

Epidemiología de las bacterias multirresistentes de las Islas Baleares



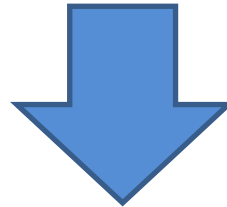
Xavier Mulet
Laboratorio de Epidemiología Molecular
Microbiología HUSE

Principales amenazas en Resistencia Antibiótica

- *Enterobacteriaceae*
 - Resistencia a Cefalosporinas (BLEE)
 - Resistencia a Carbapenems
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (MRSA)
- *Staphylococcus epidermidis* Resistente a Linezolid

Monitorización de la multirresistencia

- Laboratorio de Identificación y Antibiógramas
 - Estudio de la sensibilidad antibiótica
 - Detección **fenotípica** de los mecanismos de resistencia



- Laboratorio de Epidemiología Molecular (Enero 2015)
 - Detección y caracterización **genotípica** de los mecanismos de resistencia
 - Estudio de la relación clonal de los aislados MDR con el fin de tomar medidas para el control de la infección hospitalaria (Electroforesis en Campo Pulsante, MLST...)

Electroforesis en campo pulsante (PFGE)

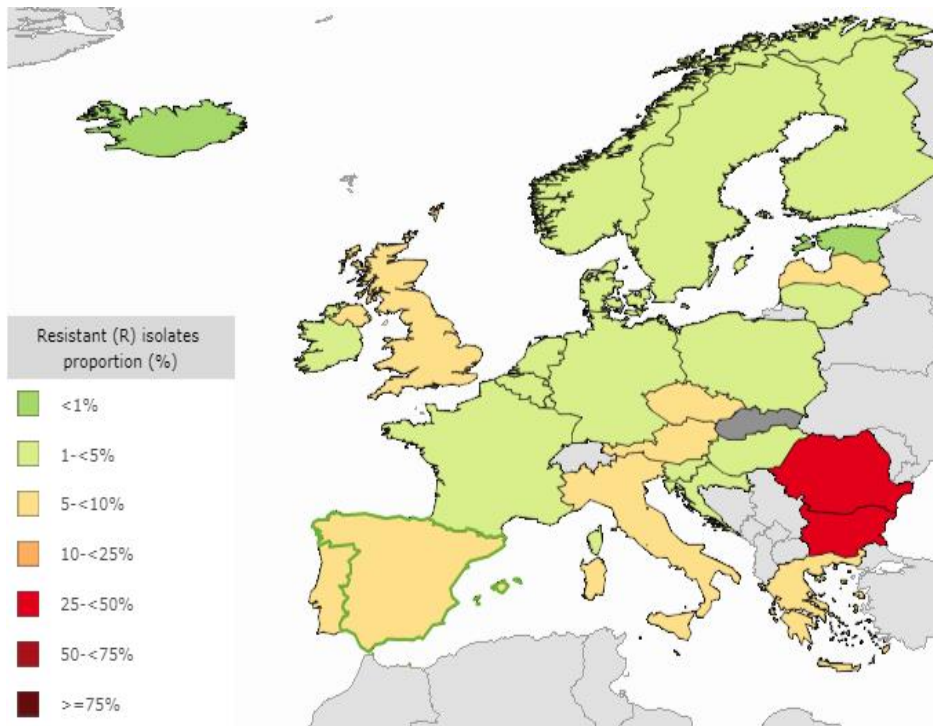




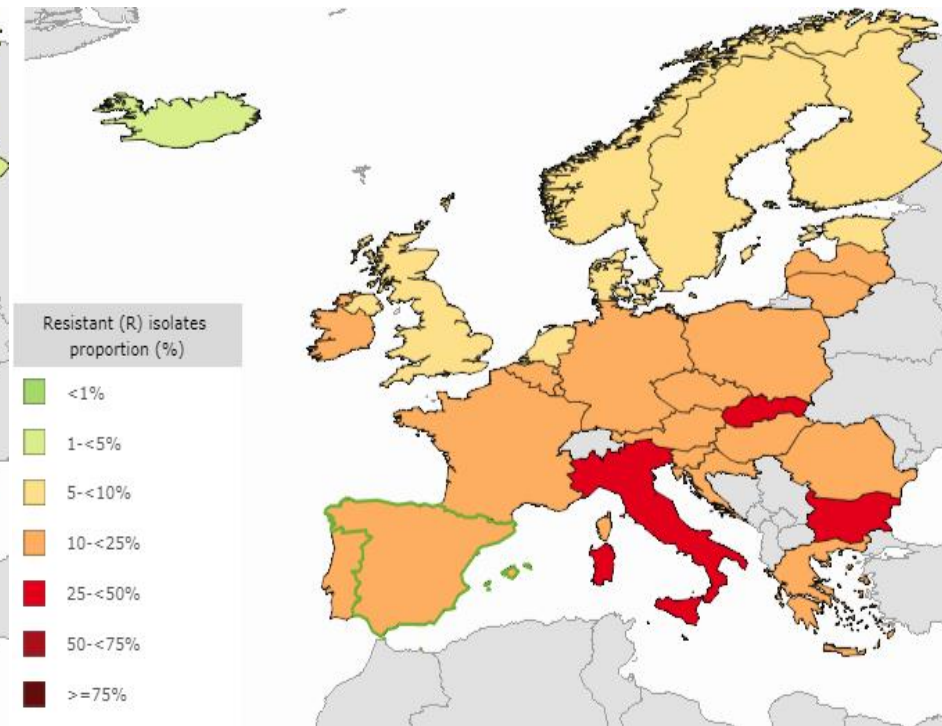
Enterobacteriaceae

E. coli: R cefalosporinas 3ª

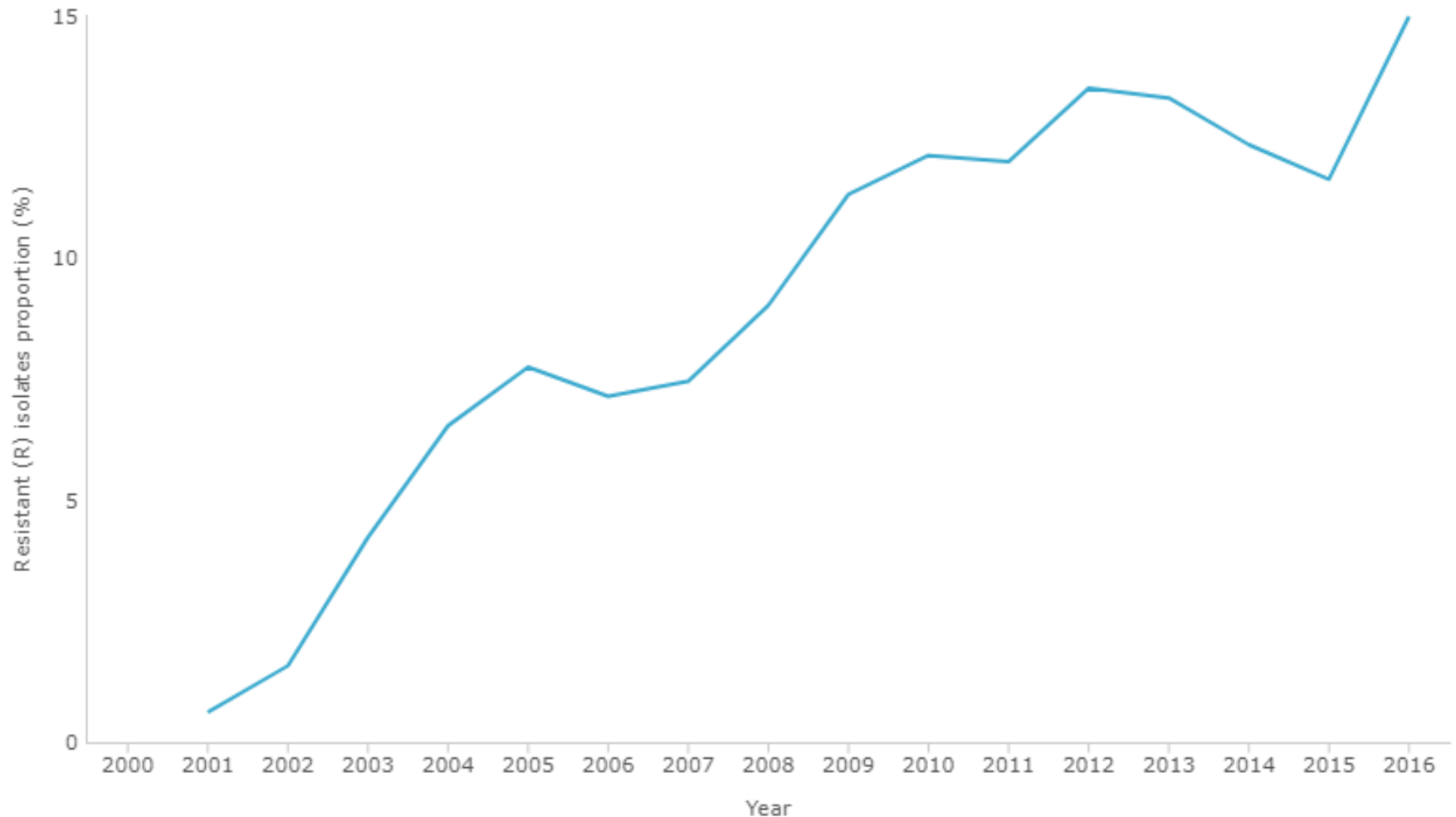
2006



2016



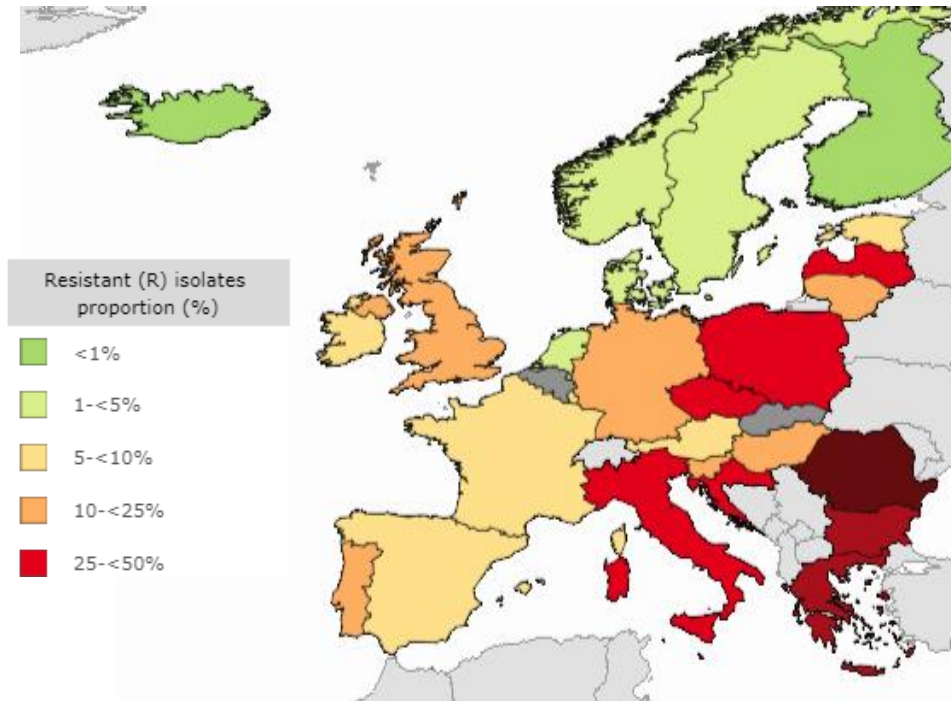
E. coli: Resistencia a cefalosporinas 3ª en España



