

# **Integración de laboratorios de referencia como apoyo al Sistema Nacional de Vigilancia de IRAS y al PRAN**

**Antonio Oliver**

**Servicio de Microbiología**

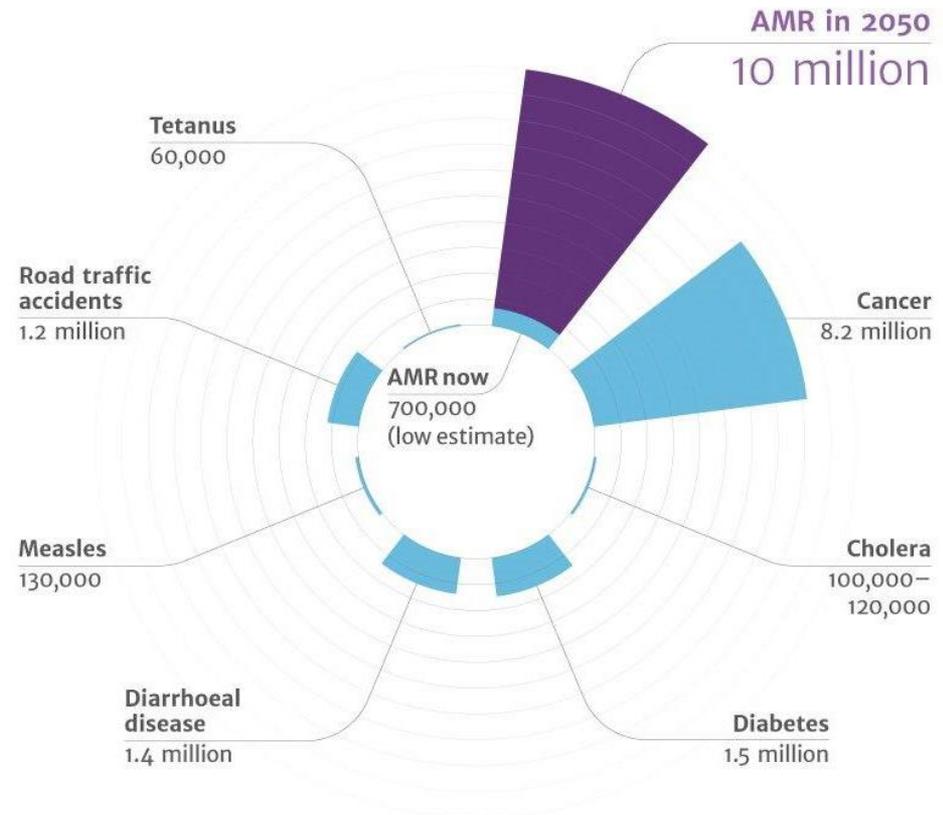
**Hospital Son Espases**

# Impact of infections by multidrug resistant pathogens in the EU

**Table 2.** Estimated yearly human burden of infections due to the selected antibiotic-resistant bacteria and percentage of this burden due to bloodstream infections, EU Member States, Iceland and Norway, 2007.

Antibiotic-resistant bacteria <sup>a</sup>	No. cases of infection (four main types) <sup>b</sup> (% bloodstream infections)	No. extra deaths (% from bloodstream infections)	No. extra hospital days (% from bloodstream infections)
<i>Antibiotic-resistant Gram-positive bacteria</i>			
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	171 200 (12%)	5 400 (37%)	1 050 000 (16%)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	18 100 (9%)	1 500 (28%)	111 000 (22%)
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>e</sup>	3 500 (27%)	– <sup>f</sup>	–
<i>Sub-total</i>	192 800 (12%)	6 900 (35%)	1 161 000 (16%)
<i>Antibiotic-resistant Gram-negative bacteria</i>			
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> <sup>f</sup>	32 500 (27%)	5 100 (52%)	358 000 (27%)
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 900 (27%)	2 900 (52%)	208 000 (27%)
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>g</sup>	141 900 (3%)	10 200 (7%)	809 000 (3%)
<i>Sub-total</i>	193 300 (9%)	18 200 (27%)	1 375 000 (13%)
<b>Total</b>	<b>386 100 (11%)</b>	<b>25 100 (29%)</b>	<b>2 536 000 (14%)</b>

# Global future perspective of infections by multidrug resistant pathogens



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

Catherine Doyle | @cboylecncb  
Thursday, 14 Mar 2016 | 11:13 AM ET



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 BRIC – warned that the global economic cost of it is \$100 trillion.

