



Informe anual RedLabRA 2023

Vigilancia molecular de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas en España



RedlabRA

Red de Laboratorios para la Vigilancia
de Microorganismos Resistentes

Coordinada por el Laboratorio de Referencia
e Investigación en Resistencia a Antibióticos.
Centro Nacional de Microbiología. ISCIII.



Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades
Carretera de Pozuelo Km 2, Majadahonda
28222 MADRID (ESPAÑA)
Email: redlabra@isci.es

Publicación incluida en el programa editorial del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades
Catálogo general de publicaciones oficiales:
<https://cpage.mpr.gob.es/>

Para obtener este informe de forma gratuita en Internet:
<https://hdl.handle.net/20.500.12105/26913>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Edita: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

NIPO pdf: 15625035X

NIPO epub: 156250344

Diseño y maquetación: Editorial MIC

Autores: Miembros de RedLabRA

Editores: Javier Enrique Cañada García, María Pérez Vázquez y Jesús Oteo Iglesias

Cita sugerida: **RedLabRA. Cañada-García J. E., Pérez-Vázquez M. y Oteo-Iglesias J. (editores). Vigilancia molecular de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas en España. Informe anual RedLabRA 2023. Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología: 2025.**

Índice

1. Antecedentes y objetivos	4
2. Protocolo de trabajo de RedLabRA	6
3. Ajustes del protocolo de trabajo para optimización de la vigilancia	8
4. Secuenciación y análisis	10
5. Resultados	11
5.1. Casos totales registrados en 2023	11
5.2. Cepas secuenciadas	16
5.3. Análisis por secuenciación de genomas completos de cepas representativas a nivel nacional ...	17
5.3.1. Distribución según secuenciotipos en cepas representantes	17
5.3.2. Distribución según tipo de carbapenemasa en cepas representantes	22
5.3.3. Distribución de las principales combinaciones secuenciotipo/tipo de carbapenemasa en cepas representantes	22
5.3.4. Producción de β -lactamasas de espectro extendido en cepas representantes	26
5.3.5. Tipos capsulares y virulencia en <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemas en cepas representantes	26
5.4. Análisis conjunto de las cepas representativas recogidas por RedLabRA entre 2021 y 2023	26
5.4.1. Distribución geográfica de las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa en cepas representativas (2022-2023)	26
5.4.2. Análisis de agrupaciones interhospitalarias por cg/MLST en cepas representativas (2021-2023)	28
6. Análisis del funcionamiento de la red en 2023 y acciones de mejora	32
7. Conclusiones	34
8. Bibliografía	35

1. Antecedentes y objetivos

La resistencia a antimicrobianos (RA) es una de las principales amenazas sanitarias a nivel mundial, así reconocida por las principales instituciones nacionales e internacionales. Los microorganismos patógenos portadores de mecanismos de resistencia generan un gran impacto sobre la salud individual de los pacientes y sobre la salud pública.

El conocimiento actualizado y completo de las tendencias evolutivas de los patógenos multirresistentes es clave para guiar tanto la implementación de medidas para su control como las terapias empíricas de las infecciones que producen. Para ello, son necesarios sistemas de vigilancia de la RA bien estructurados, holísticos, integradores y de alta calidad que permitan el análisis precoz de datos conjuntos (microbiológicos, clínicos y epidemiológicos) procedentes de diferentes fuentes.

En esta línea, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) está impulsando la integración de la secuenciación genómica completa (WGS) en la vigilancia de la RA mediante la red europea *European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network* (EURGen-Net).

