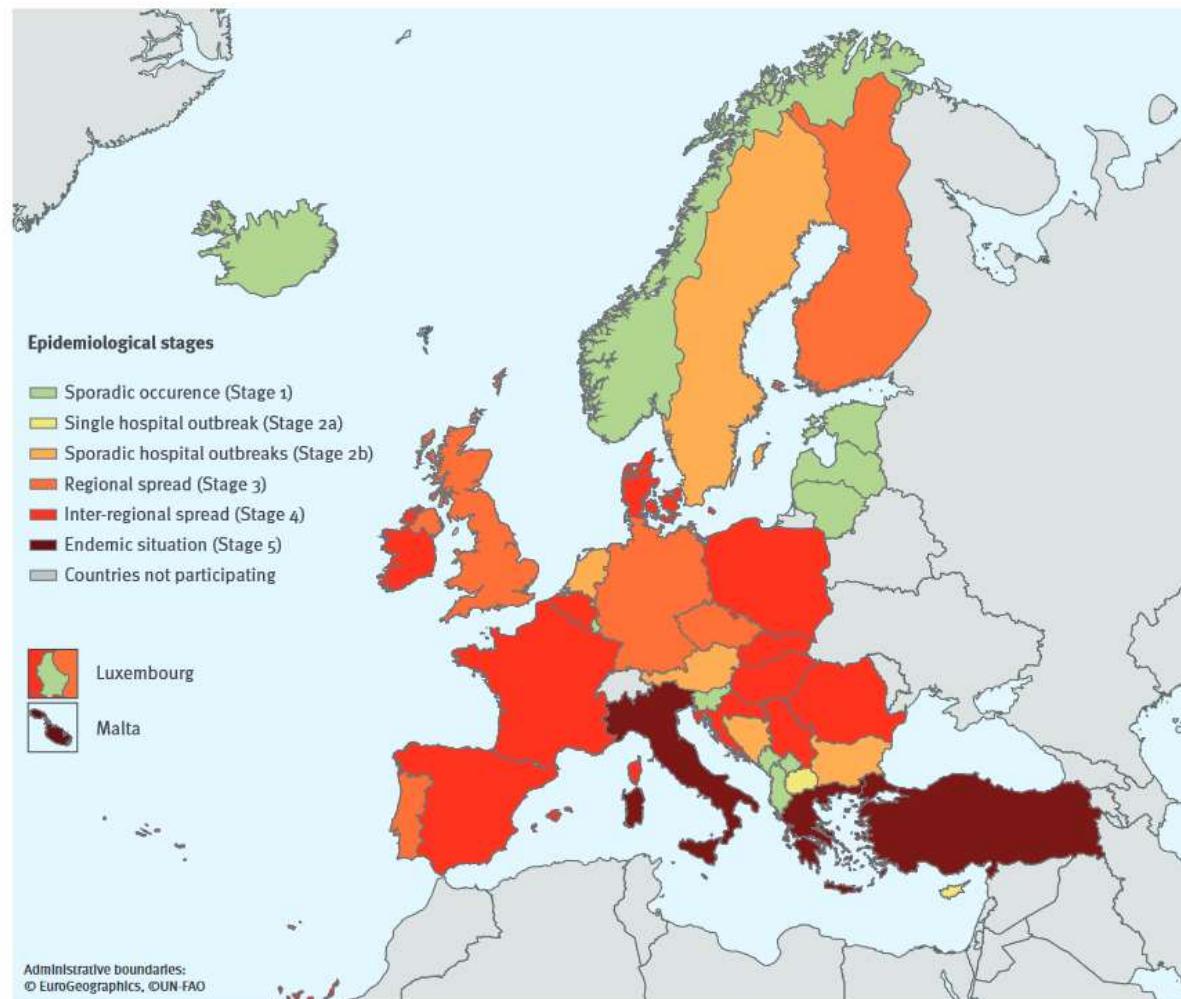
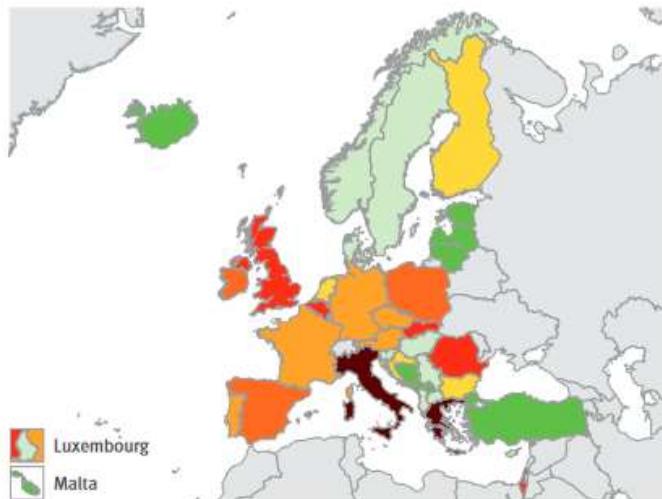


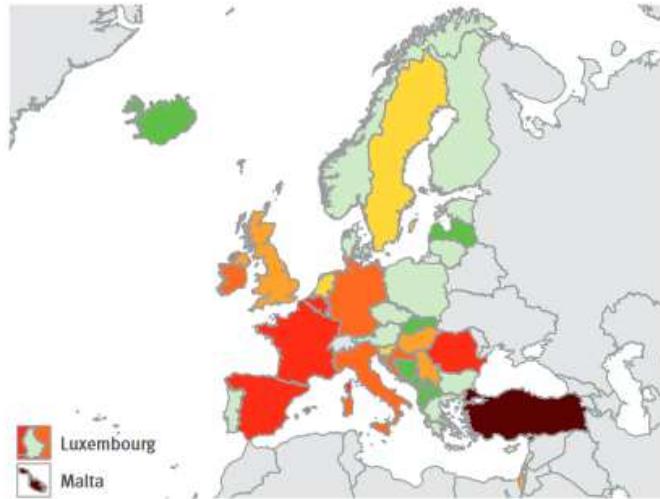
FIGURE 2

Geographic distribution of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by resistance mechanism, based on self-assessment by national experts, 38 European countries, May 201

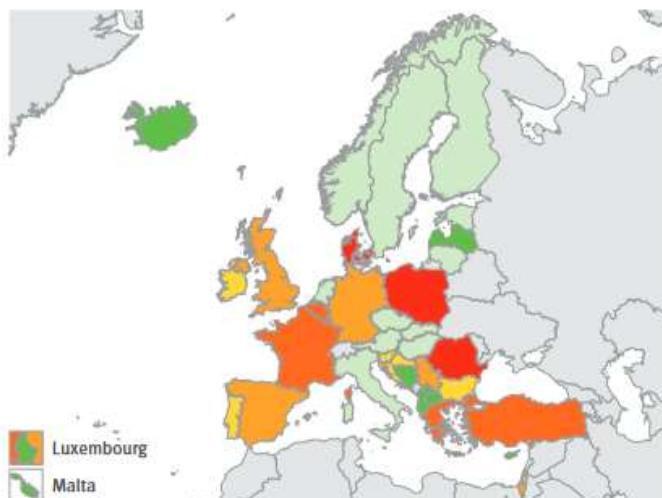
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



C. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)



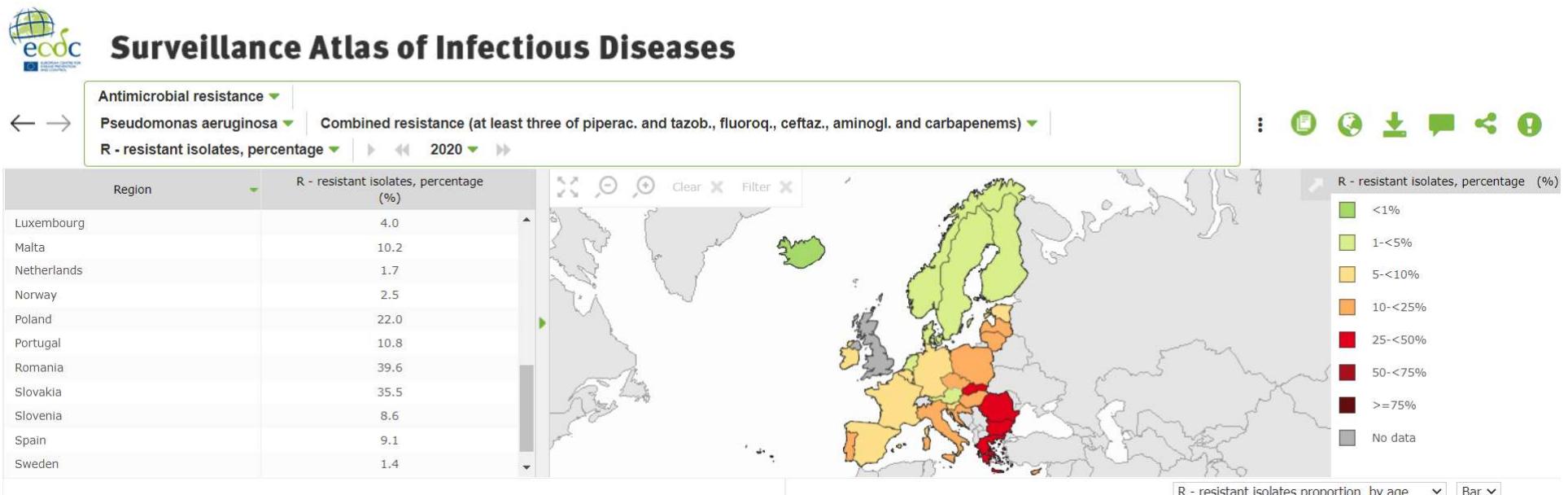
D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)