In another string to his bow, the renowned British politician on Thursday, becoming Comptroller of the Treasury for the newly re-elected 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. ”



# Current (2018) impact of infections by multidrug resistant pathogens in Spain

REGISTRO HOSPITALARIO DE PACIENTES AFECTADOS POR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)



## RESULTADOS

Han participado 82 hospitales de 15 Comunidades Autónomas. El número de estancias hospitalarias en los centros participantes durante la semana del estudio fue de 233.172, lo que representa aproximadamente el 26% del total de estancias hospitalarias en España durante dicho período.

Se han registrado 903 pacientes con infección por BMR, distribuidos por todos los centros participantes excepto uno. Las infecciones producidas por bacilos Gram negativos han sido las más frecuentes y, entre ellas las causadas por *Escherichia coli* con el mecanismo de resistencia de producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (233 pacientes), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los antibióticos carbapenemes o multirresistente (103 pacientes), *Klebsiella pneumoniae* con BLEE (85 pacientes) y *K. pneumoniae* con resistencia a carbapenem (36 pacientes).

Los tres tipos de infección más común han sido las infecciones urinarias, las infecciones intraabdominales y las neumonías.

El número de pacientes con infección por BMR que han fallecido durante el primer mes de seguimiento ha sido 177 de 903 (19.6%).

## ESTIMACIONES

De mantenerse los datos del estudio a lo largo del año en los 82 hospitales participantes, el número de pacientes con infecciones por BMR durante 2018 será de 46.956, de ellos, 9.204 fallecerán en los 30 días que siguen al diagnóstico de la infección.

Al extrapolar estos datos, al resto de hospitales del país, el número de pacientes con infecciones por BMR durante 2018 en España será de 180.600 y el número de fallecidos de 35.400. Estas cifras representan que la mortalidad de los pacientes con infecciones por BMR en España es 30 veces superior a la de los accidentes de carretera, que fue de 1.200 fallecidos en 2017, según datos de la Dirección General de Tráfico<sup>8</sup>.

# WHO Priority pathogens list for R&D of new antibiotics

## Priority 1: CRITICAL<sup>#</sup>

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*\*, carbapenem-resistant, 3<sup>rd</sup> 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*, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant,  
fluoroquinolone-resistant