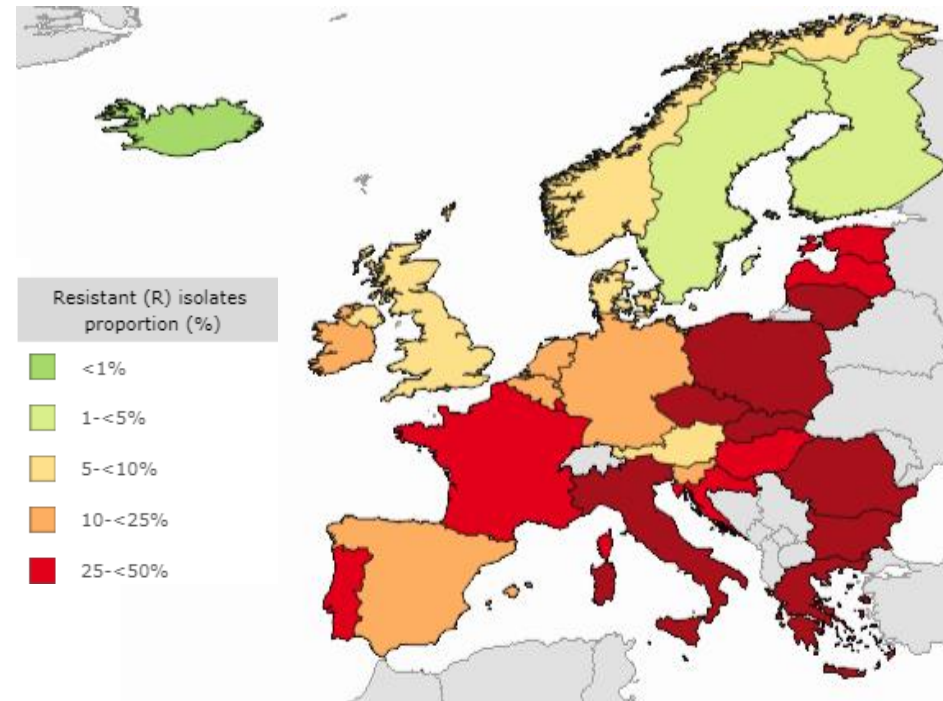
Fuente: EARS-Net

K. pneumoniae: R cefalosporinas 3ª

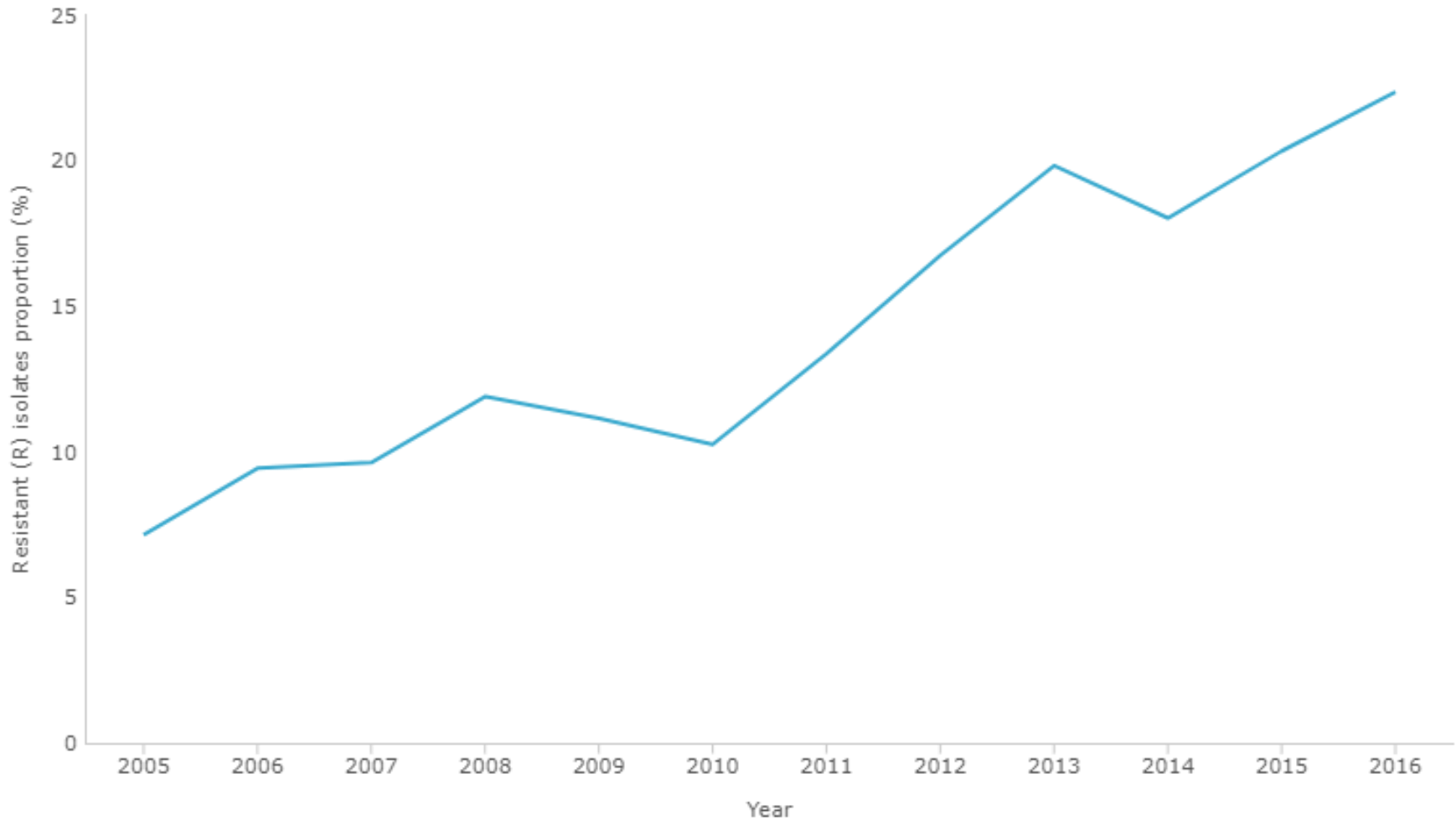
2006



2016



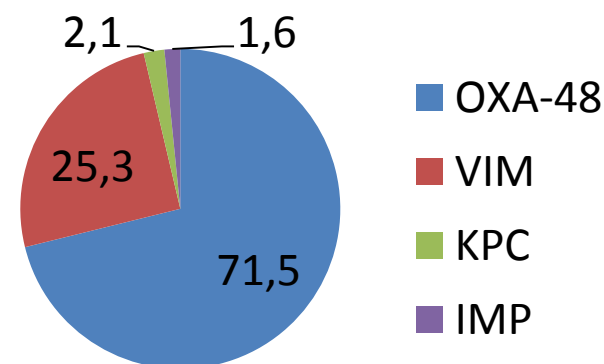
K. pneumoniae: Resistencia a cefalosporinas 3ª en España



Fuente: EARS-Net

Prevalencia carbapenemasas

- 83 hospitales españoles. Febrero a Mayo 2013
- 702 aislados enterobacterias no sensibles a carbapenems
- 379 (54%) productores de carbapenemasas