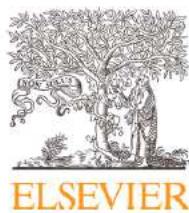


Epidemiological stages, 2014-2015

Pseudomonas aeruginosa MDR/XDR/DTR

- ❖ Resistencia intrínseca
- ❖ Desarrollo de Resistencia por mutación durante el tratamiento
- ❖ Resistencia transferible (BLEEs y Carbapenemasas)
- ❖ Diseminación global de cepas MDR: Clones de alto riesgo

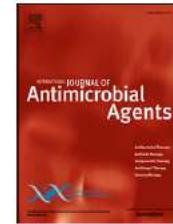




Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Review

Pseudomonas aeruginosa epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update

Ester del Barrio-Tofiño, Carla López-Causapé, Antonio Oliver*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Spain

Clones epidémicos de *P. aeruginosa*

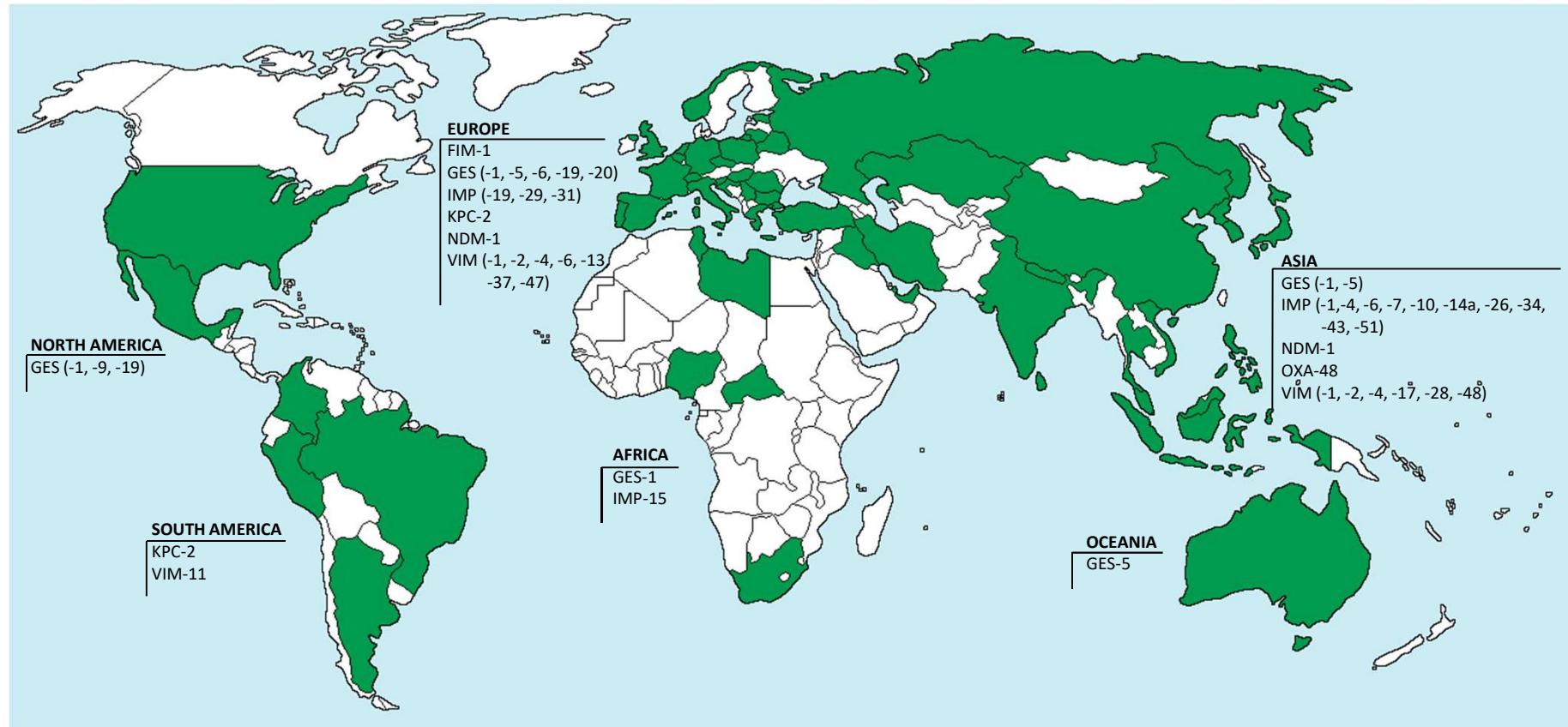


Figure 2. World-wide distribution of ST235 high-risk clone and its associated carbapenemases



Review

Pseudomonas aeruginosa epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update

Ester del Barrio-Tofiño, Carla López-Causapé, Antonio Oliver*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Spain



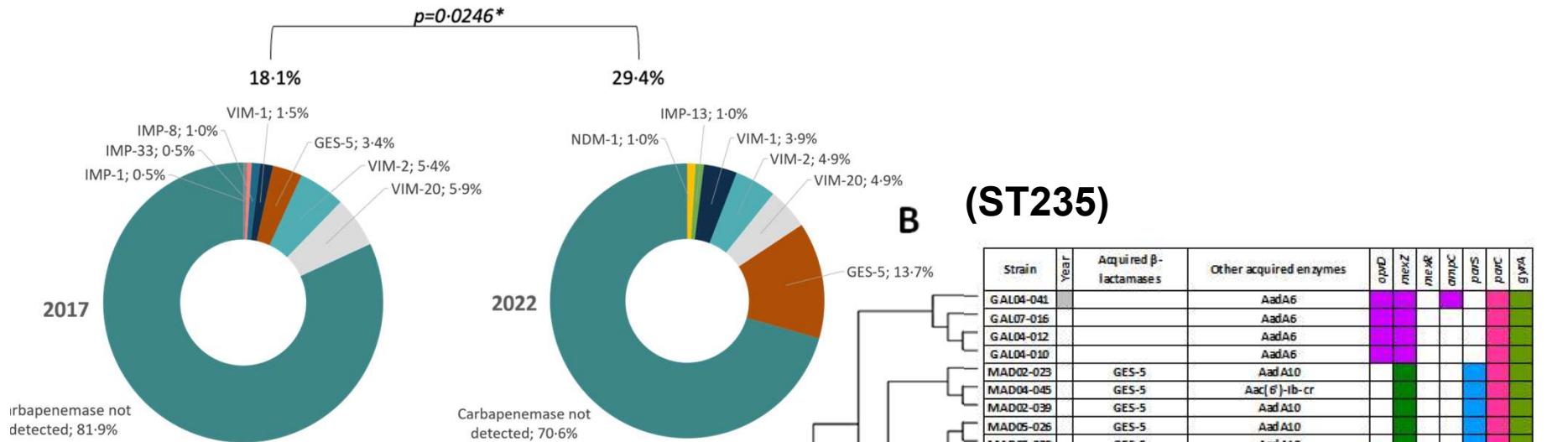


Figure 5: C. Prevalence of carbapenemases among meropenem resistant isolates.

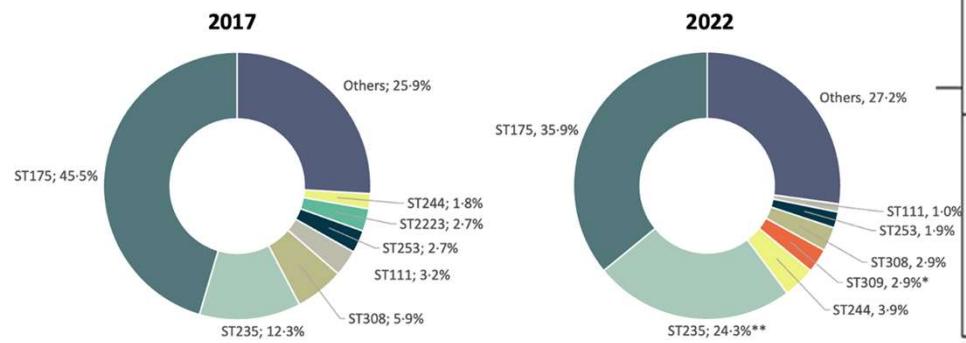
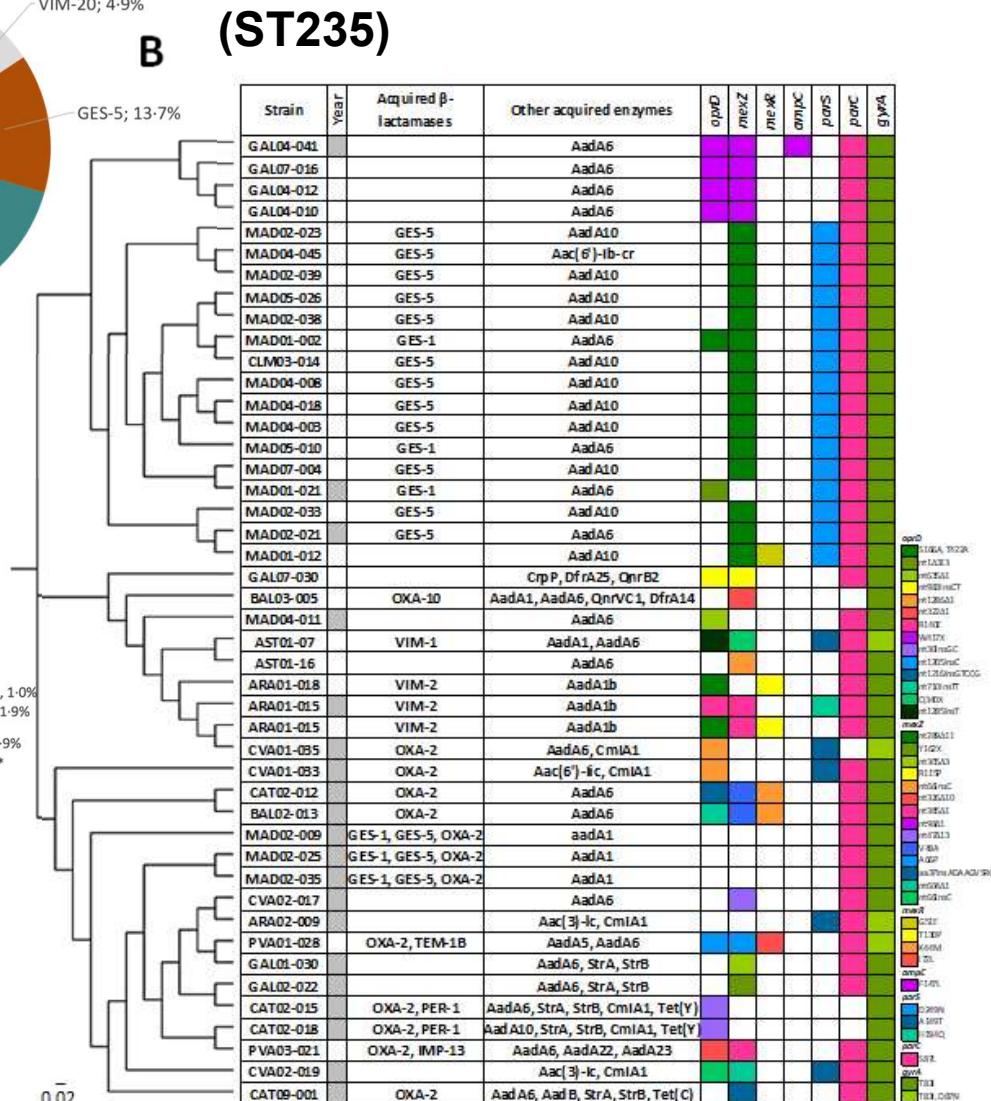