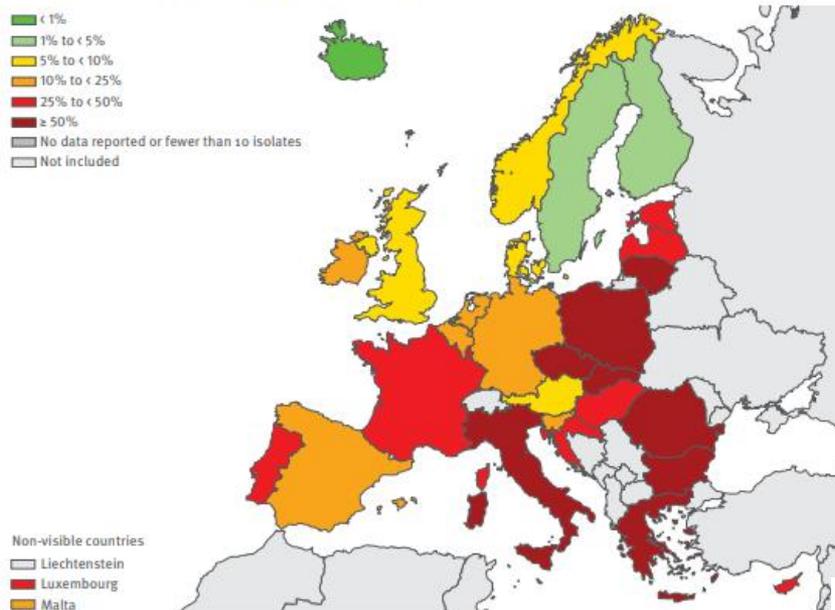
## Priority 3: MEDIUM

*Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible

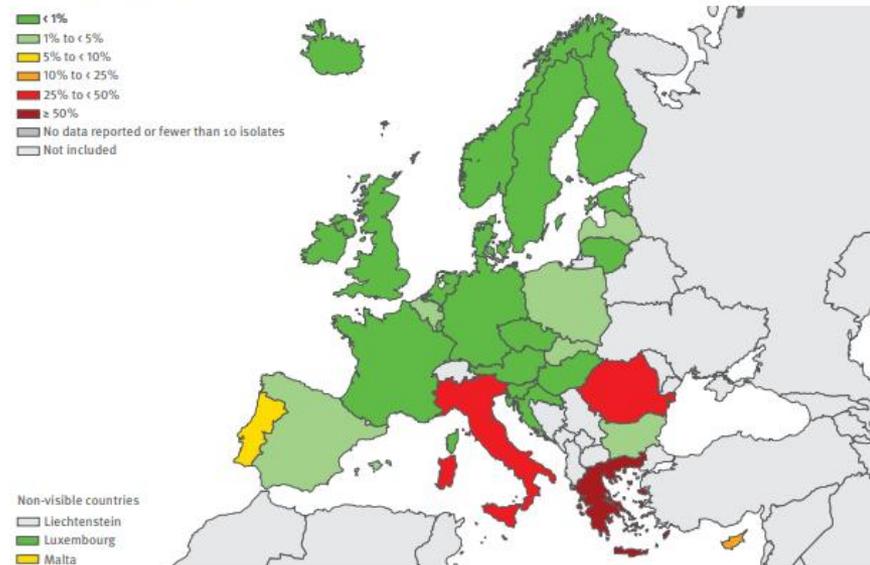
*Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant

*Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

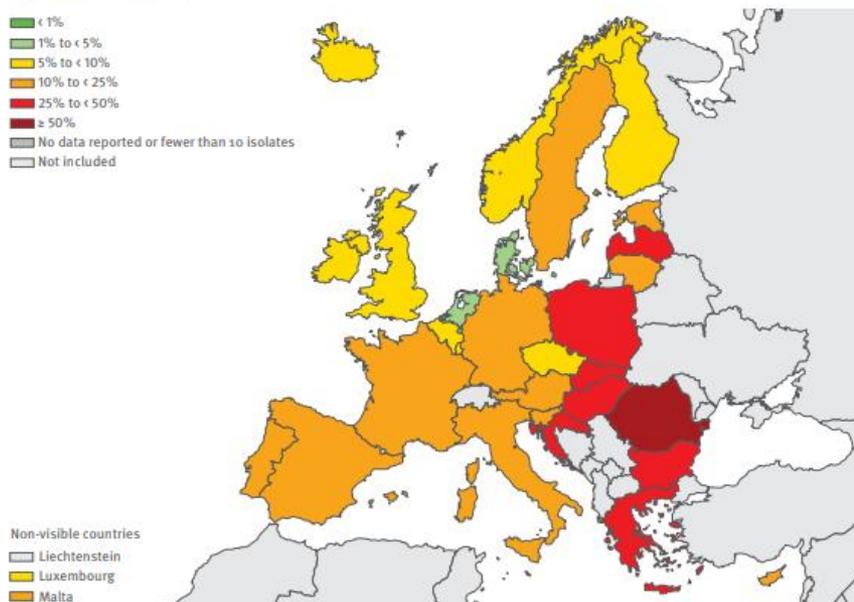
**Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2016**



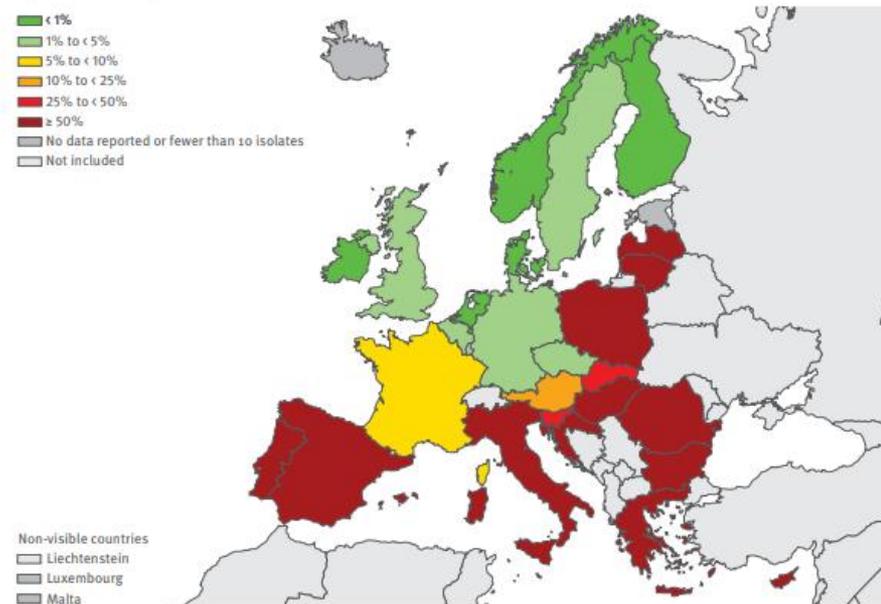
**Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016**