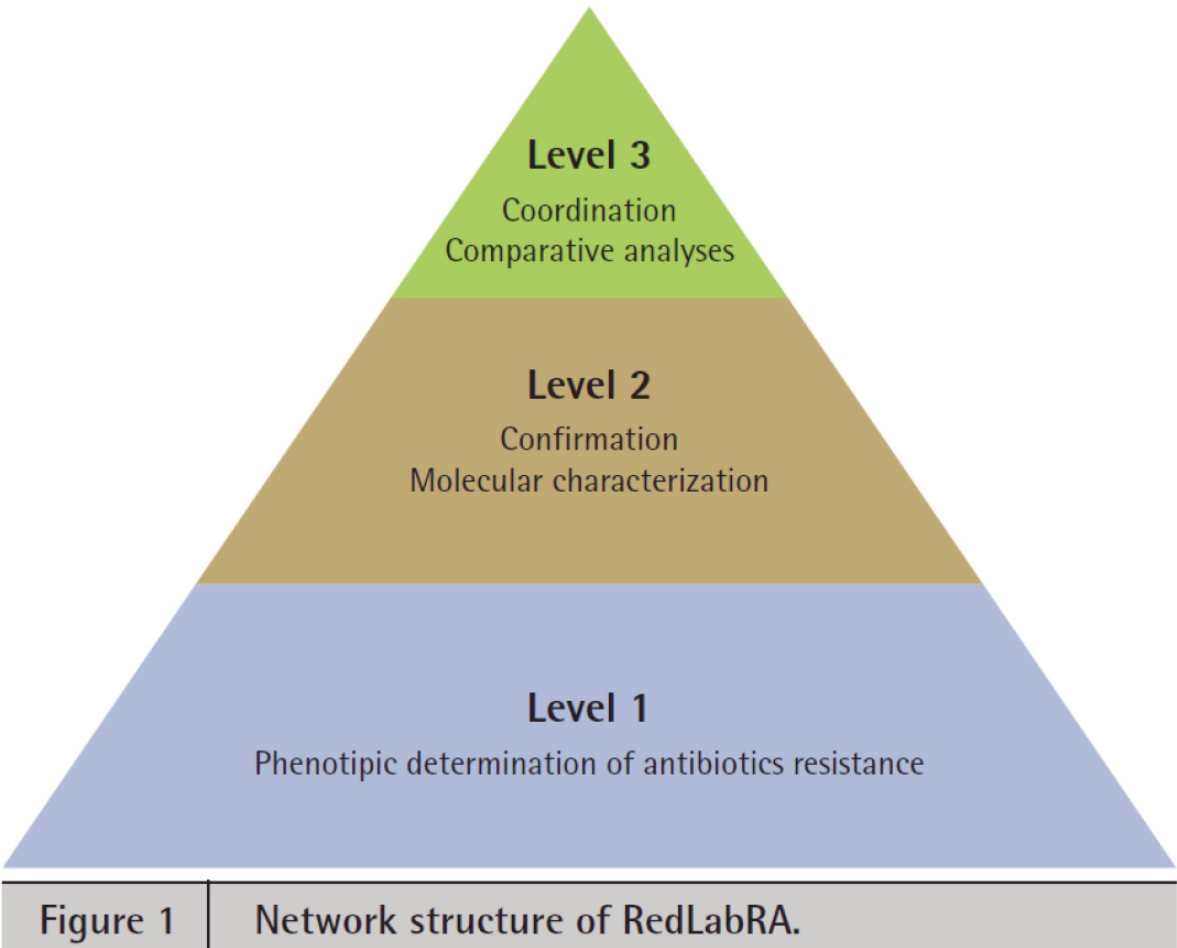
En el seno del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) y en el marco de la vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y las resistencias en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), se reconoció la necesidad de implementar una red nacional de laboratorios para la vigilancia de microorganismos resistentes, con capacidad para abordar la caracterización molecular de los patógenos responsables de los principales problemas de resistencia a antimicrobianos.

Un grupo de trabajo multidisciplinar del PRAN, formado por más de 50 profesionales, elaboró el documento “Red de laboratorios para la vigilancia de los microorganismos resistentes” (1) que se aprobó por la Comisión de Salud Pública y el Consejo Interterritorial en noviembre de 2018. Las recomendaciones plasmadas en este documento abogan por la integración de la secuenciación genómica en la vigilancia de los patógenos multirresistentes, alineándose con el Marco Estratégico que ha desarrollado el ECDC sobre este tema (2). Para más información sobre los objetivos de la Red y resultados previos se pueden consultar los informes anuales previos (3,4).

La implantación de la Red de Laboratorios para la Vigilancia de Microorganismos Resistentes (RedLabRA) desde 2021 está potenciando la conexión estructurada entre los laboratorios. Su desempeño pretende potenciar un conocimiento detallado y precoz, a nivel molecular, de los clones y de los mecanismos causantes de este fenómeno, de sus tendencias evolutivas y de su dinámica de dispersión regional e interregional, clave para poder abordar las iniciativas dirigidas a su control con probabilidades de éxito (5).