Figure 6: Distribution of sequence types among XDR *P. aeruginosa* isolates recovered from the 2017 and 2022 studies.



Resistencia a carbapenemas en *A. Baumannii*



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2000, p. 1556–1561
0066-4804/00/\$04.00 + 0
Copyright © 2000, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 44, No. 6



First Report of an OXA-23 Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolate Related to Tn2006 in Spain

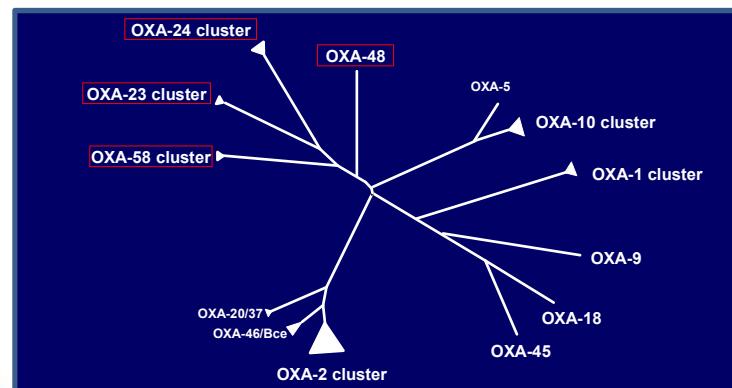
P. Espinal,^{a,*} M. D. Macia,^b I. Roca,^c E. Gato,^c E. Ruiz,^b F. Fernández-Cuenca,^d A. Oliver,^b J. Rodríguez-Baño,^d G. Bou,^c M. Tomás,^c J. Vila^a
^a Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, IDIBAPS and Barcelona Centre for International Health Research, Hospital Clínic—Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain;^b Hospital Son Espases, Mallorca, Spain;^c CHU a Coruña—INBIC, Spain;^d Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain

A carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate belonging to European clone II and sequence type 2 was recovered from a patient in the Son Espases hospital in Mallorca, Spain. Genetic analysis showed the presence of the *bla*_{OXA-23} gene in association with the widely disseminated transposon Tn2006. This is the first reported identification of *A. baumannii* carrying *bla*_{OXA-23} in Spain.

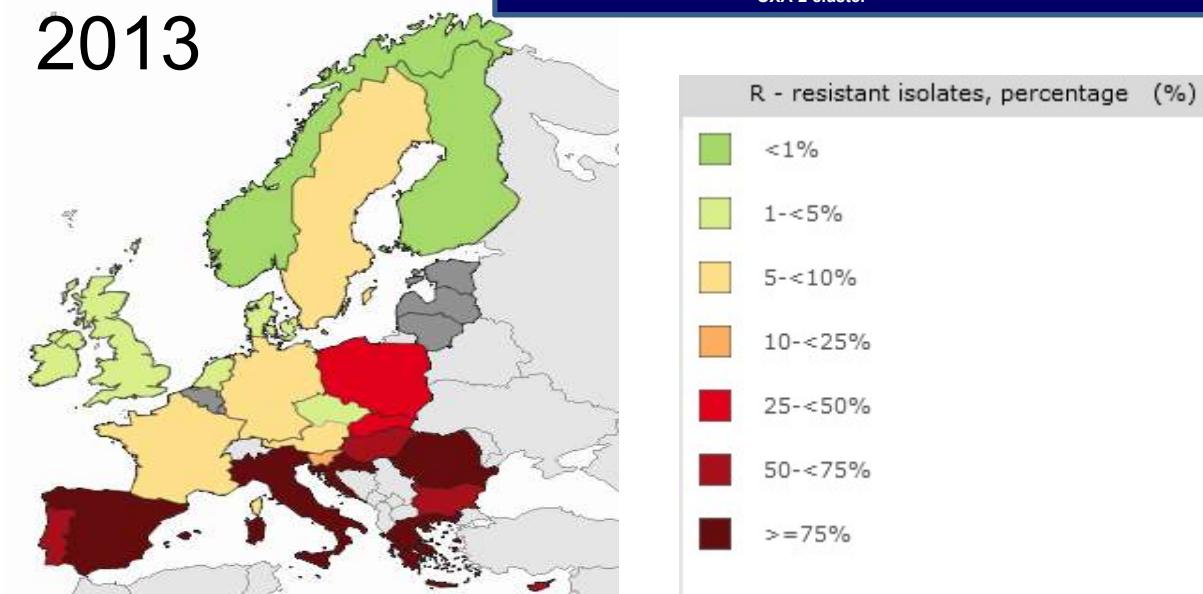
OXA-24, a Novel Class D β -Lactamase with Carbapenemase Activity in an *Acinetobacter baumannii* Clinical Strain

GERMÁN BOU,[†] ANTONIO OLIVER, AND JESÚS MARTÍNEZ-BELTRÁN*

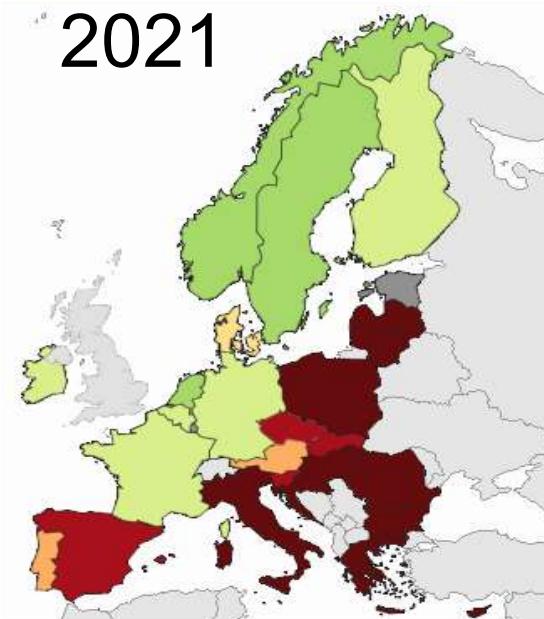
Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain



2013



2021



Nuevos antibióticos vs mecanismos de resistencia emergentes: necesarios tratamientos personalizados basados en un diagnóstico rápido de precisión



	Enterob ESBL	Enterob KPC	Enterob OXA-48	Enterob MBL	Paer MerR	Paer MBL	Paer CarbA	Ab carbD
Ceftolozane/tazobactam	Yellow	Red	Red	Red	Green	Red	Red	Red
Ceftazidime/avibactam	Green	Green	Green	Red	Green	Red	Yellow	Red
Meropenem/vaborbactam	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Imipenem/relebactam	Green	Green	Yellow	Red	Green	Red	Red	Red
Aztreonam/avibactam*	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Cefepime/zidebactam*	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
Cefepime/taniborbactam*	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Red	Red
Sulbactam/durlobactam*	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green

*Not yet approved



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

2014-2018

Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos

AEMPS

AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



MEDIDA

I.2

Mejorar la vigilancia de la resistencia a los antibióticos

En España existen distintas redes de vigilancia en funcionamiento que permiten disponer datos sobre la prevalencia y evolución de las resistencias de bacterias zoonóticas, comensales y patógenas. En salud humana es necesario promover la creación de un sistema de vigilancia de la resistencia bacteriana a los antibióticos que permita, además de una detección y respuesta precoz ante situaciones de riesgo, orientar y mejorar los programas dirigidos a controlar y reducir las resistencias considerando su evolución temporal y su variabilidad geográfica.

Asociado a este sistema de vigilancia, podría ser beneficioso promover una estructura de centros/laboratorios de referencia que garanticen la calidad y comparabilidad de las muestras analizadas. El Instituto de Salud Carlos III debería ser el responsable de organizar este sistema, en su calidad de órgano de apoyo científico-técnico de los departamentos de sanidad del Estado y de las Comunidades Autónomas según la Ley 14/1986, de 25 de abril y como responsable de la gestión de la Red Nacional de Vigilancia.

Actualmente se envían de forma discrecional al Programa oficial de Vigilancia de resistencias del Centro Nacional de Microbiología, bacterias con especiales problemas de multiresistencia, con resistencia extendida y panresistencia según definición del ECDC. Otra función esencial del programa es el estudio de brotes hospitalarios y en la comunidad a nivel local, regional y nacional y también el estudio o de bacterias multiresistentes aisladas de portadores sanos en la población en conexión sobre todo con brotes.

De forma obligatoria, se informa al Centro Nacional de Epidemiología de infecciones causadas por determinados patógenos. A nivel regional existen sistemas de información microbiológica que han demostrado ser eficaces y para los cuales es vital mejorar la forma de interacción a nivel nacional.