**Figure 3.17. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by EU/EEA countries, 2016**

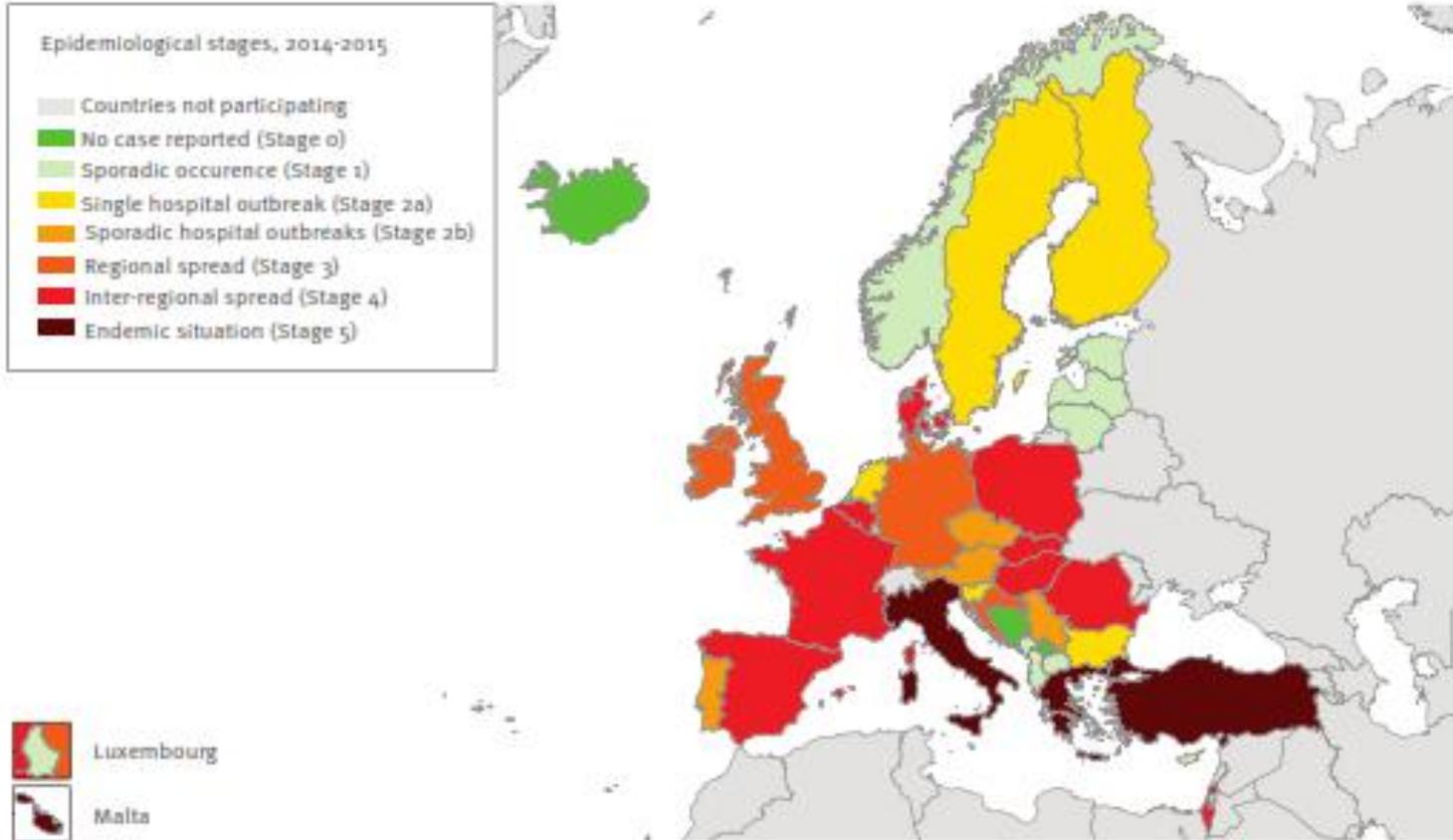


**Figure 3.22. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016**



**FIGURE 1**

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



## Objetivo general

Establecer una red nacional de laboratorios de apoyo (**Redlab**) para el diagnóstico de la resistencia a los antimicrobianos, con capacidad para abordar la caracterización molecular de los microorganismos responsables de los principales problemas de resistencia.