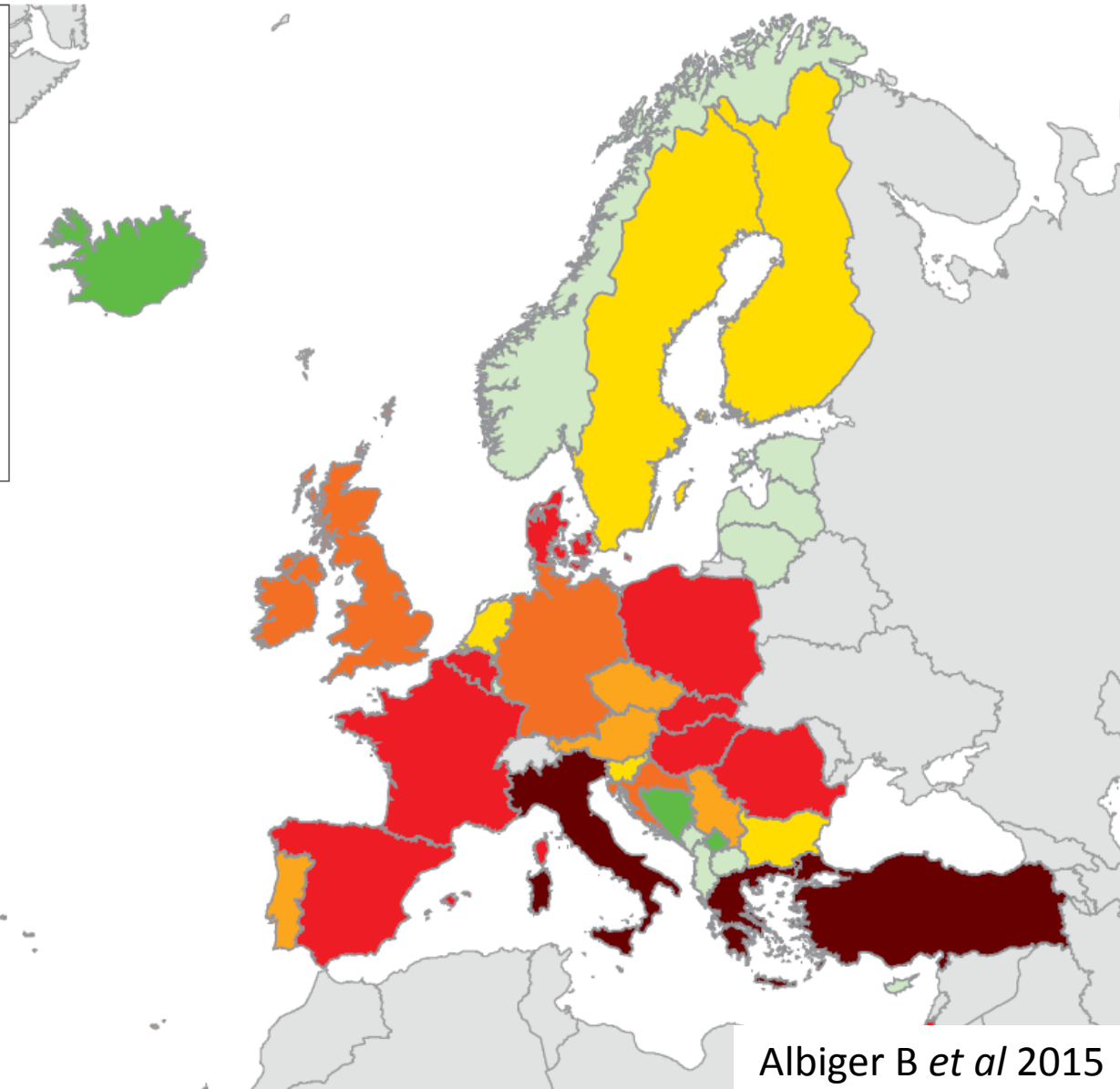


	CBP +	OXA-48	VIM	KPC	IMP
<i>K. pneumoniae</i> (374)	282 (74,4%)	86,7%	44,8%	37,5%	16,7%
<i>E. cloacae</i> (111)	39 (10,3%)	1,8%	30,2%	12,5%	66,6%
<i>E. coli</i> (97)	32 (8,4%)	9,2%	7,3%	0%	0%
<i>K. oxytoca</i> (16)	11 (2,9%)	0,4%	10,4%	25%	0%
<i>C. freundii</i> (14)	7 (1,8%)	0,7%	3,1%	25%	0%
<i>S. marcescens</i> (13)	4 (1,1%)	1,1%	1%	0%	0%
<i>E. aerogenes</i> (34)	2 (0,5%)	0%	2,1%	0%	0%
TOTAL (702)	379 (100%)	271 (100%)	96 (100%)	8 (100%)	6 (100%)

Prevalencia carbapenemas

Epidemiological stages, 2014-2015

- Countries not participating
- No case reported (Stage 0)
- Sporadic occurrence (Stage 1)
- Single hospital outbreak (Stage 2a)
- Sporadic hospital outbreaks (Stage 2b)
- Regional spread (Stage 3)
- Inter-regional spread (Stage 4)
- Endemic situation (Stage 5)