PLAN NACIONAL FREnte A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS 2019-2021



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos



GOBIERNO
DE ESPAÑA
MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y ESPAÑA SOCIAL



Vigilancia del consumo de antibióticos y la resistencia

SALUD HUMANA

1. Mejorar la vigilancia de la resistencia a los antibióticos

Dentro de las acciones prioritarias del PRAN en el ámbito de la salud humana que fueron ratificadas en el pleno del Consejo Interterritorial celebrado en junio de 2017 se fija como objetivo la mejora de los sistemas de información sobre la resistencia a los antibióticos, enfatizando la necesidad de crear un sistema global que permita agregar datos en el ámbito nacional utilizando una metodología e indicadores comunes y homogéneos.

Por ese motivo, debe consolidarse un sistema nacional de vigilancia y monitorización de la resistencia a través de una mejor estructura y organización estableciendo los mecanismos necesarios para la coordinación nacional. Este sistema debe permitir una detección temprana, así como una recopilación y análisis de los datos eficaz en el ámbito local, regional y nacional, que facilite el retorno de información y la implementación de medidas de control necesarias.

- Establecer el marco e implementar de forma efectiva un sistema nacional de vigilancia de la resistencia a los antibióticos.
- Tras su aprobación en el Consejo Interterritorial en marzo de 2019, implementar la Red Nacional de Laboratorios de Apoyo para el Diagnóstico de la Resistencia a los Antibióticos y la posible emergencia y dispersión de nuevos mecanismos de resistencia, en particular los que afecten a los nuevos antibióticos aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Crear un comité coordinador de la red nacional de laboratorios de apoyo dependiente del MSCBS y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).
- Analizar, explotar y difundir los datos de resistencia a los antibióticos, generar indicadores comunes y homogéneos para informar a los profesionales de la salud, garantizando el retorno de la información en el ámbito local, regional y nacional.





RedLabRA

Red de Laboratorios para la Vigilancia
de Microorganismos Resistentes

La Red de Laboratorios para la Vigilancia de Microorganismos Resistentes (RedLabRA) es una red constituida en el seno del [Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos \(PRAN\)](#) con el objetivo principal de lograr un diagnóstico microbiológico completo y de calidad, integrando la secuenciación genómica, en todos los casos de infección/colonización por microorganismos resistentes a los antibióticos que sean objeto de vigilancia en el Sistema Nacional de Salud.

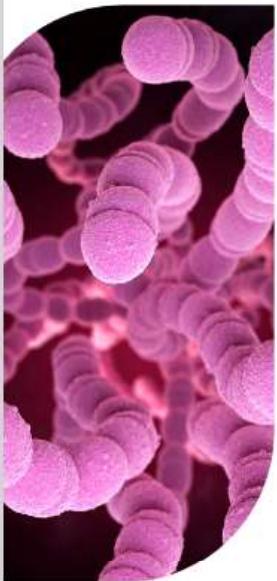
Tras su aprobación por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y la Comisión de Salud Pública, RedLabRA está liderada por un Comité Coordinador dependiente del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) y del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Jesús Oteo, director del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, es el actual coordinador de este comité.

RedLabRA está formada por una red de laboratorios de microbiología, coordinada e interconectada a nivel nacional, para trabajar de forma conjunta en el diagnóstico y estudio molecular de las enfermedades infecciosas producidas por microorganismos capaces de resistir a los tratamientos antibióticos actuales, uno de los grandes retos a los que se enfrenta el sistema sanitario.

Constitución del Comité Coordinador de RedLabRA:

- **Jesús Otero Iglesias**, presidente del Comité, y **María Pérez Vázquez**, secretaria, del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII.
- **Pilar Gallego Berciano**, del Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII.
- **Antonio López Navas**, del PRAN.
- **María José Sierra Moros**, representante del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (MSCBS).
- **Antonio Oliver Palomo**, representante de Comité Español del Antibiograma.
- **Alejandro González Praetorius**, del Hospital Universitario de Guadalajara, como representante de un laboratorio de nivel 1 de la Red (el cargo será rotatorio cada dos años).
- **Jorge Calvo Montés**, **Julia Alcoba Flórez**, **Mª Eugenia Portillo Bordonabe**, de los hospitales Marqués de Valdecilla (Cantabria), Nuestra Señora de Candelaria (Canarias) y Complejo Universitario de Navarra, respectivamente. Representan a tres laboratorios de nivel 2 de la Red, un cargo que es también rotatorio cada dos años.
- **Mª José Esteban Niveiro** de la Comunidad de Madrid, **Hermelinda Vanaclocha Luna** de la Comunidad Valenciana y **Mercedes Forcada Falcón** de la Junta de Andalucía. Representan a los Servicios de Salud Pública de las CCAA.





Vigilancia de las resistencias

SISTEMA DE VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS (RAM)

Logros 2019-2021

En julio del 2021 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó el [Documento Marco para la Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos](#).

Este documento ha sido desarrollado en el marco de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y el PRAN con el objetivo final de desarrollar un sistema de vigilancia de resistencias a antimicrobianos. Su fin es conocer la situación nacional de la resistencia, detectar su aparición, y caracterizar los patrones epidemiológicos, incluyendo la distribución espacial, para prevenir y controlar el impacto de este problema.

Objetivos

Con el documento marco sobre la mesa, se continuará con:

- Implementación del Sistema de Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos.

Acciones para 2022-2024

Centrándonos en dichos objetivos, será necesario:

- Inclusión del Sistema de Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos en la legislación de Salud Pública.
- Definir una estrategia para la recogida de datos de vigilancia de las RAM en el contexto del documento

marco y en el seno de la Ponencia de Vigilancia.

- Analizar los datos recogidos y difundir la información analizada.
- Realizar la evaluación continuada de la estrategia implementada.

RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (REDLABRA)

Logros 2019-2021

En 2019 se publicó el [documento marco](#) que establece una red nacional de laboratorios de apoyo para la vigilancia de microorganismos resistentes (RedLabRA), cuyo principal objetivo es integrar la caracterización molecular en la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos. RedLabRA se ha organizado en una estructura piramidal con laboratorios de distintos niveles en función de sus capacidades (1, 2 y 3).

El Centro Nacional de Microbiología perteneciente al Instituto Carlos III (CNM-ISCIII), ejerce funciones de laboratorio de nivel 3, asumiendo la función de coordinador de la red y realizando los análisis filogenéticos conjuntos. Para gestionar la Red se ha instituido un Comité Coordinador que ha definido los objetivos prioritarios, centrándose en una primera fase en la vigilancia de las enterobacterias productoras de carbapenemases.

RedLabRA también tiene entre sus funciones dar soporte continuo al SNS en la determinación de mecanismos de resistencia emergentes y el estudio de brotes.

Objetivos

En línea con los logros obtenidos, los objetivos principales serán:

- Mejorar la vigilancia cooperativa y multidisciplinar de la resistencia a antimicrobianos.
- Promover la integración de la secuenciación genómica en dicha vigilancia.
- Fomentar la implementación de RedLabRA y su confluencia con otras iniciativas nacionales semejantes.

Acciones para 2022-2024

- Fomentar el uso del Programa de Vigilancia de RAM gratuito del CNM-ISCIII para la determinación de mecanismos de resistencia emergentes, epidemiología molecular y caracterización de brotes mediante su integración con RedLabRA.
- Promover la creciente implantación de RedLabRA a nivel nacional para

diferentes problemas de resistencia, bajo la revisión del Comité coordinador y acorde al desarrollo de las capacidades de los laboratorios de la Red.

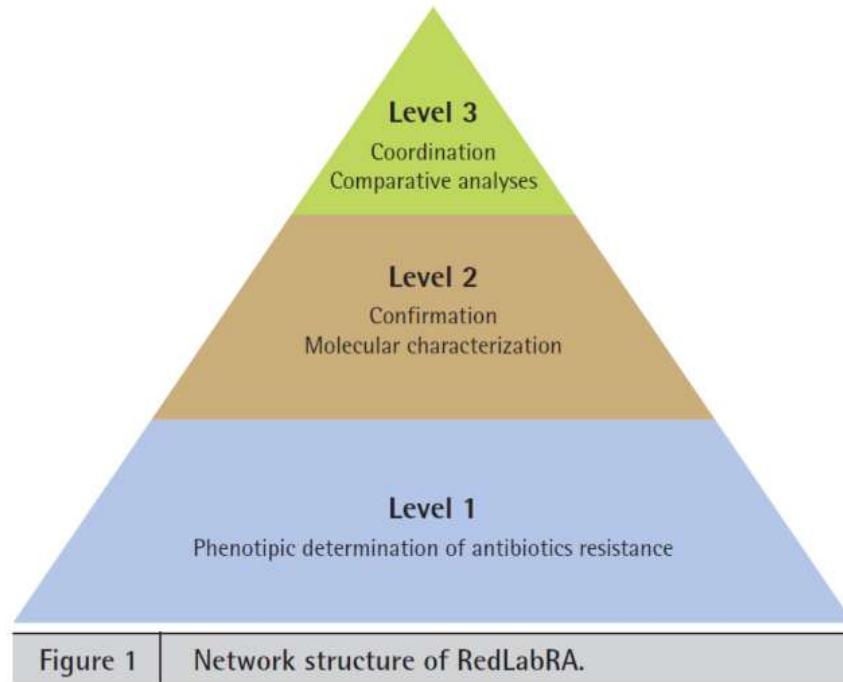
- Promover la vigilancia de hongos resistentes a antifúngicos o de cualquier otro microorganismo de especial relevancia clínica a criterio del comité y en función de las necesidades a nivel nacional.
- Mejorar la funcionalidad de la red en función de los logros alcanzados.
- Alinear los objetivos de la Red con los del Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis.

- Integración de la secuenciación de genomas completos en la vigilancia y estudio de brotes por microorganismos multirresistentes.
- Evaluación del impacto de la enfermedad por coronavirus (COVID-19, por sus siglas en inglés) en las enterobacterias productoras de carbapenemas en hospitales españoles.