La Figura 1 detalla la organización de los laboratorios de microbiología participantes en RedLabRA en diferentes niveles (1,3) (Figura 1).

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



El presente informe recopila las acciones realizadas por RedLabRA en 2023, así como el análisis de la información generada por la Red.

2. Protocolo de trabajo de RedLabRA

El diseño de RedLabRA, así como el protocolo de trabajo y las funciones de los laboratorios según niveles, aparecen detallados en los informes anuales previos de la Red (3,4).

Durante 2021-2023 la vigilancia de RedLabRA se ha focalizado en *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas (Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC, respectivamente). Los Laboratorios de Nivel 2 (LN2) designados por las CC. AA. para participar en RedLabRA en 2023 se numeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Laboratorios de Nivel 2 designados por las CC. AA. para su participación en RedLabRA (2023).

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	Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona); Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona); Hospital Vall d'Hebron (Barcelona).
Comunidad Valenciana	Hospital General Universitario de Elche (Alicante); Hospital General Universitario de Alicante (Alicante); Hospital General Universitario de Castellón (Castellón de La Plana); Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia); Hospital General Universitario de Valencia (Valencia); Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia); Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia). Coordinación por el Laboratorio del Área de Genómica y Salud de FISABIO.
Extremadura	Hospital Universitario de Badajoz (Badajoz); Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres).
Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña); Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña); Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra).
Comunidad de Madrid	Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid); Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid); Hospital Universitario La Paz (Madrid); Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid); Hospital Universitario de La Princesa (Madrid); Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid); Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid); Laboratorio Regional de Salud Pública de Madrid.
Región de Murcia	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
Comunidad Foral de Navarra	Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona).
País Vasco	Hospital Universitario Donostia (Guipuzkoa); Hospital Universitario de Basurto (Bizkaia); Hospital Universitario de Araba (Araba); Hospital Universitario Cruces (Bizkaia).
La Rioja	Hospital San Pedro (Logroño).

3. Ajustes del protocolo de trabajo para optimización de la vigilancia

El inicio del funcionamiento de la estructura de RedLabRA en 2021 estuvo condicionado por una serie de factores que llevaron a diferentes grados de implementación por las CC. AA. Algunos de estos factores fueron: la falta de capacidades (técnicas y/o de recursos) para implementar la secuenciación en algunos LN2, la dificultad de crear subredes autonómicas de LN1 coordinadas por los LN2, la ausencia de designación de LN2 por parte de algunas CC. AA., la dificultad de coordinación entre los LN2 en algunas CC. AA. con varios laboratorios designados como tales, y el hecho de que algunos de los LN2 designados no se sintieron concernidos.

Con el objetivo de paliar, al menos parcialmente, algunos de estos problemas detectados en la vigilancia se incluyeron algunas acciones correctivas como fueron:

- Proceder a la caracterización molecular en el CNM de cepas seleccionadas por los LN2 en base a criterios fenotípicos/epidemiológicos.
- Actuación del CNM como LN2 en aquellas CC. AA. sin designación de tales laboratorios.

Durante 2022-2023, desde el Comité Coordinador de RedLabRA se realizó una labor proactiva, tanto informativa como formativa, dirigida a los laboratorios implicados y a las CC. AA., con el objetivo de mejorar la adhesión al protocolo de RedLabRA por todos los actores participantes en la Red. Como consecuencia se han logrado avances significativos en algunas CC. AA., aunque importantes acciones de mejora siguen siendo necesarias (ver apartado 6) y, como consecuencia, parte de las acciones correctivas aplicadas en 2022 se mantuvieron en 2023.

La situación de la implementación de RedLabRA por CC. AA. en 2023 se recoge en la Tabla 2.

Tabla 2. Situación de RedLabRA por comunidad autónoma en 2023, incluyendo mejoras logradas en 2023 y principales condicionantes para su plena implementación.

