

Aparición de un linaje nuevo de *K. pneumoniae* multirresistente

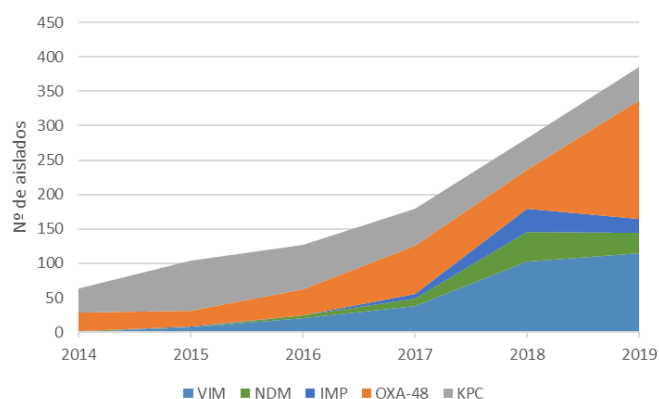
Los aislados de Enterobacteriales productores de carbapenemasas se han identificado recientemente como uno de los mayores desafíos en salud pública. La prevalencia de estos microorganismos está aumentando tanto en los países en vías de desarrollo como en los más industrializados. Suponen un problema terapéutico debido a la resistencia a la mayoría de los betalactámicos y a la acumulación de otros determinantes de resistencia frente a otras familias de antibióticos en una misma bacteria, lo que dificulta el tratamiento con la mayoría de los antibióticos disponibles.

Las carbapenemasas se clasifican en función de la estructura molecular del centro activo en los grupos A, B y D. Las más frecuentes hasta la fecha eran las del grupo A, que incluye los enzimas KPC asociados a *K. pneumoniae*, y las del grupo D, como OXA-48, habitualmente asociados a *E. coli* y *K. pneumoniae*, u OXA-23, detectado en *A. baumannii*. Los enzimas del grupo B, también denominados como metalo-betalactamasas por la presencia de un átomo de zinc en su centro activo, eran hasta la fecha menos frecuentes en Europa y en concreto en nuestra región. Estos enzimas se detectan en un más amplio rango de especies bacterianas, que incluyen tanto Enterobacteriales como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Las metalo-betalactamasas más frecuentes son del tipo VIM, IMP y NDM.

Actualmente se dispone de nuevos antibióticos que son efectivos frente a los grupos A y D, pero en cambio se debe recurrir a combinaciones de antiguos y nuevos antibióticos para poder tratar infecciones por productores de metalo-betalactamasas.

Los aislados productores de metalo-betalactamasas (MBLP) suponían en 2014 y 2015 menos del 10% de los aislados remitidos al Laboratorio de Referencia de tipado molecular de Andalucía, pero a partir de 2016 se detecta un aumento de este tipo de microorganismos como se observa en la Figura 1. El conjunto de los MBLP supone el 64% de los aislados remitidos en 2018, principalmente por el aumento de los productores de VIM, y se mantiene su número en 2019, pero, proporcionalmente, en ese año no son predominantes porque se observa un aumento de los productores de OXA-48.

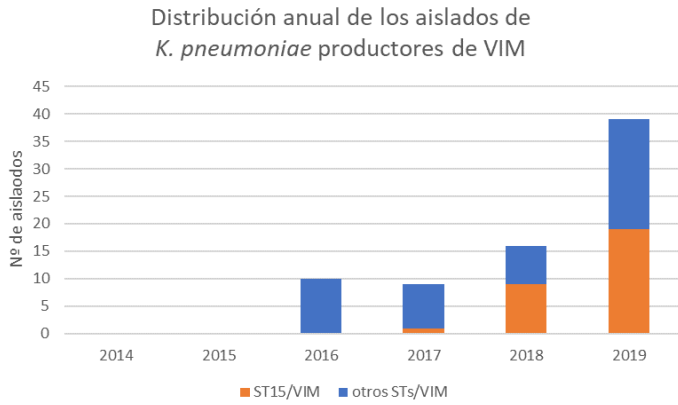
Figura 1. Distribución anual de los aislados productores de carbapenemasas remitidos al Laboratorio de Referencia de Tipado molecular de Andalucía. 2014-2019.