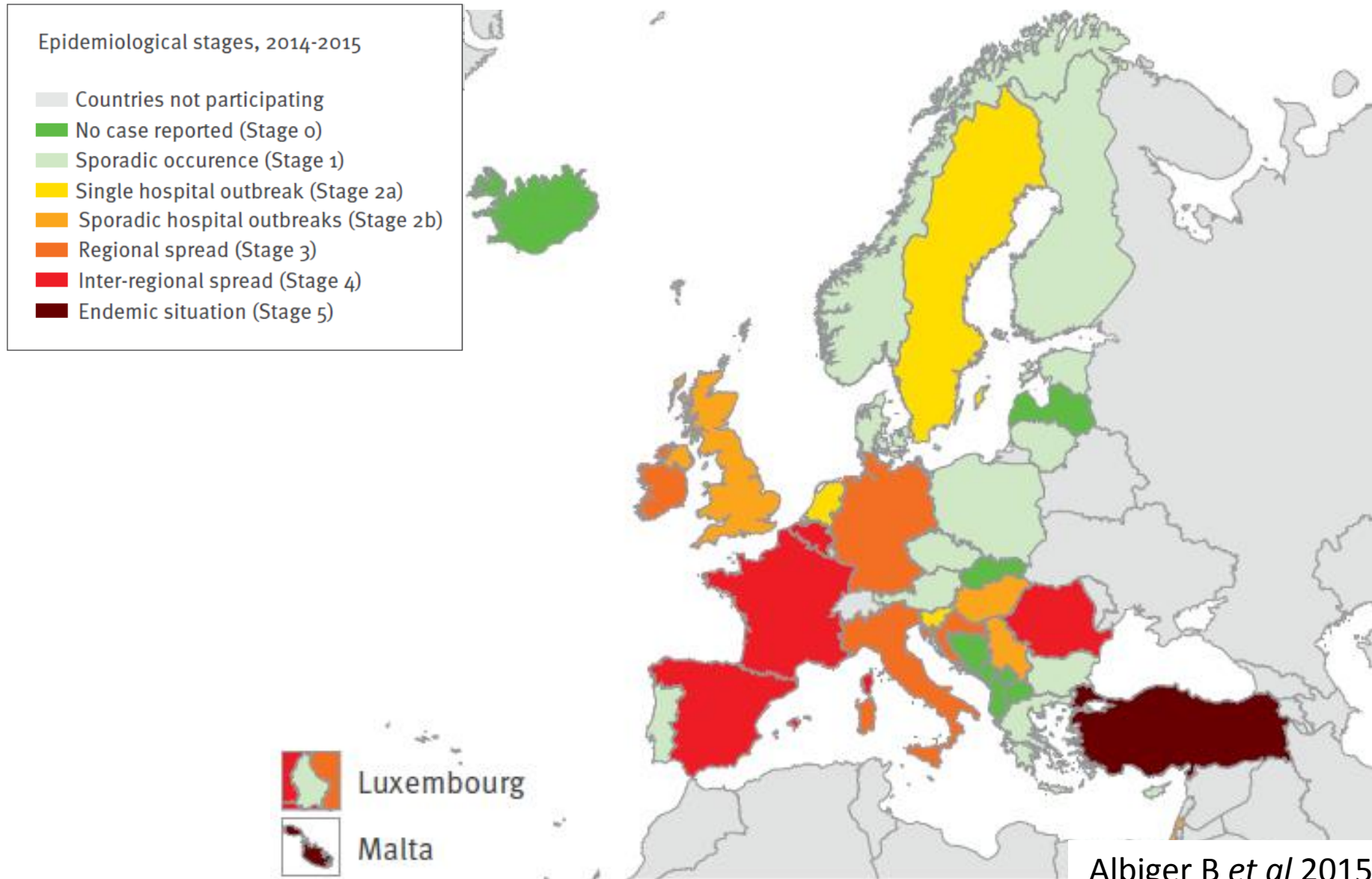


Luxembourg

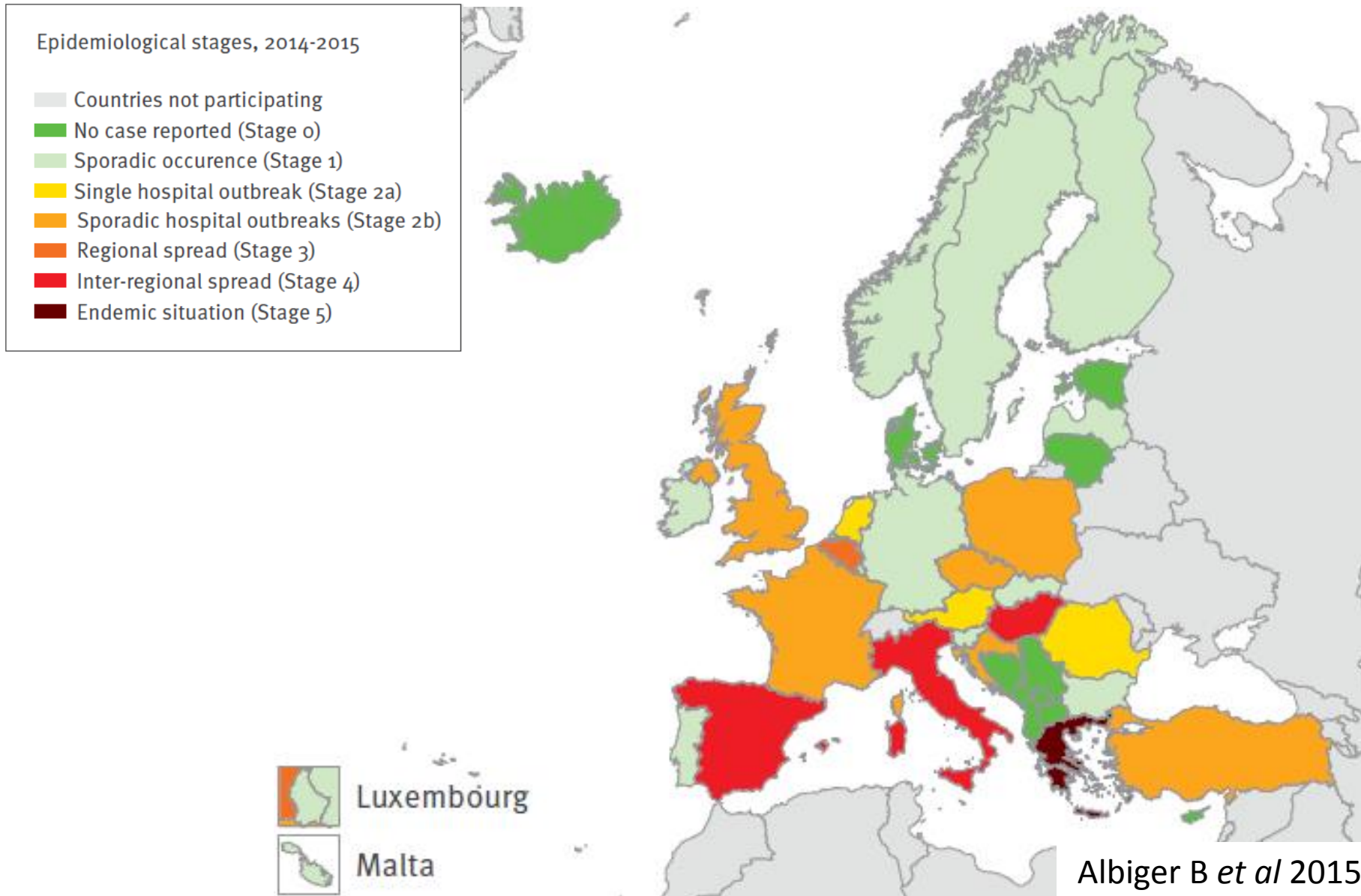
Malta

Albiger B *et al* 2015

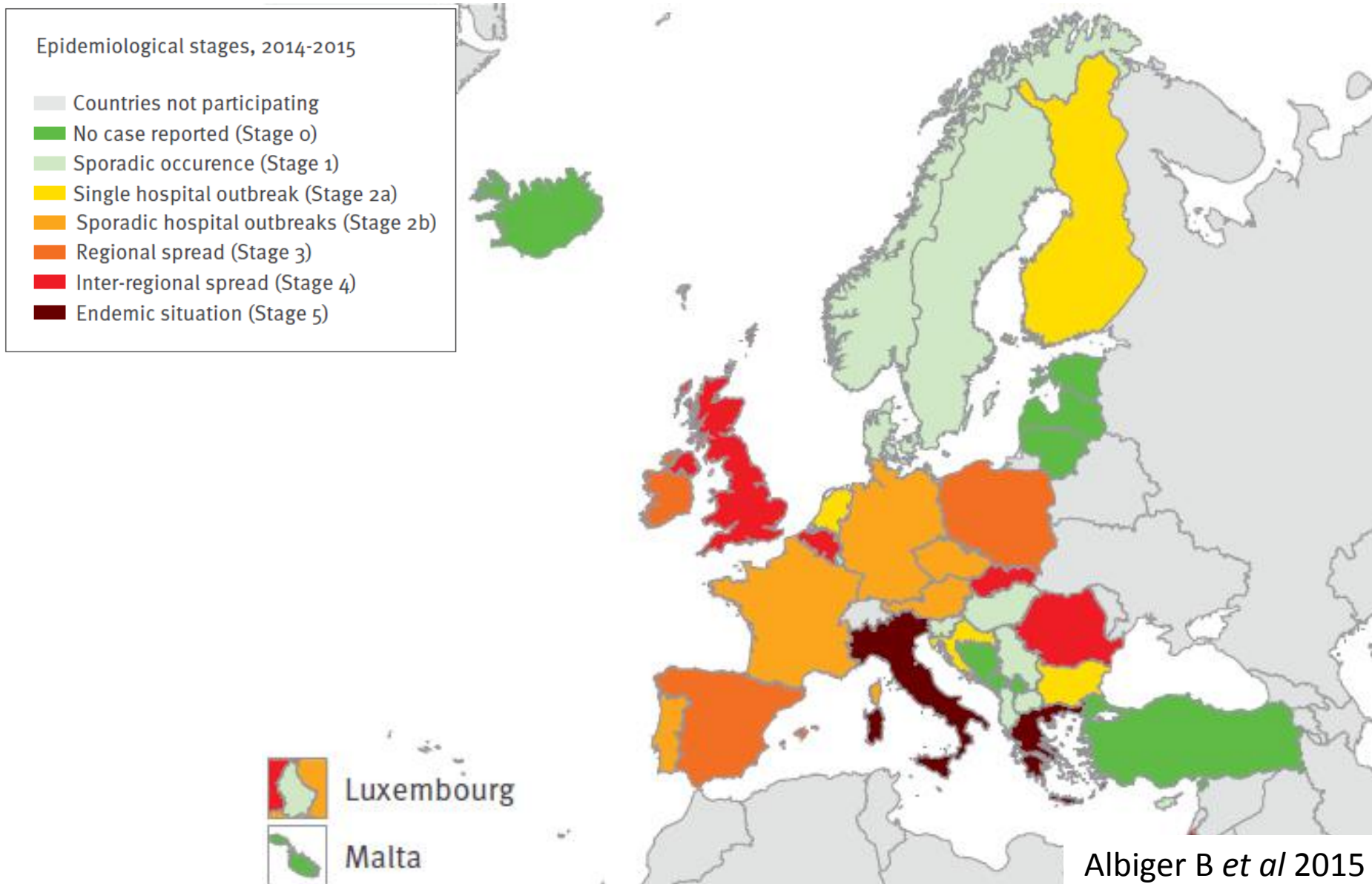
Prevalencia OXA-48



Prevalencia VIM



Prevalencia KPC



E. coli (HUSE)

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015 (n=1.086)	2016 (n=1.077)	2017 (n=1.165)
Ampicilina	34,6	38,3	37
Amoxicilina-clavulanato	81,5	82,9	82
Cefotaxima	87,3	87,2	87
Ertapenem	99,8	99,8	100
Imipenem	99,7	99,7	100
Gentamicina	85,9	86,7	87
Tobramicina	85,0	87,5	87
Amikacina	95,0	96,4	96
Ciprofloxacino	54,6	58,5	58
Cotrimoxazol	64,7	68,2	69
Fosfomicina	--	98,6	99

- 15% BLEE+
- No diferencias significativas con los aislados de UCI
- Primer caso de *E. coli* productor de carbapenemasa OXA-48 y Mcr-1 en la UCI (importado)

K. pneumoniae (HUSE)

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015 (n=387)	2016 (n=394)	2017 (n=453)
Ampicilina	0,0	0.0	0
Amoxicilina-clavulanato	79,6	73,9	71
Cefotaxima	79,2	74,7	70
Ertapenem	94,5	96,2	94
Meropenem	96,2	94,9	91
Gentamicina	87,8	89,5	86
Tobramicina	77,7	72,0	67
Amikacina	93,3	92,6	89
Ciprofloxacino	74,11	75,3	70
Cotrimoxazol	76,1	69,1	65

- 25-35% BLEE+
- 5-10% productoras de carbapenemasas tipo VIM
- No diferencias significativas con los aislados de UCI
- Primeros casos de OXA-48, que se está diseminando por todo el territorio nacional con un patrón explosivo

K. pneumoniae BLEE

- HSL:
 - 2012:
 - *KPNE-HSL-1CTX-M-15* (**ST392**): 12 pacientes
 - 2015:
 - *KPNE-HSL-1 CTX-M-15* (**ST392**): 14 pacientes
 - *KPNE-HSL-2 CTX-M-15*: 36 pacientes + muestra ambiental
- HUSE:
 - 2015 UCIN: *KOXY1-CTX-M-15* (8 casos)
 - 2016 UCIN: *KPNE2-CTX-M-15* **ST876**, complejo clonal ST12. 17 casos , 2 muestras ambientales
- Hospital Manacor:
 - 2016
 - *KPNE-HSL-1CTX-M-15* (**ST392**): 26 pacientes; 11 muestras ambientales
 - *KPNE-HSL-2CTX-M-15*: 2 pacientes

Carbapenemasas en K. pneumoniae

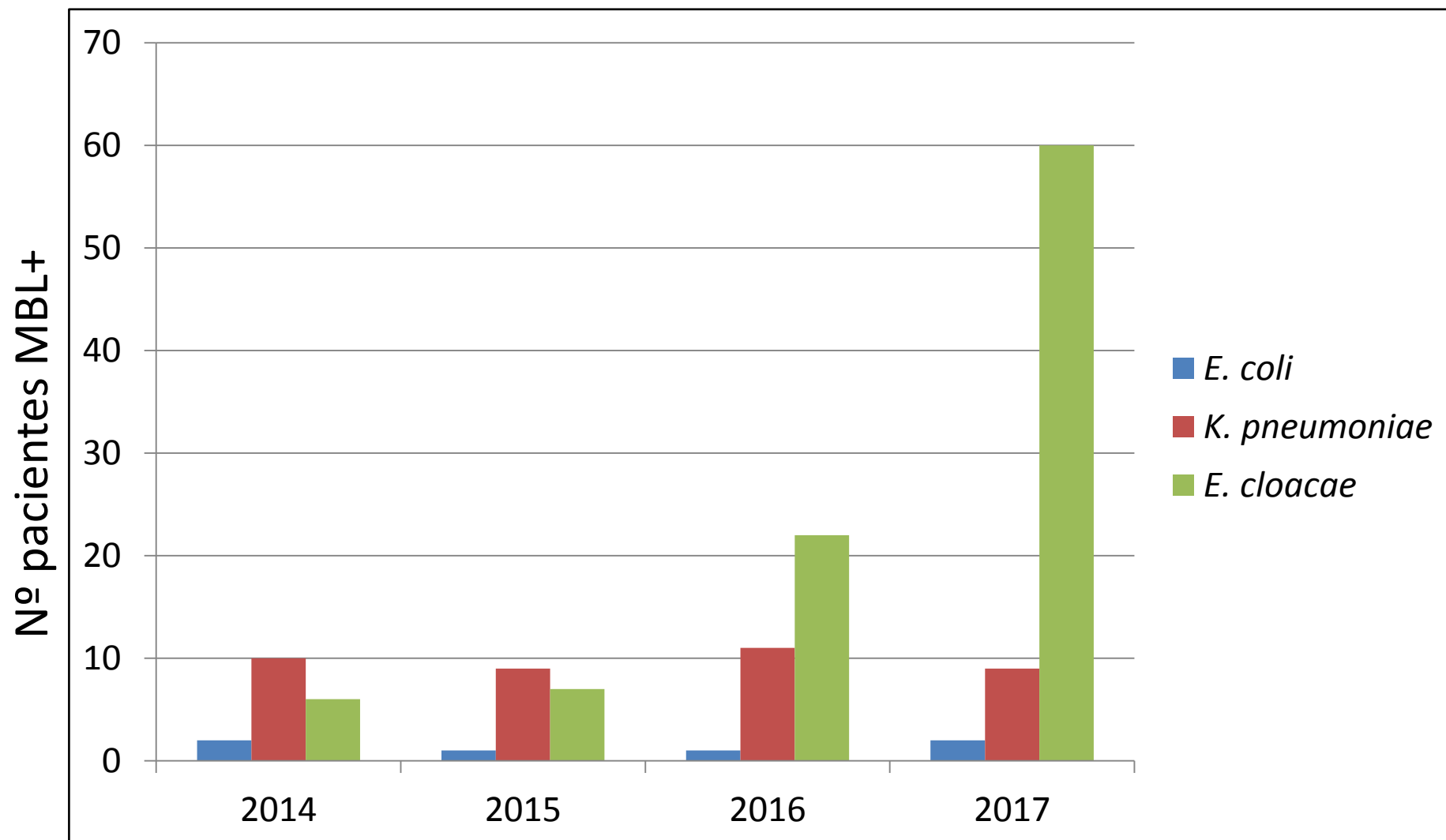
- HUSE:
 - 2015: KPNE-HUSE-1 (VIM-1)
- HSLL:
 - 2014: KPNE-HSL-3 (OXA-48)
- H. Can Misses:
 - 2015: KPNE-HUSE-1 (VIM-1)
 - 2015: KPNE-HCM-1 (VIM-1)