CC. AA.	Funcionamiento estructura RedLabRA
Andalucía	Según protocolo establecido.
Aragón	Según protocolo establecido. Han mejorado las capacidades de tipificación bacteriana.
Principado de Asturias	Han mejorado las capacidades de secuenciación, con intención de seguir optimizando la tipificación bacteriana.
Islas Baleares	Según protocolo establecido.
Islas Canarias	Según protocolo establecido.
Cantabria	Según protocolo establecido.
Castilla y León	Han mejorado capacidades de tipificación bacteriana. Según protocolo establecido en uno de los LN2 y faltan capacidades de tipificación bacteriana en otro LN2.
Castilla-La Mancha	Se requiere designación oficial de un LN2.
Cataluña	Dos LN2 han mejorado capacidades de tipificación bacteriana, con intención de seguir optimizándola. Falta de coordinación de los LN2 con LN1.
Comunidad Valenciana	Participan 3 nuevos LN2 que ya estaban designados. Cuatro LN2 con capacidad de coordinación con los LN1. Se promueve dicha coordinación en los otros 3 LN2.

CC. AA.	Funcionamiento estructura RedLabRA
Extremadura	Según protocolo establecido. Han mejorado las capacidades de tipificación bacteriana. Participan uno nuevo LN2 que ya estaba designado.
Galicia	Falta de coordinación de los LN2 con LN1. Han mejorado las capacidades de tipificación bacteriana.
Comunidad de Madrid	Participan 3 nuevos LN2 que ya estaban designados. Falta de coordinación de los LN2 con LN1.
Región de Murcia	Han mejorado las capacidades de coordinación. Faltan capacidades de tipificación bacteriana.
Comunidad Foral de Navarra	Según protocolo establecido.
País Vasco	Participan uno nuevo LN2 que ya estaba designado. Falta de coordinación de los LN2 con LN1.
La Rioja	Faltan capacidades de tipificación bacteriana. Falta de coordinación del LN2 con LN1.

La ausencia de capacidades de secuenciación a lo largo de la tabla hace referencia a capacidades técnicas y/o de recursos. En general, varios de los LN2 no tienen capacidades de secuenciación suficientemente dimensionadas para dar respuesta al número de casos de su C. A.

4. Secuenciación y análisis

El CNM realizó la secuenciación genómica completa mediante la plataforma Illumina. Se realizó el análisis bioinformático conjunto tanto de las secuencias realizadas en la misma plataforma y enviadas por los LN2 como de las secuencias obtenidas en el CNM en su rol de LN3.

Se analizó la calidad de las lecturas crudas con FASTQC y se recortaron para eliminar adaptadores y bases de baja calidad con fastp (6). Los ensamblados se generaron utilizando Unicycler 0.4.8 (7) y se analizó su calidad mediante QUAST (<http://quast.bioinf.spbau.ru/>). Se confirmó la especie bacteriana mediante el análisis de similitud frente a genomas de referencia con Mash v2.3 (8) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/about/prokaryotes/>).

Se aplicaron los esquemas de MLST del Instituto Pasteur (Kpn y Eclo) y Universidad de Warwick (Eco) para determinar los secuenciotipos (STs) mediante el programa Ariba versión 2.6.2 (9).

Se utilizó el programa Ridom SeqSphere+3.5.0 para la generación de árboles de expansión mínima basados en cgMLST, en el que se indicaron las distancias genéticas pareadas generas con MegaX v10.0.5 (10). Para Kpn-PC y Eco-PC se utilizaron esquemas de cgMLST de 2.358 y 2.513 genes, respectivamente, disponibles en Ridom SeqSphere (<https://www.cgmlst.org/ncs>). Para Eclo-PC en general, *Enterobacter hormaechei* y *Enterobacter roggenkampii* se utilizaron esquemas de 631, 2.123 y 2.466 genes, respectivamente, que fueron diseñados en el CNM (11). Se estudiaron agrupaciones interhospitalarias mediante cgMLST, aplicando un método de agrupamiento jerárquico, estableciendo un máximo de cinco alelos de diferencia en todas las comparaciones pareadas de cada agrupación asegurando así la formación de clústeres compactos. Para ello se utilizó la matriz

de diferencias de alelos para obtener las distancias alélicas y se aplicaron las funciones `distance`, `linkage` y `fcluster` del módulo *scipy.cluster.hierarchy* (<https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/cluster.hierarchy.html>)

El análisis del resistoma se realizó utilizando Ariba versión 2.6.2 (9) frente a la base de datos ResFinder (versión 22-03-2024) (12), estableciendo porcentajes de identidad del 100% para los genes de carbapenemasas y β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Los K-locus y genes de virulencia para *K. pneumoniae* se determinaron mediante Kleborate (13).