Figura 1. Estructura de RedLabRA (extraída de Cañada-García JE, et al. 2021).



- **Laboratorios de Nivel 1 (LN1).** Son todos los laboratorios de microbiología clínica, que tienen que disponer, al menos, de la capacidad de detectar fenotípicamente el problema de resistencia sometido a vigilancia.
- **Laboratorios de Nivel 2 (LN2).** Designados por las CCAA. Caracterización de mecanismos de resistencia mediante secuenciación y tipado molecular por MLST.
- **Laboratorio de Nivel 3 (LN3).** CNM. Integración datos secuenciación genómica a nivel nacional y actuar como LN2 de aquellas CCAA que no dispongan de ellos.



Tabla 1. Laboratorios de Nivel 2 designados por las CC. AA. para su participación en RedLabRA.

CC. AA.	Laboratorios de Nivel 2
Andalucía	Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).
Aragón	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).
Principado de Asturias	Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).
Islas Baleares	Hospital Universitario Son Espases (Mallorca).
Islas Canarias	Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife).
Cantabria	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).
Castilla y León	Complejo Asistencial Universitario de Burgos (Burgos); Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid).
Castilla-La Mancha	No designado.
Cataluña	No designado.



Marzo 2023

VIGILANCIA MOLECULAR DE
Klebsiella pneumoniae, Enterobacter
cloacae complex y Escherichia coli
PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS
EN ESPAÑA

INFORME ANUAL RedLabRA 2021



RedlabRA

Red de Laboratorios para la Vigilancia
de Microorganismos Resistentes



Metodología

- Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Enterobacter cloacae complex.*
Detección de cepas sospechosas. CMI meropenem >0,12 mg/L y/o otros datos fenotípicos que lo sugieran. **LN1**
- Confirmación de producción de carbapenemasas mediante PCR + Secuenciación del gen completo. **LN2**
- Tipado molecular mediante PFGE y/o MLST. **LN2**
- Secuenciación del genoma completo de un aislado representativo por clon (ST), hospital y carbapenemasa. **LN2 o LN3**
- Integración de toda la información a nivel nacional. **LN3**



Metodología

		PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)	RedLabRa-I-003-01
Detección fenotípica de enterobacterias productoras de carbapenemas y pruebas de hidrólisis antibiótica (carbapenémico) e inmunocromatográficas			Página 1 de 11

PROTOCOLO RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)

Detección fenotípica de enterobacterias productoras de carbapenemas y pruebas de hidrólisis antibiótica (carbapenémico) e inmunocromatográficas

Aprobado por:	Código:	RedLabRa-I-003
	Ed.:	01
Fecha: 15/02/2021 Firma:	Fecha edición:	15/02/2021

OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Este protocolo describe la metodología para la **detección fenotípica** de enterobacterias productoras de carbapenemas (CBPs) con combinación de discos con inhibidores, E-test (para metalo-β-lactamasas) y ensayos colorimétricos.

		PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)	RedLabRa-I-005-01
Amplificación de genes de carbapenemas			Página 1 de 2

PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)

Amplificación de genes de carbapenemas

Aprobado por:	Código:	RedLabRa-I-005
	Ed.:	01
Fecha: 15/02/2021 Firma:	Fecha edición:	15/02/2021

OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

La amplificación de genes de carbapenemas mediante PCR y posterior secuenciación para identificar el tipo de carbapenemasa. Se utilizan cebadores específicos de los siguientes tipos de carbapenemas: KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48-like, en aislados de pacientes de interés.

		PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)	RedLabRa-I-001-01
Estudio de cepas de enterobacterias mediante electroforesis en campo pulsante (PFGE)			Página 1 de 3

PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)

Estudio de cepas de enterobacterias mediante electroforesis en campo pulsante (PFGE)

Aprobado por:	Código:	RedLabRa-I-001
	Ed.:	01
Fecha: 15/02/2021 Firma:	Fecha edición:	15/02/2021

OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

La instrucción describe el método molecular de estudio de cepas clínicas de Enterobacterias mediante electroforesis en campo pulsante (PFGE).

		PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)	RedLabRa-I-004-01
Tipificación bacteriana mediante Multi Locus Sequence Typing (MLST)			Página 1 de 4

PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES (RedLabRA)

Tipificación bacteriana mediante Multi Locus Sequence Typing (MLST)

Aprobado por:	Código:	RedLabRa-I-004
	Ed.:	01
Fecha: 20/10/2020 Firma:	Fecha edición:	20/10/2020

OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

La **Tipificación Multilocus de Secuencias (MLST)** es una técnica de epidemiología molecular que permite la tipificación bacteriana mediante la identificación de polimorfismos tras la amplificación y secuenciación de fragmentos de entre 300-500 pb de 7 genes conservados, diferentes para cada especie bacteriana. Se trata de una técnica sencilla, objetiva y fácilmente reproducible que permite identificar asociaciones clonales y establecer relaciones evolutivas. Sin embargo, no presenta una alta capacidad discriminativa.



Resultados RedLabRA 2021

- 2304 casos de infección/colonización. 1844 (80%) Kpn, 333 (14,5%) Eclo y 127 (5,5%) Eco. Según criterios establecidos se secuenciaron 671 aislados.
- 37,2% orinas, 12,7% Líquidos estériles. 28,1% estudios de colonización intestinal.

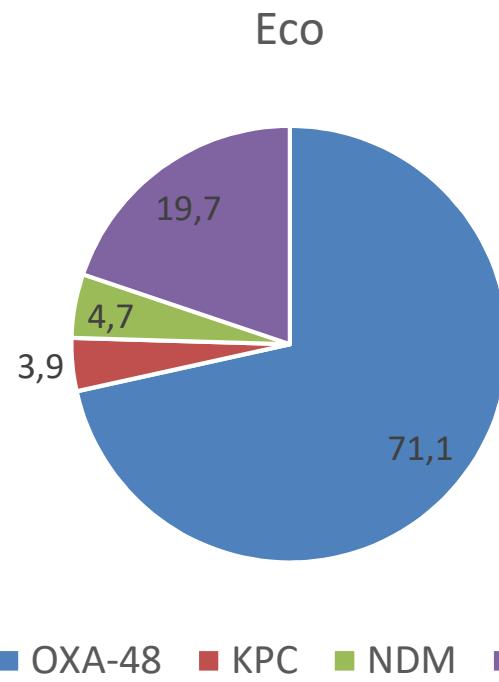
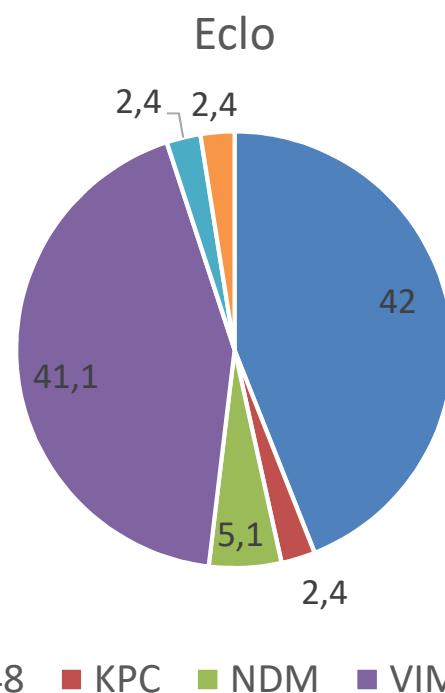
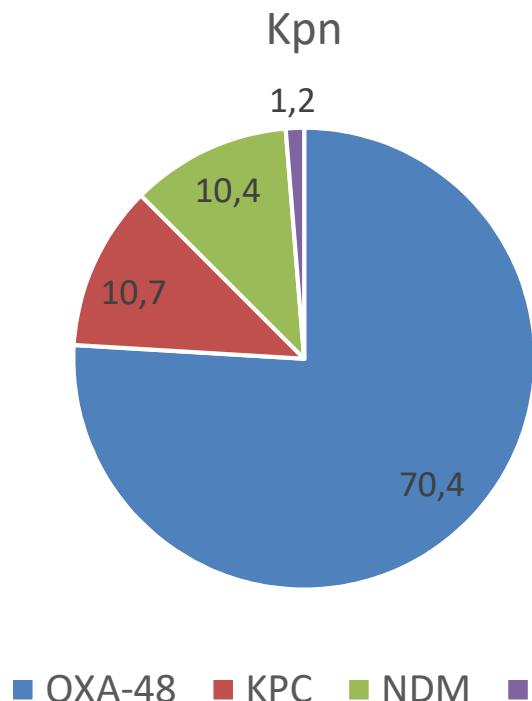


Tabla 3. Distribución de los casos de infección o colonización de *Klebsiella pneumoniae* (Kpn-PC), *Enterobacter cloacae* complex (Eclo-PC) y *Escherichia coli* (Eco-PC) productores de carbapenemas registrados por RedLabRA en 2021, según comunidad autónoma, especie y tipo de carbapenemasa.