E. cloacae (HUSE)

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015 (n=217)	2016 (n=209)	2017 (n=237)
Ampicilina	0,0	0,0	0
Amoxicilina-clavulanato	0,0	0,0	0
Cefotaxima	70,0	75,9	68
Ertapenem	85,3	87,5	82
Imipenem	95,8	94,5	93
Meropenem	95,0	94,6	92
Gentamicina	90,9	92,8	91
Tobramicina	89,3	92,8	90
Amikacina	98,2	97,2	96
Ciprofloxacino	86,6	88,7	86
Cotrimoxazol	88,2	86,8	85

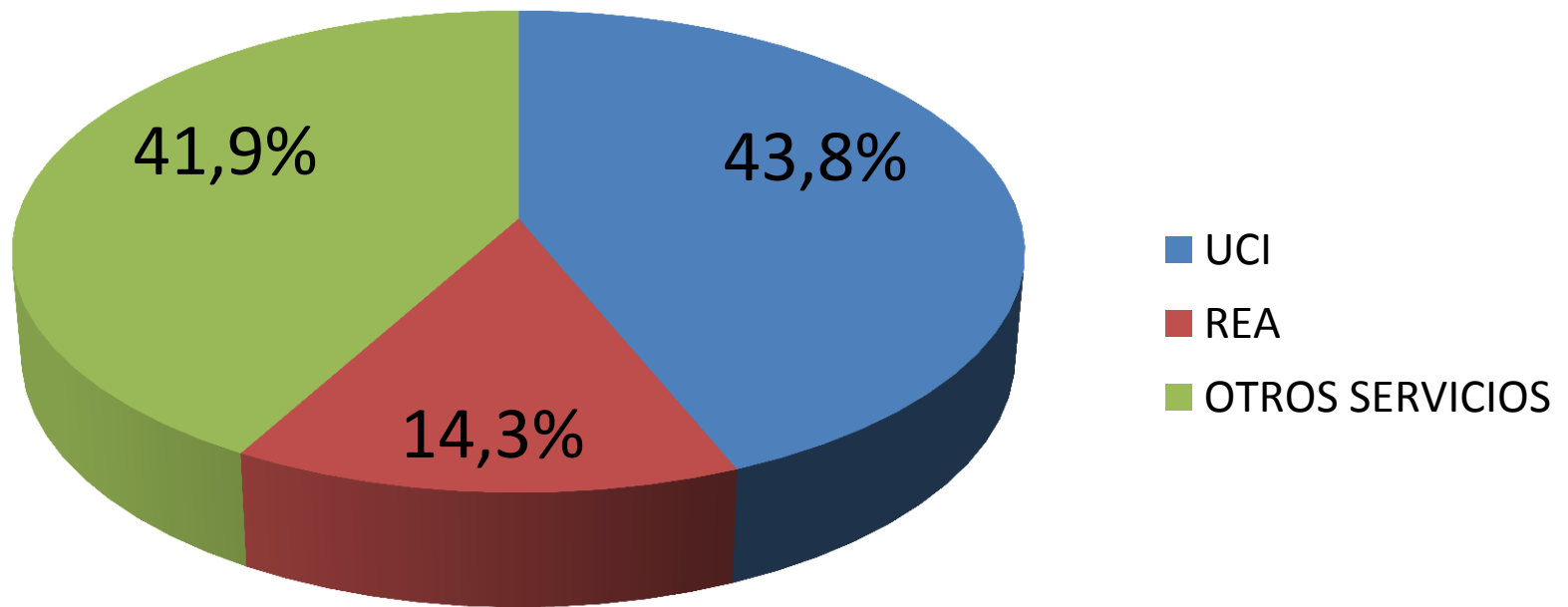
- 10-15% sensibilidad disminuída a carbapenems por hiperexpresión de AmpC
- Aumento alarmante de aislados productores de MBL a partir de 2016

Metalobetalactamasas (HUSE)



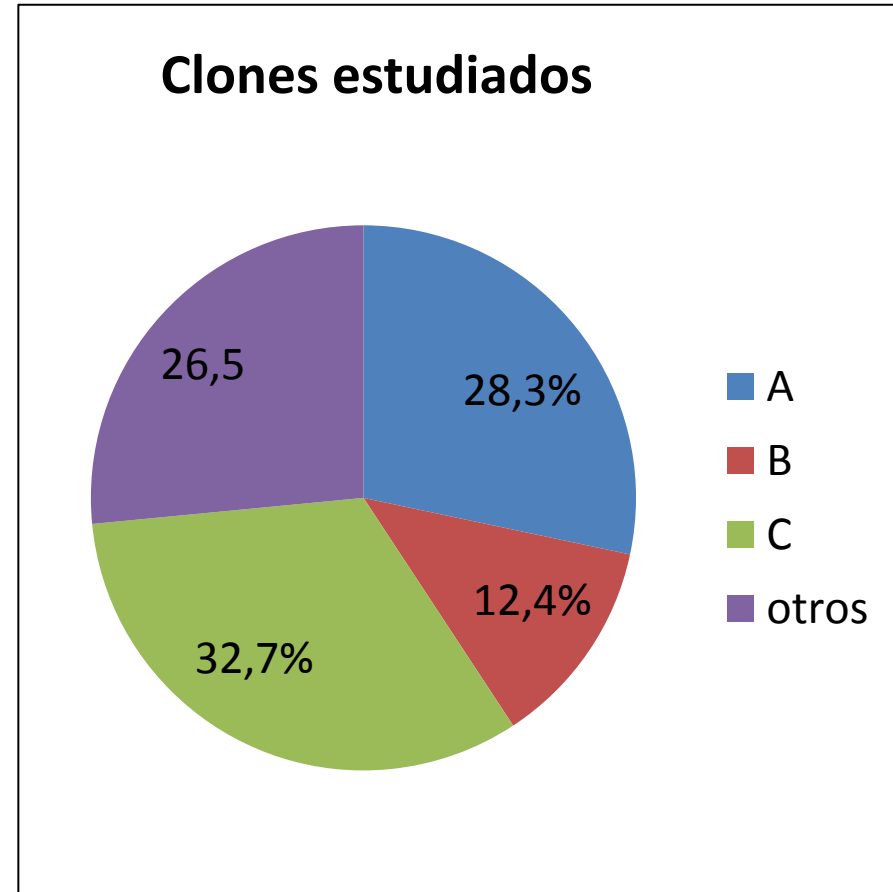
E. cloacae MBL HUSE

- 105 aislados estudiados en HUSE



E. cloacae MBL

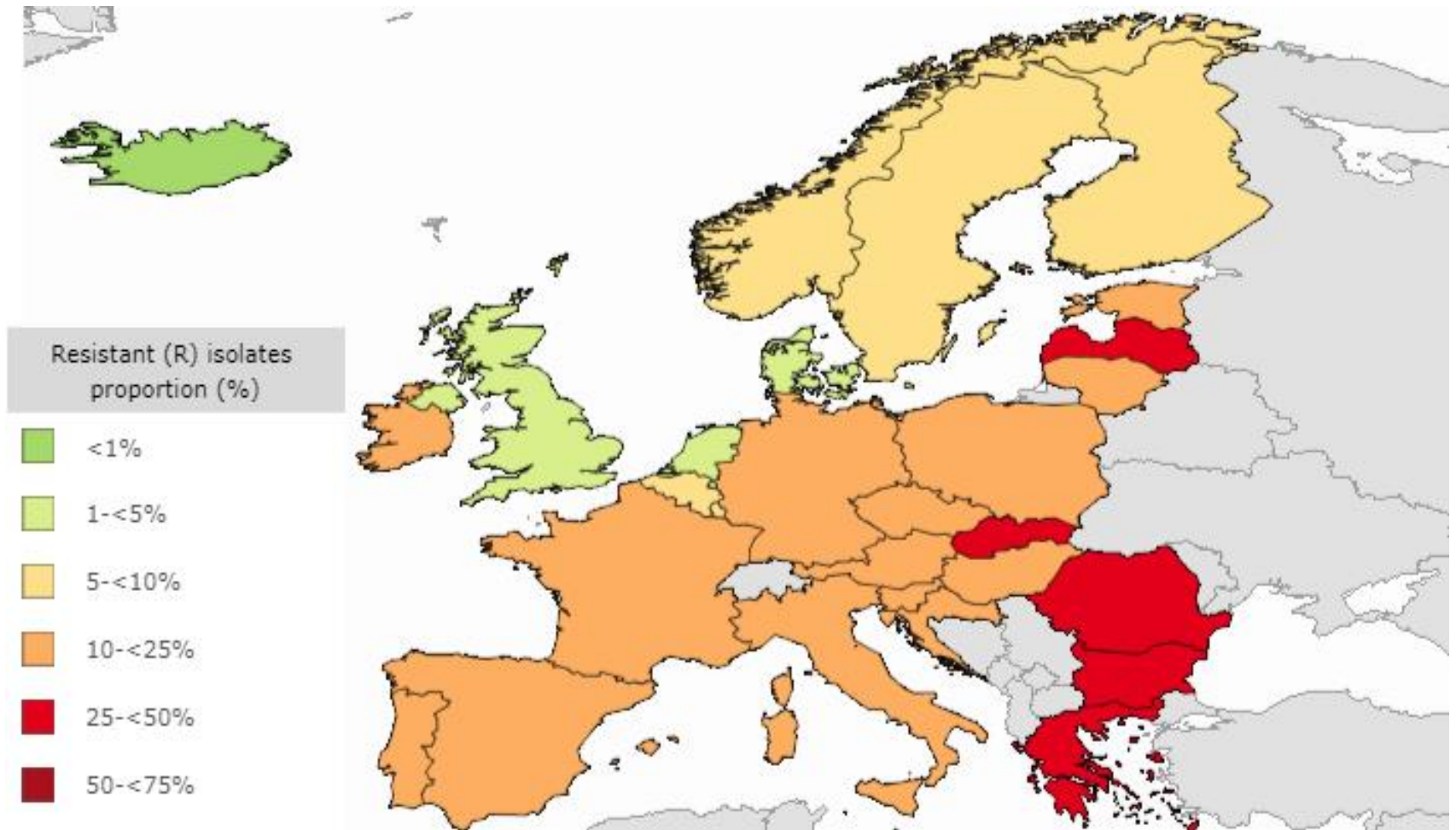
- 113 aislados estudiados en toda la comunidad autónoma desde 2013 a 2018.
 - Productores de VIM-1
 - Un alto porcentaje también es BLEE+ (CTX-M-9)
- 3 clones mayoritarios
 - **H. Can Misses:** A y B
 - **HUSE:** A, B, C y clones esporádicos
 - **HSLL:** A