Una buena parte de los aislados de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas en Andalucía, al igual que en otras partes de España y Europa, pertenecen a un número reducido de clones bacterianos, denominados clones exitosos. Estos clones son más prevalentes entre los aislados con mecanismos adquiridos, como las beta-lactamasas de espectro extendido o BLEEs y las carbapenemasas. En nuestra región uno de estos clones exitosos es el secuenciotipo ST15, que en 2014 y 2015 suponía la mitad de los aislados productores de OXA-48, aunque en el resto de España y sur de Europa no era prevalente durante ese periodo.

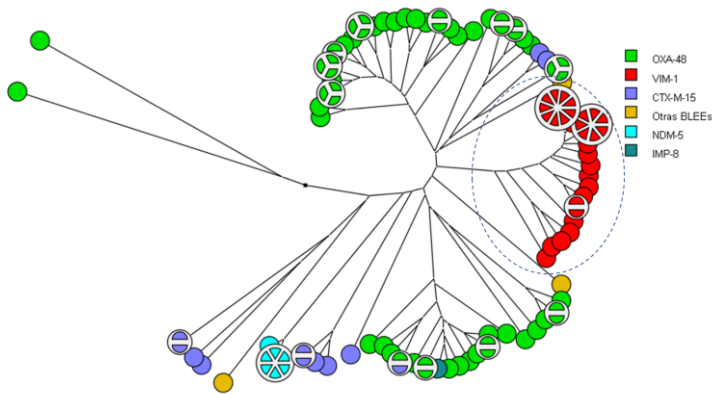
A finales de 2017 se detectaron los dos primeros aislados de *K. pneumoniae* ST15 productor de VIM-1 y CTX-M-15 en el Hospital Infanta Elena. A pesar de que los aislados productores de metalo-betalactamasas son sensibles al aztreonam, la producción de ambos enzimas confería a estos aislados resistencia a todos los betalactámicos, incluido también el aztreonam y los nuevos antibióticos como ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam. Estos aislados eran también resistentes a cotrimoxazol, gentamicina, tobramicina y fluorquinolonas, constituyendo un problema terapéutico. A lo largo de 2018 y 2019 empiezan a detectarse más casos en ese mismo hospital, pero también en el Hospital Virgen Macarena, Hospital de la Merced y Hospital Juan Ramón Jiménez (Figura 2), contribuyendo de forma significativa al aumento de aislados de esta especie productores de VIM.

Figura 2.



Se han caracterizado mediante PFGE desde 2017 un total de 32 aislados ST15 productores de VIM-1 y CTX-M-15, procedentes de 32 pacientes. Los resultados de esta técnica de tipado indicaban que este linaje se diferenciaba del resto de subgrupos del clon ST15, productores de otro tipo de enzimas, como se puede observar en la Figura 3.

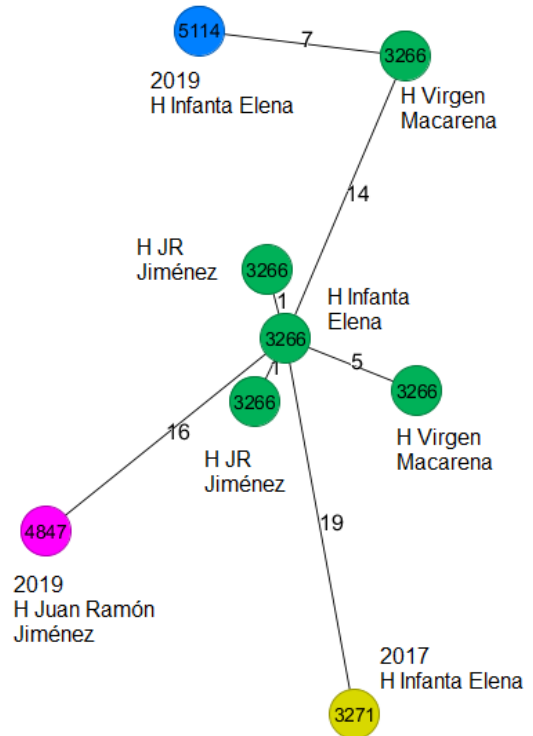
Figura 3



Mediante PFGE se observa que hay aislados de 2018 y 2019 de los hospitales Infanta Elena (n = 7), Juan Ramón Jiménez (n = 2) y, La Merced (n = 1) y Virgen Macarena (n = 15) que están muy próximos entre sí (78% de los aislados) y, simultáneamente, se detectan aislados con un mayor número de diferencias en los hospitales de Huelva y Sevilla. Se estudiaron mediante secuenciación masiva 8 aislados y se asignó el secuenciotipo del genoma "core" (cgST). Con este método se encontró que aquellos aislados más próximos pertenecían todos al cgST3266. Además, al realizar la comparación gen a gen de la parte conservada del genoma de los 4 aislados próximos, se detectan pocos cambios (<10 genes de diferencia). En cambio,