CC. AA.	Kpn-PC	Eclo-PC	Eco-PC
Andalucía (267)	157 (98 OXA-48-like; 28 KPC; 28 VIM; 2 NDM; 1 OXA-48-like+NDM)	87 (56 OXA-48-like; 17 VIM; 6 IMP; 6 OXA-48-like+VIM; 1 KPC; 1 NDM)	23 (18 OXA-48-like; 3 VIM; 1 NDM; 1 KPC)
Aragón (8)	5 (4 OXA-48-like; 1 VIM)	3 (2 VIM; 1 OXA-48-like)	0
Principado de Asturias (13)	12 (11 OXA-48-like; 1 NDM)	1 (OXA-48-like)	0
Islas Baleares (70)	26 (23 VIM; 2 OXA-48-like; 1 NDM)	39 (VIM)	5 (4 VIM; 1 OXA-48-like)
Islas Canarias (301)	286 (163 OXA-48-like; 112 NDM; 4 OXA-48-like+NDM; 3 OXA-48-like+VIM; 2 VIM; 1 VIM+NDM; 1 KPC)	14 (8 OXA-48-like; 3 VIM+NDM; 2 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+GES)	1 (OXA-48-like)
Cantabria (144)	124 (123 OXA-48-like; 1 KPC)	11 (8 GES; 1 OXA-48-like; 1 OXA-48-like+IMP; 1 IMP)	9 (OXA-48-like)
Castilla y León (531)	489 (427 OXA-48-like; 51 KPC; 10 VIM; 1 NDM)	19 (12 VIM; 7 OXA-48-like)	23 (13 OXA-48-like; 10 VIM)
Castilla-La Mancha (80)	73 (40 KPC; 25 OXA-48-like; 6 VIM; 1 KPC+VIM; 1 OXA-48-like+NDM)	6 (3 VIM; 2 OXA-48-like; 1 NDM)	1 (KPC)
Cataluña (133)	76 (64 OXA-48-like; 6 NDM; 4 VIM; 2 KPC)	45 (37 VIM; 6 OXA-48-like; 1 NDM; 1 OXA-48-like+VIM)	12 (6 OXA-48-like; 3 NDM; 2 VIM; 1 KPC)
Comunidad Valenciana (24)	19 (15 OXA-48-like; 3 NDM; 1 KPC)	4 (3 VIM; 1 NDM)	1 (OXA-48-like)

Tabla 4. Distribución geográfica de las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa presentes en al menos 5 hospitales.

Combinación ST/tipo de carbapenemasa	Especie	Nº hospitales/ Nº CC. AA.	CC. AA.
ST307/OXA-48	Kpn	17/8	Castilla-La Mancha, Comunidad de Madrid, Canarias, Comunidad Valenciana, Andalucía, Aragón, Asturias y País Vasco.
ST512/KPC-3	Kpn	17/6	Castilla-La Mancha, Andalucía, Comunidad de Madrid, Castilla y León, Comunidad Foral de Navarra y Cantabria.
ST11/OXA-48	Kpn	15/6	Comunidad de Madrid, Cantabria, Castilla y León, Castilla-La Mancha, País Vasco y Comunidad Valenciana.
ST15/OXA-48	Kpn	12/7	Comunidad de Madrid, Canarias, Castilla y León, Andalucía, Comunidad Valenciana, Extremadura y Castilla-La Mancha.
ST78/VIM-1	Eclo	11/6	Comunidad de Madrid, Islas Baleares, Comunidad Valenciana, Castilla y León, Andalucía y Cataluña.
ST392/OXA-48	Kpn	7/3	Comunidad de Madrid, Canarias y Cataluña.
ST147/OXA-48	Kpn	7/4	Castilla y León, Galicia, Asturias y Comunidad de Madrid.
ST307/VIM-1	Kpn	7/6	Andalucía, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Comunidad de Madrid, Extremadura y Galicia.
ST114/OXA-48	Eclo	7/5	Comunidad de Madrid, Andalucía, País Vasco, Canarias y Castilla-La Mancha.
ST307/KPC-3	Kpn	6/2	Comunidad de Madrid y Extremadura.
ST147/NDM-1	Kpn	5/5	Galicia, Canarias, País Vasco, Cataluña, Comunidad de Madrid.



RedlabRA

Red de Laboratorios para la Vigilancia
de Microorganismos Resistentes



Son Espases hospital universitari Servicio de Microbiología	Epidemiología molecular de las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas circulantes en las Islas Baleares 2022	Código: DL-IN-051 Versión: 1 Fecha: 02-11-23 Página: 1 de 16
--	--	---

Laboratorio de Epidemiología Molecular

Epidemiología molecular de las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas circulantes en las Islas Baleares

2022

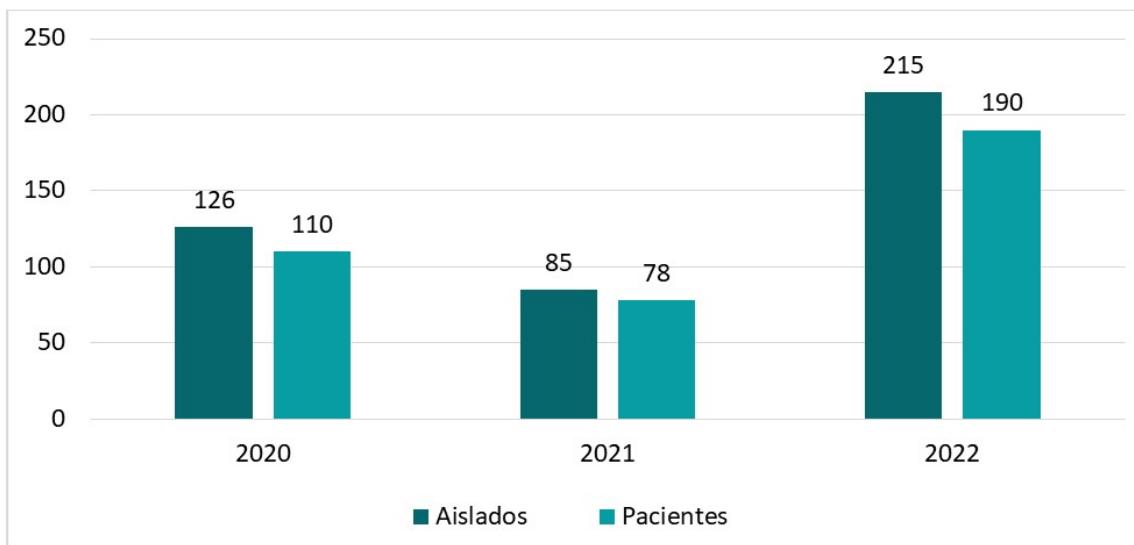


Figura 1. Número de aislados y pacientes estudiados por año.

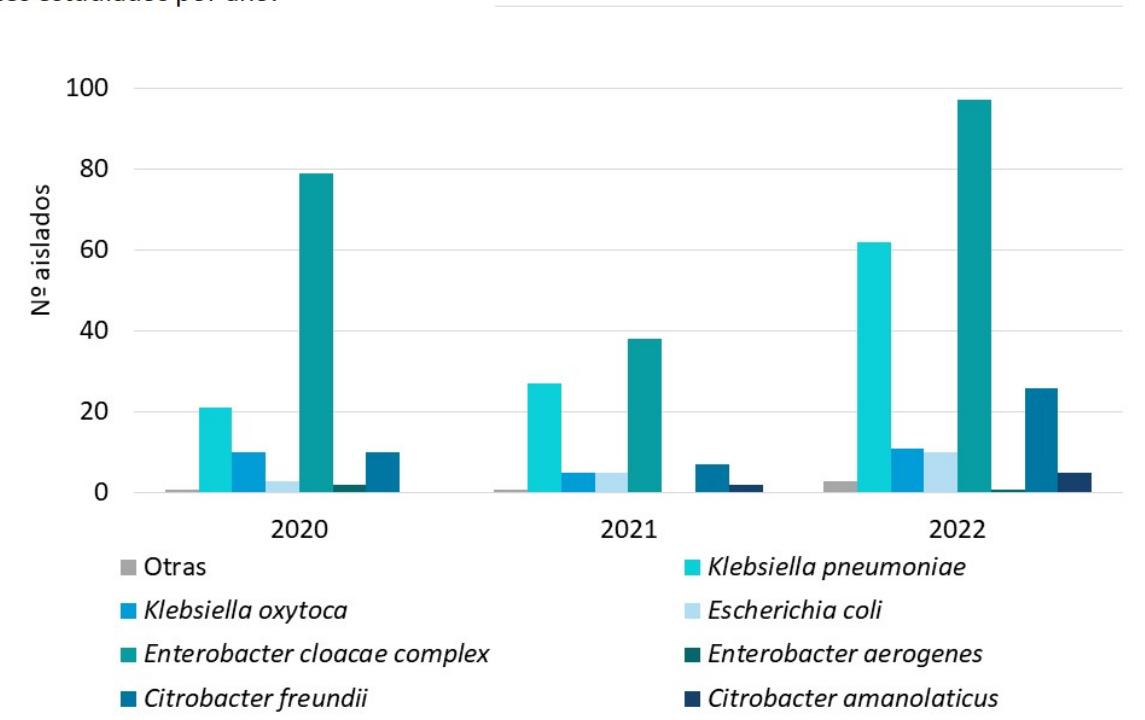


Figura 2. Distribución de las especies de EPC detectadas por año.

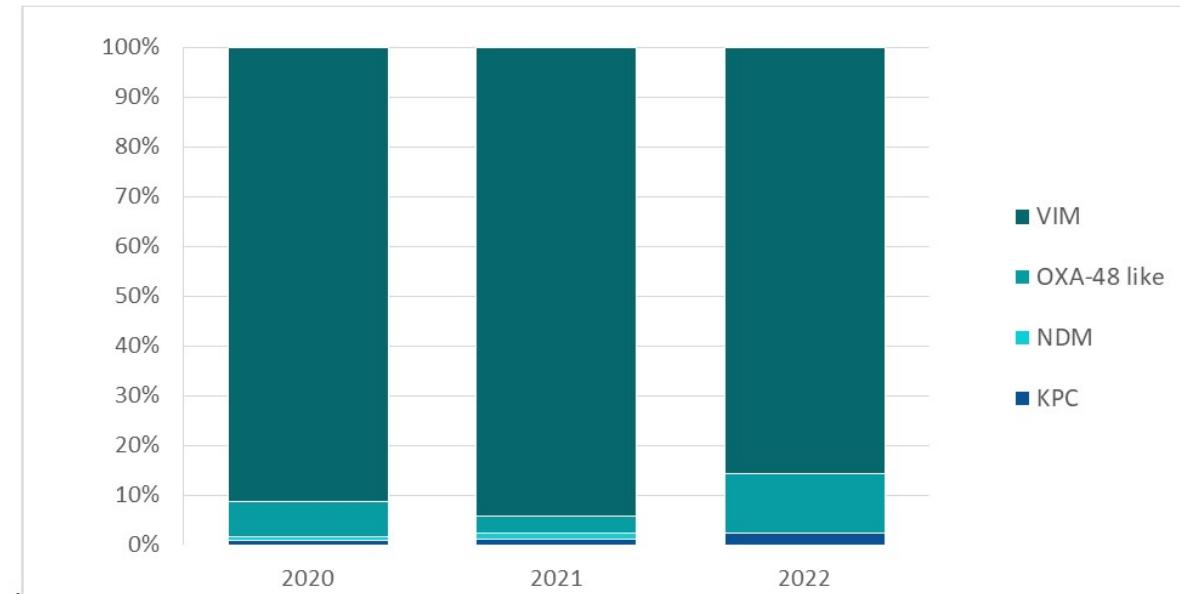


Figura 3. Distribución de las carbapenamasas detectadas por año.