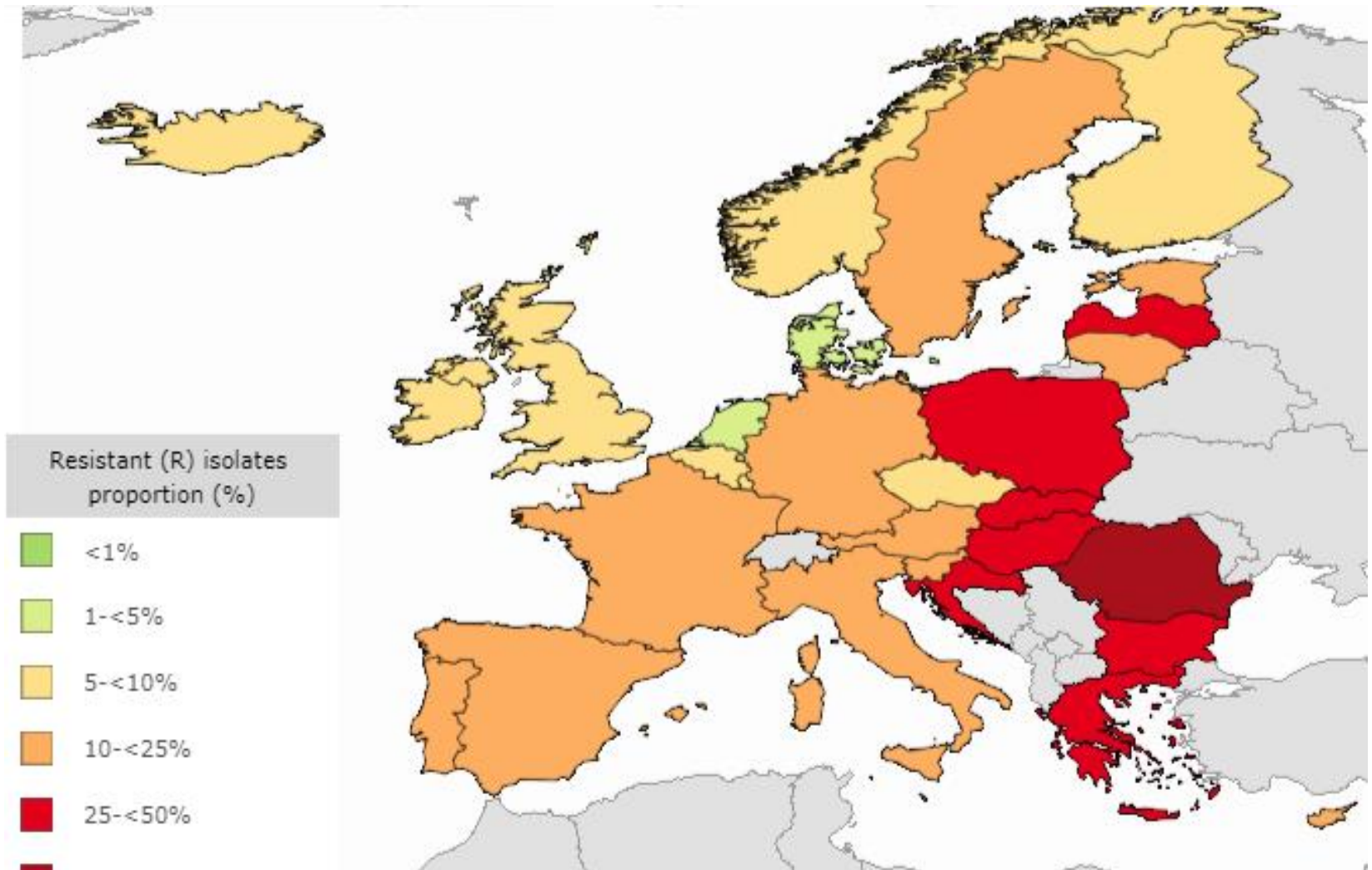


P. aeruginosa

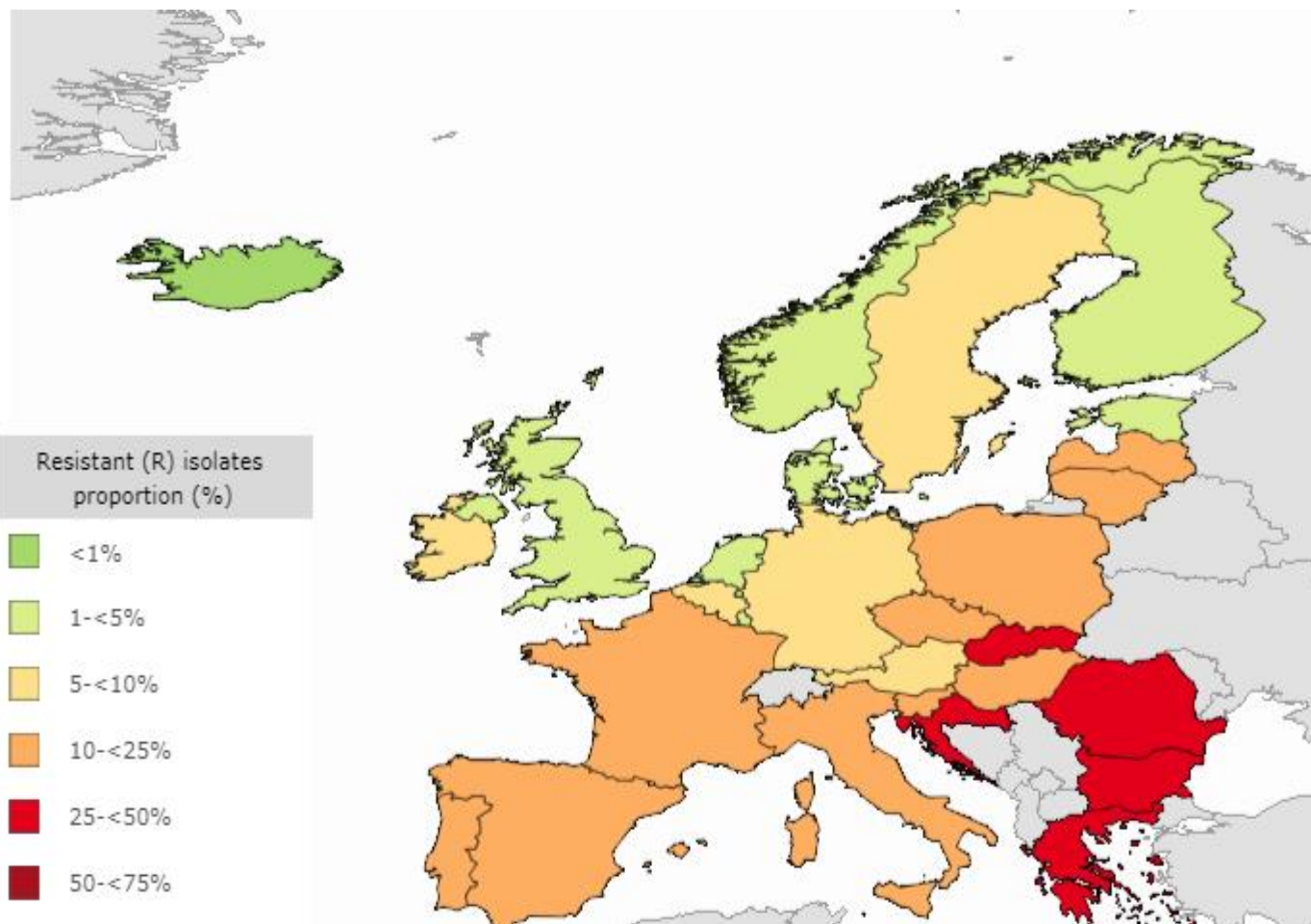
P. aeruginosa: CAZ R



P. aeruginosa: Carbapenems R



P. aeruginosa: Resistencia combinada



Al menos 3:

- PPTZ
- CIP
- CAZ
- Aminogl.
- IP/MER

P. aeruginosa (HUSE sin UCI)

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015 (n=610)	2016 (n=542)	2017 (n=697)
Ampicilina	0,0	0,0	0
Amoxicilina-clavulanato	0,0	0,0	0
Ceftazidima	79,6	81,8	75
Piperacilina-tazobactam	71,0	74,4	70
Imipenem	76,1	76,9	72
Meropenem	75,5	76,4	69
Tobramicina	75,0	77,5	73
Amikacina	74,0	74,1	66
Ciprofloxacino	63,6	65,2	61
Colistina	-	-	98