## Objetivos específicos:

- Obtener un diagnóstico microbiológico completo y de calidad en todos los casos de infección por los principales microorganismos resistentes, incluidos los recogidos en el Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS.
- Garantizar la transmisión de la información microbiológica para que se incluya en la notificación de casos a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
- Estandarizar los procedimientos de detección de mecanismos de resistencia
- Establecer los mecanismos de intercambio de información entre los laboratorios de la red según las prioridades que se establezcan.

# Organización de la red de laboratorios

La Red Nacional de laboratorios de apoyo para la vigilancia de las IRAS es el conjunto de los laboratorios que realizan el diagnóstico de microorganismos resistentes en las distintas CCAA y los laboratorios designados para ejercer funciones de referencia (Laboratorios de apoyo al Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS).

Esta Red se establecerá en tres niveles:

**Nivel 1** será el nivel básico con capacidad para detectar los microorganismos resistentes.

**Nivel 2** lo constituirán los laboratorios de apoyo con capacidad para realizar todos los requerimientos diagnósticos que figuran en los protocolos de vigilancia, incluida la caracterización molecular.

**Nivel 3** lo constituirá el Centro Nacional de Microbiología (CNM) que ejercerá funciones de referencia para los laboratorios de apoyo de nivel 2. Para determinados diagnósticos específicos, la red podrá designar otros laboratorios de nivel 3.

# Funciones de los laboratorios de cada nivel

## Laboratorios de nivel 1

El primer nivel de la Red incluirá **todos** los laboratorios de microbiología clínica del Sistema Nacional de Salud y los privados, con capacidad para detectar patógenos resistentes y mecanismos de resistencia básicos a vigilar.

Sus funciones concretas son:

- Detección de los microorganismos resistentes que se incluyan en las prioridades de vigilancia a nivel nacional
- Detección básica de microorganismos, con capacidad de caracterización de género y especie.
- Estudio de sensibilidad a antimicrobianos (antibiograma).
- Caracterización fenotípica de los principales microorganismos multirresistentes
- Detectar y alertar de posibles brotes.
- Comunicar los patógenos resistentes y mecanismos de resistencia detectados usando los métodos y herramientas establecidos.
- En su caso, remitir los microorganismos resistentes a los laboratorios de apoyo para su confirmación y/o caracterización molecular.

# Funciones de los laboratorios de cada nivel

## Laboratorios de nivel 2

El segundo nivel estará formado por los laboratorios de apoyo **designados por las CCAA**. Deberán tener las mismas capacidades que los laboratorios de nivel 1 y además deberán estar capacitados para las siguientes funciones:

- Estudio de sensibilidad a antimicrobianos aportando la CMI por método de referencia
- Dar respuesta a todos los requerimientos contemplados en los protocolos de vigilancia de las IRAS, incluyendo la caracterización genotípica de las bacterias productoras de carbapenemasas.
- Recibir y analizar las muestras procedentes de los laboratorios de nivel 1 que le correspondan según se establezca en cada Comunidad.
- Implementar los métodos diagnósticos necesarios para dar respuesta ante los nuevos problemas asociados a los patógenos resistentes que puedan surgir (ej. mecanismos de resistencia emergentes o a nuevos antibióticos) de una forma ágil y dinámica.
- Caracterización genotípica de brotes estableciendo relaciones de clonalidad entre los patógenos implicados, siempre que tenga sentido en el contexto epidemiológico.

# Funciones de los laboratorios de cada nivel

## Laboratorios de nivel 3

El tercer nivel estará formado por el Centro Nacional de Microbiología y los laboratorios designados por la Red para diagnósticos específicos. Deberán tener las mismas capacidades que los laboratorios de nivel 2 y además tendrán las siguientes funciones:

- Dar asesoría y soporte a los laboratorios de nivel 2
- Actuar como laboratorio de apoyo a aquellas CCAA que lo requieran
- Colaborar en la caracterización genotípica de los brotes cuando así se requiera
- Coordinar/dirigir el Comité coordinador de la red
- Llevar a cabo los controles de calidad que se consideren necesarios.