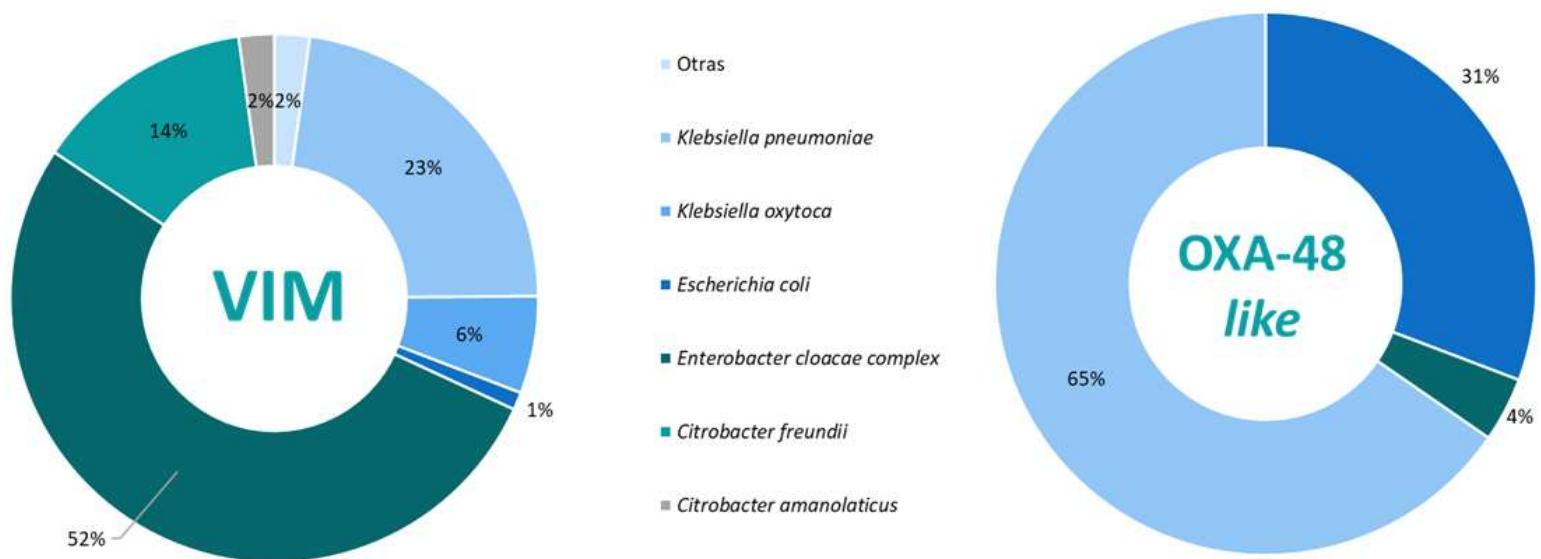


Figura 4. Distribución de las carbapenamasas predominantes según microorganismo en 2022.

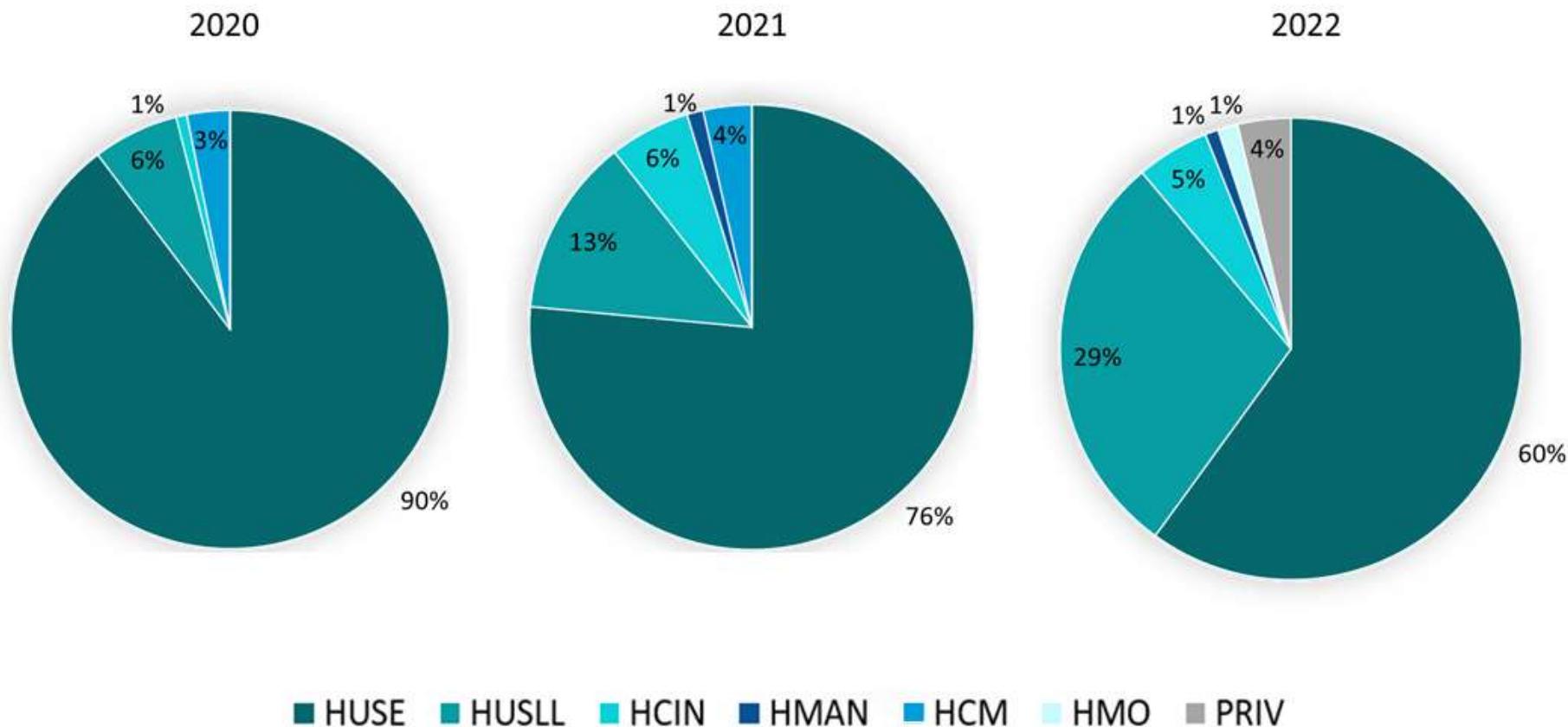
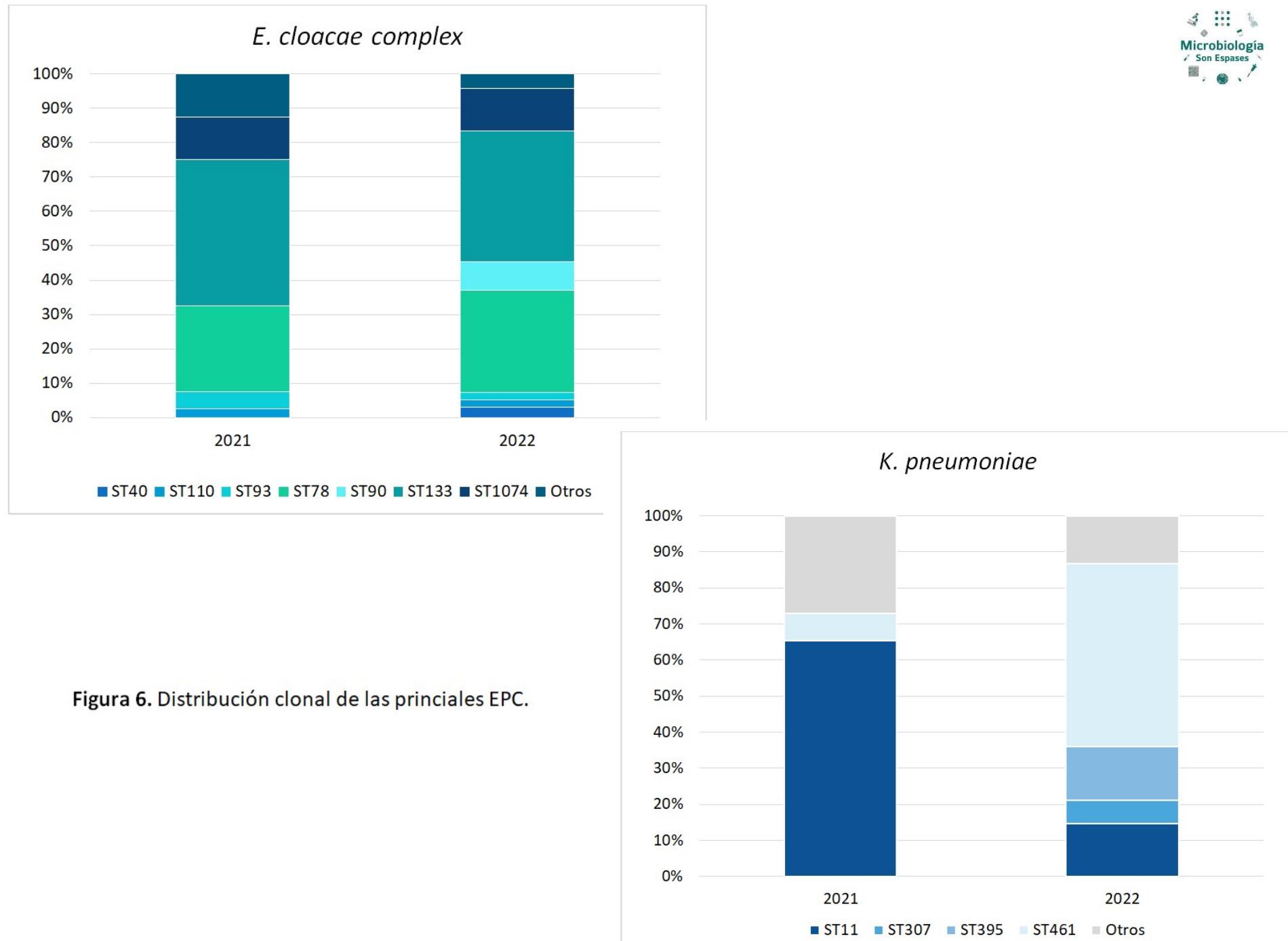


Figura 5. Distribución de las EPC según procedencia por año.