- Prevalencia 2016 multirresistencia fuera de UCI: 25,2%

P. aeruginosa (HUSE UCI)

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015 (n=178)	2016 (n=115)	2017 (n=215)
Ampicilina	0,0	0,0	0
Amoxicilina-clavulanato	0,0	0,0	0
Ceftazidima	53,3	56,9	59
Piperacilina-tazobactam	46,0	47,1	59
Imipenem	50,9	51,0	47
Meropenem	48,8	47,6	45
Tobramicina	56,7	53,9	62
Amikacina	81,0	70,6	68
Ciprofloxacino	43,3	44,1	55
Colistina	99,4	99,0	99

- Prevalencia 2016 multirresistencia en UCI : 46,4%
- >30% resistencia a antipseudomónicos, excepto colistina
- Alta prevalencia clon ST175, no productor de carbapenemasas

P. aeruginosa MDR HUSE

	2013	2014	2015	2016	2017
% Multirresistencia UCI	32,78%	44,80%	39,30%	44,60%	46,40%
% Multirresistencia fuera UCI	14,48%	26,00%	18,40%	23,90%	25,20%

	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Nº Aislados MDR tipificados	36	81	109	122	160	508
% ST175	33,3	45,7	59,6	42,6	35,0	43,7
% ST235	8,3	13,6	9,2	9,8	20,6	13,6
% ST179	13,9	9,9	10,1	19,7	9,4	12,4
% clones esporádicos	44,4	30,9	21,1	27,9	35,0	30,3

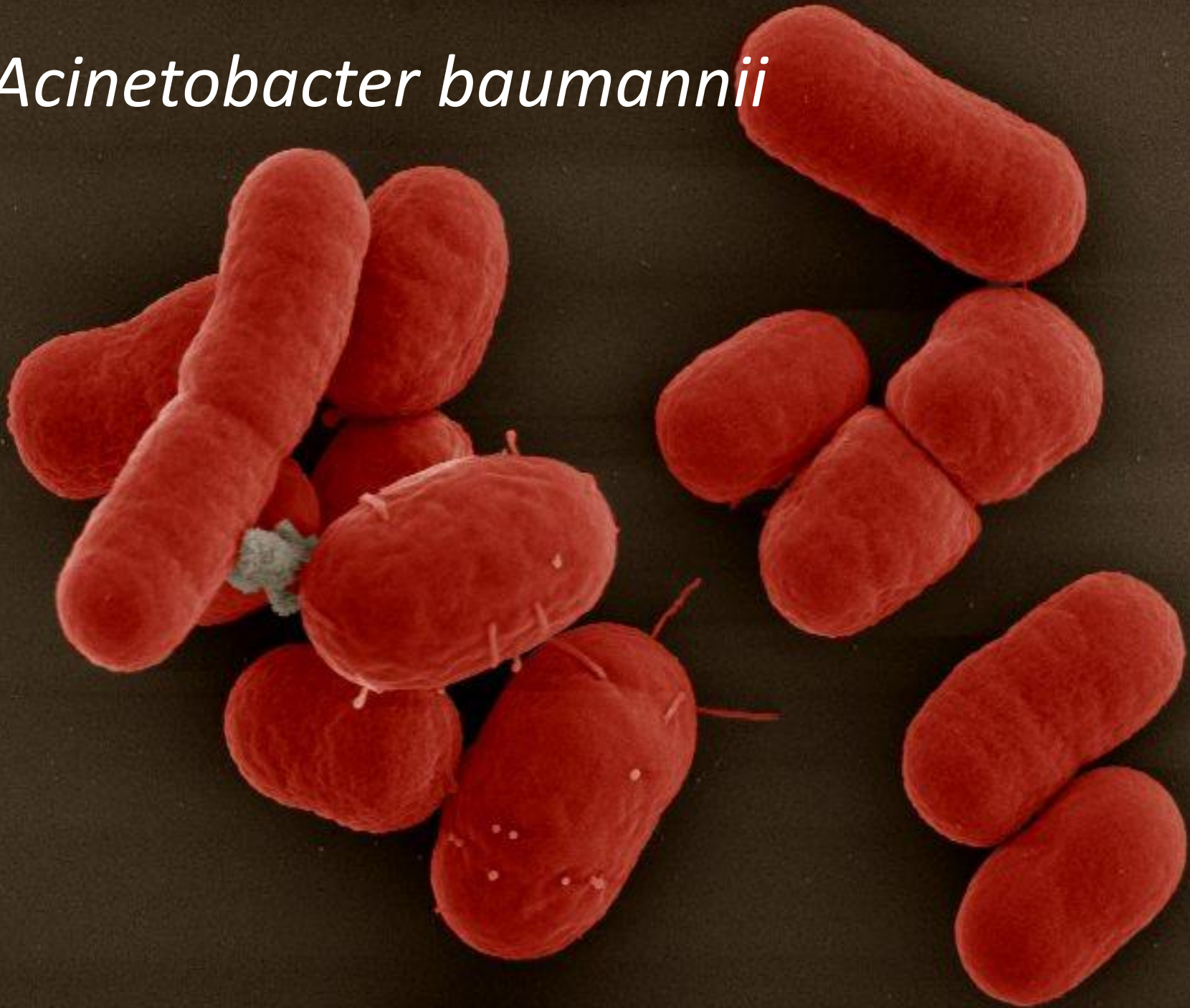
P. aeruginosa MBL HUSE

	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Nº Aislados MBL tipificados	2	8	6	9	17	42
Nº ST175	0	1	0	1	1	3
Nº(%) ST235	1 (50%)	7 (87,5%)	3 (50%)	3 (33,3%)	12 (70,6%)	26 (62 %)
Nº ST179	0	0	2	1	0	3
Nº clones esporádicos	1	0	1	4	4	10

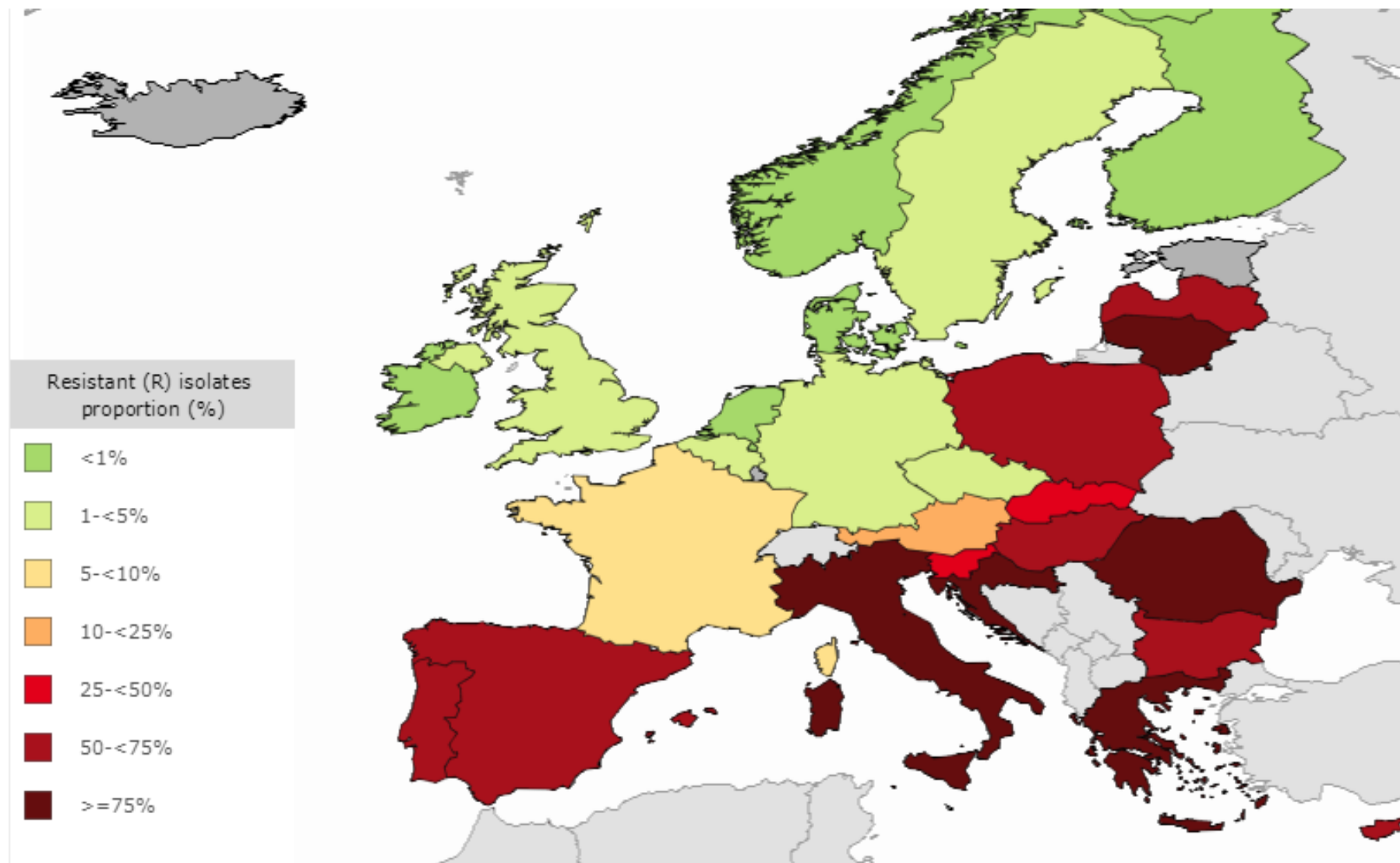
P. aeruginosa MDR

- HSLL:
 - ST175, ST175 MBL+
 - ST235 MBL+
- H. Manacor: 48 aislados MDR en 2015
 - ST175: 29 pacientes
 - ST235
- H. Can Misses: 34 aislados MDR durante 2017
 - ST175: 32 pacientes
 - ST179