## Requisitos y características básicas de los laboratorios de apoyo (nivel 2)

- Disponer de infraestructura, capacidad técnica y protocolos normalizados de trabajo para el estudio, de una manera ágil, de los patógenos resistentes y mecanismos de resistencia a los antimicrobianos cuya vigilancia se haya priorizado.
- Trabajar según protocolos comunes de actuación que permitan la comparabilidad de los resultados obtenidos. Estos protocolos serán revisados periódicamente por el Comité Coordinador de la red.
- Intercambiar de forma ágil y recíproca de la información en red con los diferentes agentes implicados en el control de la diseminación de la resistencia
- Tener disponibilidad y capacidad de asesoría científica y orientación en aspectos microbiológicos a los sistemas de salud, a la salud pública y a la investigación colaborativa tanto a nivel nacional como internacional.

*“Core functions of microbiology reference laboratories for communicable diseases- technical report, 2010” del ECDC.*

# Criterios para la evaluación de la capacidad técnica de los laboratorios de apoyo

- Certificación/acreditación por AENOR u otras entidades (agencias de calidad de las CCAA) de las técnicas necesarias para la caracterización molecular de mecanismos o clones circulantes.
- Trayectoria científico-técnica del laboratorio. Esto se puede reflejar en la participación en proyectos de investigación sobre problemas de resistencia a los antimicrobianos financiados por organismos públicos y la publicación en revistas internacionales sometidas a revisión por pares sobre temas de resistencia relacionados con el marcador del que vaya a ejercer como laboratorio de apoyo.
- Participación en programas de intercomparación y de calidad (SEIMC, NEQAS, EARSS, Auditorías externas del ECDC).
- Realización de informes técnicos para la comisión de infecciones/equipos PROA.

## Comunicación e intercambio de información

Se desarrollará una plataforma Web coordinada por el CNM para facilitar la comunicación e intercambio de información entre los profesionales de los laboratorios de apoyo, que incluirá la siguiente información:

- Listado de servicios y pruebas para diagnóstico de los microorganismos resistentes realizadas por cada laboratorio de apoyo.
- Listado de contactos de los laboratorios.
- Listado de enlaces a guías técnicas de diagnóstico, noticias, recomendaciones, etc
- Foro de discusión de temas relevantes relacionados con el diagnóstico de los microorganismos resistentes.
- Información microbiológica relevante de caracterización de las resistencias según se acuerde en la Red.

## Comité coordinador

La gestión de la Red se realizará mediante un Comité coordinador dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) y del ISCIII que estará constituido por los siguientes miembros:

- Dos representantes del CNM, que actuarán como coordinador y secretario del Comité
- Un representante del Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
- Un representante del PRAN
- Un representante del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES)
- Representantes de cinco laboratorios de apoyo de la Red (de forma rotatoria cada 2 o 3 años)

El Comité coordinador se reunirá al menos dos veces al año, y siempre que desde la coordinación se estime necesario.

# Funciones del comité coordinador

- Identificación de las necesidades y de las áreas de mejora para garantizar un diagnóstico de calidad.
- Elaborar y tener actualizado un catálogo con la información sobre los laboratorios que forman parte de la Red y los recursos disponibles en dichos laboratorios.
- Designar los laboratorios de nivel 3
- Diseñar los objetivos y los indicadores de evaluación con carácter anual.
- Evaluar anualmente las actividades realizadas por la RED.
- Elaborar y difundir de un informe anual.
- Desarrollar y mantener actualizada una plataforma de comunicación.
- Detectar y elaborar una relación de las necesidades de formación.