3.2. Análisis de la clonalidad y de los mecanismos de resistencia adquiridos

Microorganismo	ST	Clon	Hospital	Betalactamasas/Carbapenemasas	Enzimas modif. de aminoglucósidos	Otras enzimas adquiridas vía horizontal
<i>K. pneumoniae</i> (n=62)	11	KP5 (n=8)	HUS, HUSLL	VIM-1, DHA-1, OXA-1	aac(6')-lb-cr, aadA1, aph(3'')-la	qnrB4, ARR-3, catB3, drfB1, mph(A), sul1
		KP19	HUSE	VIM-1, OXA-1	aacA4, aadA2, aph(3')-la	qnrA1, AAR-3, catA1, catB3, drfA12, drfB1, floR, mph(A), sul1, sul2
	461	KP8 (n=28)	HUSLL	VIM-1, OXA-1, DHA-1	aadA1, aacA4, aac(6')-lb-cr	qnrB4, dfrB1, mph(A), ARR-3
	13	KP28	HUSE	VIM-1, CTX-M-3, DHA-1, OXA-1, TEM-1B,	aac(6')-lb-cr, aadA1	qnrB4, qnrS1, ARR-3, drfB1, catB3
		KP14	HUSE	OXA-48, CTX-M-15, OXA-1, TEM-1B	aacC5, aac(6')-lb-cr, aadA2, strA, strB	qnrS1, drfA12, mph(A), sul1, sul2
		KP26	HMAN	KPC-2	-	qnrB1, drfA14
	321	KP6	HMAN	VIM-1	aadA1, aadA2b, aadB, aacA7	qnrA1, dfrA1, mph(A)
	785	KP20	HUSE	OXA-181	-	qnrS1
	395	KP21 (n=9)	HUSE, HUSLL, PRIV	OXA-48, CTX-M-15, OXA-1	aac(6')-lb-cr	catA1, drfA1, sul1, tet(A)
	4023	KP24	HUSE	VIM-1, OXA-1, TEM-1C,	aadA1, strA	qnrS2, ARR-3, catB3, drfB1, mph(A), sul1, sul2
	4097	KP25	HUSE	VIM-1, OXA-1	aacA4, aac(6')-lb-cr, aadA1	qnrS2, drfB1, mph(A), sul1
	101	KP27	HUSE	OXA-48, CTX-M-15, OXA-1, TEM-1B	aacC2d, aac(6')-lb-cr, strA, strB	drfA14, sul2, tet(D)
	307	KP22	PRIV	KPC-3, CTX-M-15, OXA-1, OXA-9-like	aacC5, aac(6')-lb-cr, strA, strB	qnrB1, drfA14, sul2, tet(A)
		KP23 (n=2)	HUSLL	OXA-48, CTX-M-15, OXA-1, TEM-1B	aac(6')-lb-cr, aph(6')-ld, aph(3'')-lb	qnrB1, drfA14, sul2, tet(A)
		KP31	HUSLL	KPC-2, CTX-M-15, OXA-1, TEM-1B	aacC5, aac(6')-lb-cr, strA, strB	qnrB1, drfA14, sul2, tet(A)
1798	KP29	HUSLL	OXA-48	-	-	-
	17	KP30	HMAN	OXA-48	aac(6')-lb-cr, aadA16, strA, strB	ARR-3, catA2, drfA27, sul1, sul2

3.2. Análisis de la clonalidad y de los mecanismos de resistencia adquiridos

Microorganismo	ST	Clon	Hospital	Betalactamasas/Carbapenemasas	Enzimas modif. de aminoglucósidos	Otras enzimas adquiridas vía horizontal
<i>E. cloacae</i> (n=97)						
		ECLO1 (n=27)	HUSE, HUSLL	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aadA1, aadB, aacA4	qnrA1, qnrS2, dfrB1, ARR-3, tet(A), mcr-9
78			HUSE	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aacA4, aadA1, aadB	qnrA1, qnrS2, dfrB1, ARR-3, catB3, dfrA15, dfrB1, mcr-9, sul1, tet(A)
			HUSLL	OXA-48	aadA16, aac(6')-lb-cr	qnrB6, ARR-3, dfrA15, dfrA27, mph(A), sul1
		ECLO1-like (n=2)	HUSE	VIM-1, CTX-M-9, LAP-2, OXA-1::IS	aadA1, aadB, aacA4	qnrA1, qnrS1, qnrS2, dfrB1, ARR-3, tet(A), mcr-9
93		ECLO5 (n=2)	HUSE	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aadA1, aadA2B, aadB, aacA4	qnrS2, ARR-3, catB3, dfrB1, sul1, tet(A)
110		ECLO7 (n=2)	HUSE	VIM-1, SHV-12, OXA-1	aacA4, aadA1	qnrS2, ARR-3, catB3, dfrB1, sul1
		ECLO2 (n=37)	HUSE, HUSLL, HMO	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aadA1, aadB, aacA4, aac(6')-lb-cr	qnrA1, qnrS2, dfrB1, ARR-3, tet(A), mcr-9
		ECLO10	HUSE	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS, TEM-1B	aac(6')-lb-cr, aacA4, aac(3')-lld, aadA1, aadA2, aadB	qnrA1, qnrS2, dfrA12, dfrB1, mph(A), ARR-3, mcr-9
1074		ECLO4 (n=9)	HUSE, HUSLL	VIM-1, OXA-1	aadA1, aacA4, aac(6')-lb-cr, aph(3')-la	qnrS2, dfrB1, mph(A), ARR-3, sul1, catB3
		ECLO25	HUSE	VIM-1, OXA-1	aph(3')-la, aacA4, aadA1	qnrS2, ARR-3, catB3, dfrB1, mph(A), sul1
		ECLO26	HUSE	VIM-1, OXA-1	aacA4, aadA1, aadA2B, aadB, aph(3')-la	qnrS2, qnrA1, ARR-3, catB3, dfrB1, mph(A), sul1
		ECLO27	HUSE	VIM-1, OXA-1	aadA1, aadA2B, aadB, aph(3')-la	qnrS2, ARR-3, catB3, dfrB1, formA, mph(A), sul1, tet(A)
40		ECLO19 (n=3)	HUSE	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aac(6')-lb-cr, aacA4, aadA1, aadB	qnrA1, qnrS2, ARR-3, catB3, dfrB1, mcr-9, sul1, tet(A)
90		ECLO20 (n=3)	HUSE	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aacA4, aadA1	qnrA1, ARR-3, catB3, dfrB1, sul1, tet(A)
		ECLO21 (n=5)	HCIN	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS	aadA1, aadB	qnrA1, qnrS2, ARR-3, catB3, dfrB1, mcr-9, sul1
96		ECLO22	HUSE	VIM-1, CTX-M-9, OXA-1::IS, OXA-10	aacA4, aadB, aph(3')-la	qnrA1, qnrS2, catB3, mcr-9, sul1, tet(A)
484		ECLO23	HUSE	VIM-1, OXA-224	aadA1, aph(3')-la	qnrB19, catB3, dfrB1, formA, mcr-9
760		ECLO24	HMO	VIM-2	-	qnrB19

Conclusiones y perspectivas

- RedLabRa operativa y a pleno rendimiento en Baleares (ejemplo nacional).
- Aumento significativo de casos enterobacterias productoras de carbapenemas (EPC) en 2022.
- Epidemiología de las EPC en CAIB muy diferente que en la península incluyendo las principales carbapenemas, especies y clones implicados.
- Coordinación con M. Preventiva y Salud Pública para notificación de casos.
- Necesaria dotación RRHH para hacer frente a la creciente prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemas y la próxima incorporación de otros patógenos a vigilar.
- Incorporación sanidad privada?
- Laboratorio de nivel 3 para *Pseudomonas aeruginosa*?

Agradecimiento participantes RedLabRA CAIB



Microbiología HUSE

Estrella Rojo, Unidad de Epidemiología Molecular
Carla López, Unidad de Genómica Microbiana
Xavier Mulet, Identificación y Antibiogramas
Antonio Oliver, Jefe de Servicio

Técnicos Microbiología HUSE

Rocío Rodríguez
Cristina Norte
María Gaya
Biel Taltavull

Colaboradores S. Microbiología hospitales CAIB

Margarita Garau, Hospital Universitario Son Llàtzer.
Olivia Gutiérrez, Hospital Comarcal de Inca.
Susana M Ramón, Hospital Can Misses.
Elena Riera, Hospital de Manacor.
Albert Bas, Hospital Mateu Orfila.
Mikel Ruiz. Clínica Rotger.