Acinetobacter baumannii



Acinetobacter spp: R carbapenems



Fuente: EARS-Net 2016

A. baumannii

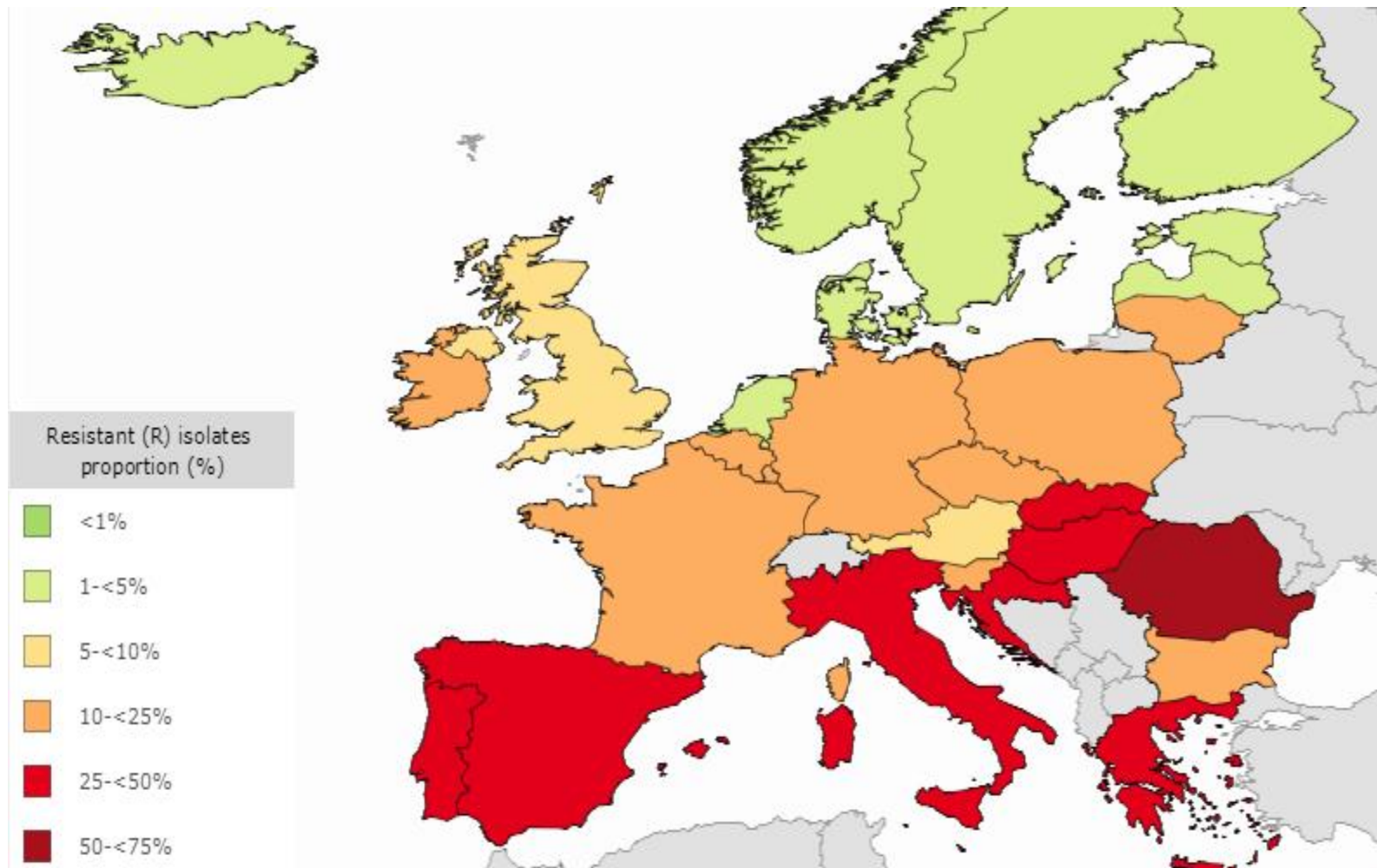
Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015	2016	2017
Imipenem	36,4	22,6	20
Colistina	100	100,0	100

- Prácticamente el 100% de las cepas de *A. baumannii* estudiadas pertenecen a un mismo clon denominado **ABAU1-OXA-23**, idéntico al Clon Europeo II (EC-II).
- Este clon es productor de OXA-23, exceptuando un caso importado de Bulgaria (OXA-24).
- Se encuentra diseminado en toda de la Comunidad Autónoma, detectando casos en
 - Hospital Comarcal de Inca,
 - Hospital can Misses,
 - Hospital General,
 - Hospital Universitario Son Espases, etc



S. aureus resistente a metililina
(MRSA)

S. aureus: R a meticilina



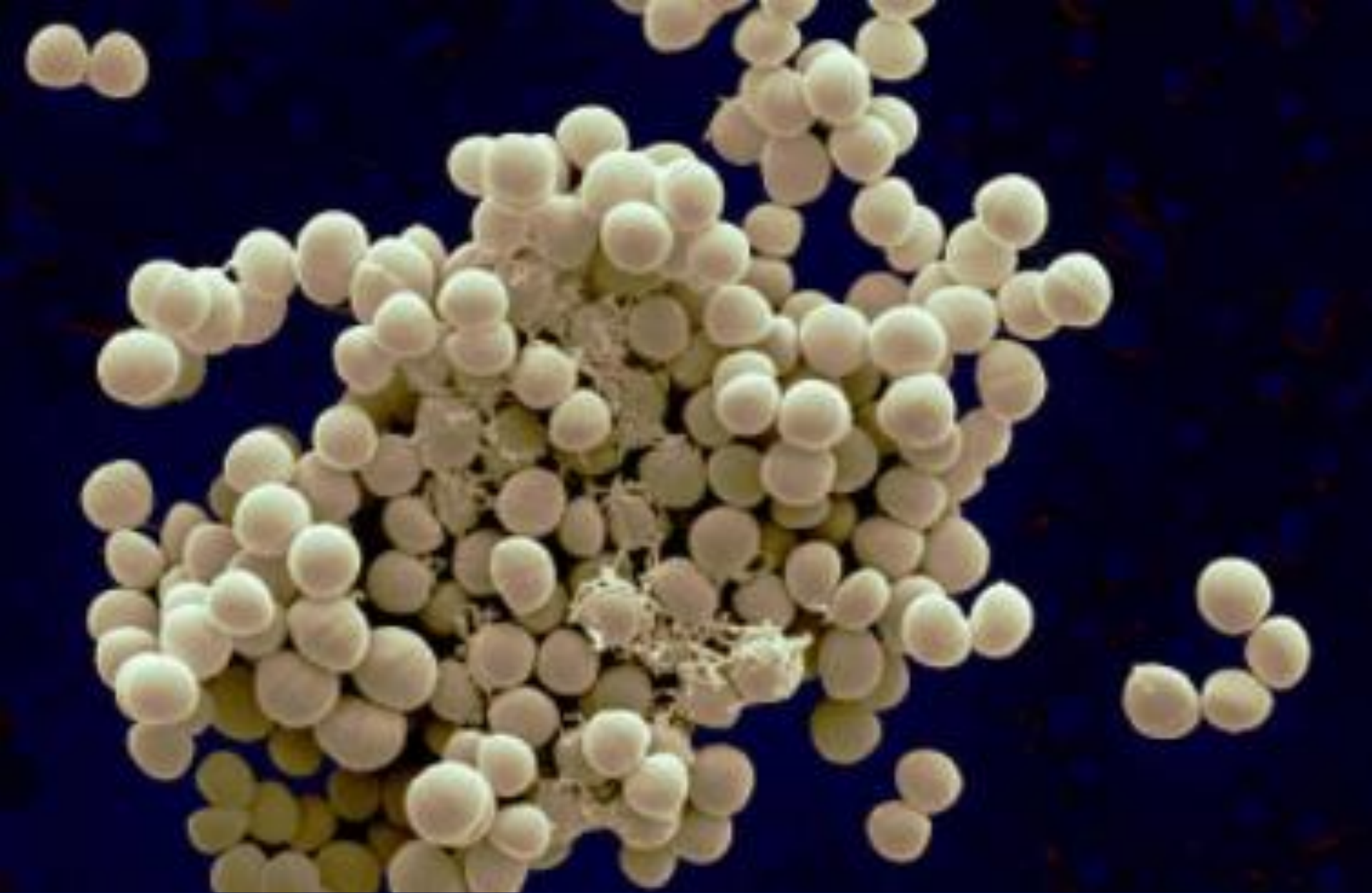
S. aureus resistente a meticilina

Procedencia	Porcentaje de cepas MRSA		
	2015	2016	2017
HUSE	19,9	20,3	22
UCI	8,4	7,9	16

- En 2017 se mantiene el cambio relativo de los clones dominantes, observado ya desde 2004, según nos muestran los datos de seguimiento sistemático de la relación clonal.
- En 2010 se detectaron los dos primeros casos de infección por MRSA con resistencia a la linezolid mediada por un plásmido transferible portador del gen *cfr*. Durante los años 2012-2017 no se ha detectado más cepas de MRSA resistentes a linezolid, no obstante se ha detectado un caso aislado en Abril de 2018 cuya resistencia esta mediada por el gen *cfr* (corresistencia TET y SxT).

S. aureus resistente a meticilina

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015	2016	2017
Penicilina	0,0	0,0	0
Oxacilina	0,0	0,0	0
Gentamicina	89,4	91,9	90
Eritromicina	41,8	44,8	45
Clindamicina	55,6	65,4	63
Vancomicina	100,0	100,0	100
Teicoplanina	100,0	100,0	100
Cotrimoxazol	98,7	97,5	97
Ciprofloxacino	16,0	18,3	25
Rifampicina	95,5	90,1	87
Mupirocina	91,2	89,9	96
Ácido fusídico	97,1	94,6	96
Linezolida	99,5	100,0	100



***S. epidermidis* resistente a linezolid**

S. epidermidis: R linezolid

Antibiótico	Porcentaje de cepas sensibles		
	2015 (n=612)	2016 (n=457)	2017 (n=538)
Penicilina	2,9	4,8	5
Oxacilina	19,5	23,7	23
Gentamicina	45,6	56,1	42
Eritromicina	23,0	22,5	24
Clindamicina	45,2	43,8	43
Vancomicina	100,0	100,0	100
Teicoplanina	99,8	99,1	99
Cotrimoxazol	43,5	46,2	44
Ciprofloxacino	35,6	34,7	34
Rifampicina	82,6	86,3	83
Linezolida	86,9	89,2	87

- Resistencia a Linezolid 10-15% (REA)

S. epidermidis: R linezolid

- Desde su aparición en 2013 predominó un único clon denominado SEPI-1 productor de *cfr* (corresistencia con tetraciclina y cotrimoxazol)
- A partir de 2016 empieza a emerger un nuevo clon denominado SEPI-2 (sensible a tetraciclina), cuyo mecanismo de resistencia es por mutación del ARNr 23S, que ha ido desplazando al clon SEPI-1.

Gracias