# Redlab CAIB

**Nivel 1** Todos los hospitales (públicos y privados?) CAIB

**Nivel 2** Servicio de Microbiología HUSE

**Nivel 3** ? (Propuesta referencia *Pseudomonas aeruginosa* HSUE)

# Redlab CAIB

## Necesidades y tareas pendientes Nivel 1

- Mejorar e integrar los sistemas de información de las resistencias a nivel CAIB y nacional
- Sistema de alertas de patógenos multirresistentes CAIB
- Estandarización de antibiogramas CAIB (ejm unificar puntos de corte y antibióticos evaluados e informados)
- Estandarización detección fenotípica presuntiva de mecanismos de resistencia de particular relevancia (ejm carbapenemasas)
- Circuitos de notificación de casos red nacional vigilancia IRAS
- Optimizar los circuitos de interacción con laboratorio de nivel 2
- Creación de grupo de trabajo resistencias laboratorios microbiología CAIB

# Redlab CAIB

## Servicio de Microbiología HUSE (laboratorio de apoyo, Nivel 2)

- Técnicas fenotípicas y moleculares (PCR+ Secuenciación) para la detección de los principales mecanismos de resistencia
- Técnicas de tipado molecular para la detección de brotes y caracterización de clones epidémicos
  - Técnicas basadas en la PCR (REP/RAPD/ERIC)
  - Electroforesis en campo pulsante
  - Secuenciación de múltiples locus (MLST)
- Ligado al grupo de investigación Resistencia antibiótica del IdISBa, secuenciación de genomas completos (trazabilidad clonal, resistoma, viruloma), de momento para *P. aeruginosa*

# Redlab CAIB

Servicio de Microbiología HUSE (laboratorio de apoyo, Nivel 2)

## Actividades prioritarias

- Enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas
- *Acinetobacter baumannii* MDR
- *Pseudomonas aeruginosa* MDR
- Resistencia a nuevos  $\beta$ -lactámicos (ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam)
- Resistencia (plasmídica) a colistina
- MRSA (también otros estafilococos) resistentes a oxazolidinonas (linezolid)
- Brotes por cualquier patógeno MDR

# Redlab CAIB

## Servicio de Microbiología HUSE (laboratorio de apoyo, Nivel 2)

### Actividades prioritarias

 Servicio de Microbiología	Análisis molecular de las cepas de <i>Klebsiella oxytoca</i> productoras de BLEE detectadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Son Espases en 2015	Código: DL-IN-017 Versión: 1 Fecha: 14-01-16 Página: 1 de 6
 Servicio de Microbiología	Análisis molecular de cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) procedentes de muestras ambientales del Hospital Son Llàtzer	Código: DL-IN-017 Versión: 1 Fecha: 14-01-16 Página: 1 de 6
 Servicio de Microbiología	Primer análisis molecular de las cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de carbapenemasa de las Islas Baleares	Código: DL-IN-015 Versión: 1 Fecha: 13-10-15 Página: 1 de 6
 Servicio de Microbiología	Análisis molecular de las cepas de <i>Enterobacter cloacae</i> productoras de carbapenemasa de las Islas Baleares	Código: DL-IN-031 Versión: 1 Fecha: 30-05-18 Página: 1 de 7

# Redlab CAIB

Servicio de Microbiología HUSE (laboratorio de apoyo, Nivel 2)

Actividades prioritarias

 Servicio de Microbiología	Análisis molecular de los aislados clínicos de <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente de las Islas Baleares	Código:	DL-IN-016
		Versión:	1
Fecha:		09-12-15	
Página:		1 de 8	

 Servicio de Microbiología	<b>Análisis molecular de los aislados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> multirresistente del Hospital Can Misses de 2017</b>	Código:	DL-IN-027
		Versión:	1
Fecha:		11-10-17	
Página:		1 de 7	

 Servicio de Microbiología	Análisis molecular de los aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente del Hospital Universitario Son Espases durante los años 2013 a 2017	Código:	DL-IN-030
		Versión:	1
Fecha:		11-05-18	
Página:		1 de 8	

# Redlab CAIB

## Servicio de Microbiología HUSE (laboratorio de apoyo, Nivel 2) Necesidades y tareas pendientes

- Designación oficial CAIB como laboratorio de apoyo/Nivel 2
- Certificación de técnicas determinadas (en proceso)
- Consolidación recursos humanos y materiales (presupuesto imputado al Servicio de Microbiología o independiente?)
- Creación de un grupo de trabajo con servicios de microbiología de hospitales CAIB, primaria, epidemiología/preventiva, salud pública
- Optimización de los circuitos de interacción con los servicios/laboratorios de microbiología , medicina preventiva y sistemas de alertas de hospitales CAIB
- Integración en los sistemas de información de la Redlab y coordinación a nivel nacional a través del CNM