tanto los iniciales de 2017 como dos aislados de 2019 de los hospitales de Huelva pertenecían a otros sublinajes (cgST5114, cgST4847 y cgST3271) y presentan una mayor distancia génica (>15 genes de diferencia) (Figura 4).

Figura 4



Los resultados por secuenciación confirmarían los datos obtenidos por PFGE, indicando la existencia simultánea de un cluster de aislados muy próximos entre sí presente en varios hospitales, indicando la transferencia entre estos centros, junto con aislados no tan relacionados, pertenecientes a cadenas de transmisión diferentes. Todos los datos genéticos obtenidos hasta la fecha confirmarían la reciente aparición en nuestra región de un nuevo linaje de *K. pneumoniae* ST15 multirresistente que se ha diseminado por transferencia de pacientes colonizados entre diferentes hospitales, pero que también está diseminando por diferentes vías en la población de Huelva y Sevilla.

Autoría:

Lorena López-Cerero.
 Directora técnica del Laboratorio de Referencia de Tipado Molecular de Andalucía (Programa PIRASOA).
 Hospital Virgen Macarena.
 Sevilla

Enlaces de interés COVID

Información de la Consejería de Salud [Enlace](#)

Normativa vigilancia Andalucía. [Enlace](#)

IECA [Enlace](#)

Información del SAS. [Enlace](#)

EASP: Diploma de Especialización en Epidemiología e Investigación Clínica (24ª edición). [Enlace](#)

Información del Ministerio de sanidad [Enlace](#)

Información científico técnica COVID-19 actualiza 3 de julio 2020. [Enlace](#)

Información CNE-RENAVE

Situación actual [Enlace](#)

Informes RENAVE [Enlace](#)

Informe de situación OMS [Enlace](#)

Precauciones para la prevención de la infección SARS CoV-2: implicaciones. [Enlace](#)

Información ECDC [Enlace](#)

Cochrane Iberoamérica [Enlace](#)

Tabla de EDO

Enfermedades de Declaración Obligatoria por provincias. Semana 27/2020 y acumulado desde semana 1/2020. Datos provisionales

EDO	Almería		Cádiz		Córdoba		Granada		Huelva		Jaén		Málaga		Sevilla		Andalucía	
	Sem	2020	Sem	2020	Sem	2020	Sem	2020	Sem	2020	Sem	2020	Sem	2020	Sem	2020	2019*	2020
Enf Meningoc.	0	5	0	2	0	0	0	2	1	3	0	2	0	7	0	17	47	38
Enf. Neumo. Inv.	0	7	0	20	0	4	0	29	0	11	0	8	0	51	1	41	261	171
Fiebre Q	0	3	0	5	0	2	0	1	0	4	0	2	0	5	0	7	45	29
Hepatitis A	0	4	0	5	0	4	0	6	0	2	0	1	1	11	0	6	108	39
Hepatitis B	0	5	0	20	0	1	0	8	1	5	0	3	0	9	1	30	68	81
Hepatitis C	0	6	0	7	0	2	1	21	0	2	1	10	0	19	1	11	161	78
Infec. Gonoc.	0	4	2	84	0	10	1	76	0	6	0	13	0	56	0	156	641	405
Legionelosis	0	1	0	12	0	2	2	4	0	1	0	8	0	14	0	17	52	59
Leishmaniasis	0	0	0	0	0	3	0	5	0	0	0	2	0	1	0	4	31	15
Paludismo	0	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	0	0	22	11
Parotiditis	0	91	0	113	0	21	2	79	1	9	0	25	1	49	1	310	2955	697
Sífilis	0	11	0	40	1	6	1	54	0	6	0	7	1	49	1	105	485	278
Tosferina	0	3	0	5	0	3	0	6	0	0	0	1	0	4	0	11	289	33
Tuberculosis	2	62	2	34	0	13	0	21	1	23	0	18	5	38	3	99	361	308

* Casos acumulados en el mismo periodo en 2019.