Los resultados globales de las cepas representativas, tabulados por especie, secuenciotipo, tipo de carbapenemasa, BLEE, comunidad autónoma, hospital de aislamiento y tipo de muestra, están disponibles en los enlaces al programa interactivo de libre uso Microreact (<https://microreact.org/>) incluidos en el texto. Esta aplicación permite la representación geográfica de los casos detectados en la vigilancia de RedLabRA entre 2021 y 2023.

5. Resultados

5.1. Casos totales registrados en 2023

Durante 2023 se recogió información básica de los casos de infecciones o colonizaciones producidas por Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC. Según protocolo, esta información se generó por los LN1 y LN2, y se tabuló por los LN2 quienes la enviaron al CNM que actúa como LN3 para su análisis conjunto.

Se registraron casos de 146 laboratorios (LN1 +LN2) pertenecientes a las 17 CC. AA. y a las dos Ciudades Autónomas. En 2023 participaron 43 nuevos LN1 (Figura 2), 13 de ellos de la Comunidad Valenciana (Figura 3).

Figura 2. Número de laboratorios (LN1+LN2) participantes, 2021-2023.

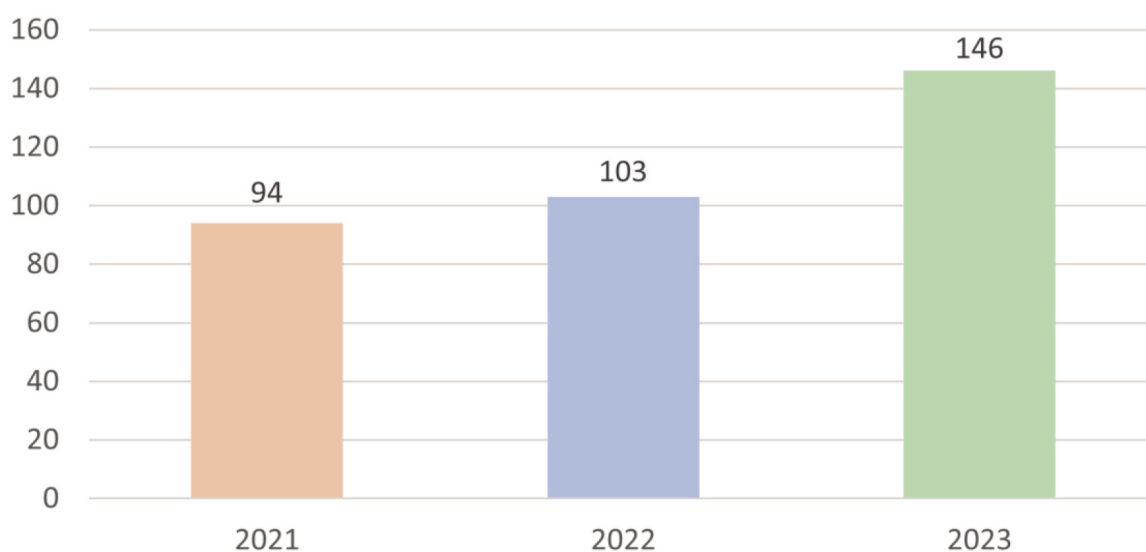
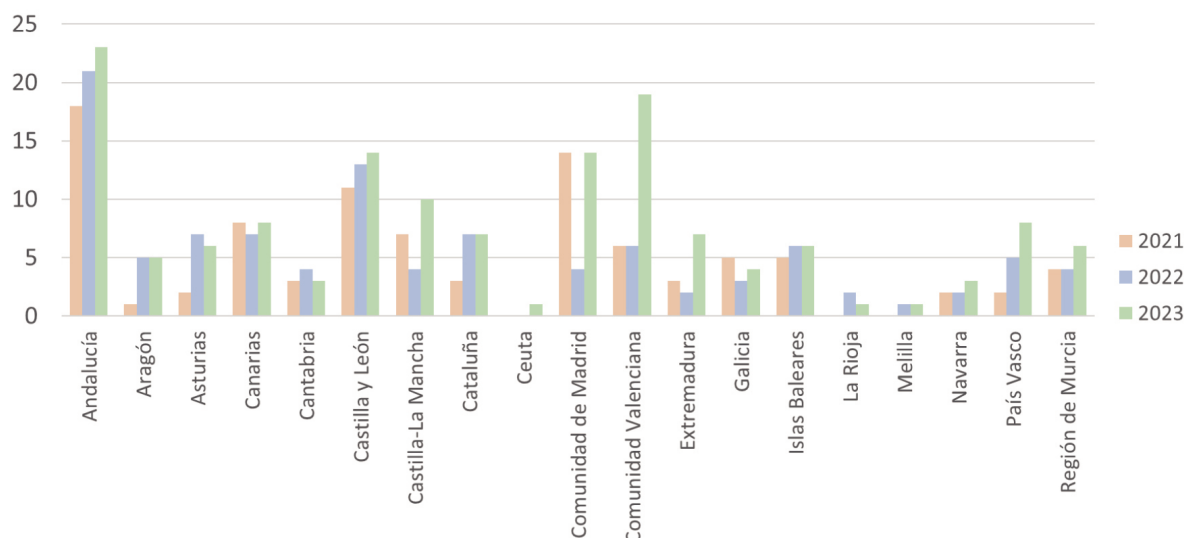


Figura 3. Número de laboratorios (LN1+LN2) participantes por Comunidad Autónoma, 2021-2023.

Durante 2023 se comunicaron 6.756 casos de infección/colonización por los patógenos vigilados: 5.013 (74,2%) Kpn-PC, 987 (14,6%) Eclo-PC y 756 (11,2%) Eco-PC (Figura 4).

Las CC. AA. de Madrid, Castilla-La Mancha, Canarias, Castilla y León y Cataluña, fueron las que presentaron un mayor número de casos registrados con 1.859, 756, 742, 617 y 530, respectivamente.

Entre las 6.360 cepas en las que se comunicó la muestra clínica del aislamiento, 2.277 (35,8%) se aislaron de exudados rectales/heces y 4.083 (64,2%) de otras muestras clínicas, de las cuales 2.329 (57%) fueron de orina y 551 (13,5%) fueron de líquidos estériles (496 de sangre). Los aislados procedentes de líquidos estériles fueron 448 (81,3%) Kpn-PC, 58 (10,5%) Eclo-PC y 45 (8,2%) Eco-PC.

Los tipos de carbapenemasas detectados en Kpn-PC fueron 3.181 (63,5%) OXA-48-like, 892 (17,8%) KPC, 394 (7,9%) NDM, 258 (5,2%) VIM, dos IMP (0,04%), una IMI (0,02%) y una GES (0,02%). Además, 284 (5,7%) aislados produjeron más de una carbapenemasa, 196 (3,9%) OXA-48 like + NDM, 43 (0,9%) OXA-48-like + VIM, 19 (0,38%) KPC + VIM, 17 (0,34%) OXA-48-like + KPC, tres (0,06%) KPC + NDM, dos (0,04%) VIM+NDM, uno (0,02%) OXA-48 + IMP-8, uno (0,02%) OXA-48-like + KPC + VIM, uno (0,02%) OXA-48-like + VIM + NDM y uno (0,02%) OXA-48 + OXA-64 + NDM-1 (Figura 5).

Los tipos de carbapenemasas detectados en Eclo-PC fueron 439 (44,5%) VIM, 335 (33,9%) OXA-48-like, 99 (10%) NDM, 51 (5,2%) KPC, 7 (0,7%) GES, cinco (0,5%) IMP y una IMI (0,1%). Además, 50 (5,3%) aislados produjeron más de una carbapenemasa, 17 (1,7%) OXA-48 like + VIM, 6 (0,6%) VIM + NDM, 6 (0,6%) KPC + NDM, cinco (0,5%) OXA-48-like + NDM, cinco (0,5%) OXA-48-like + KPC, cuatro (0,4%) KPC + VIM, tres (0,3%) OXA-48-like + KPC + VIM, dos (0,2%) OXA-48-like + KPC + NDM, uno (0,1%) KPC + VIM + NDM y uno (0,1%) OXA-48-like + IMP (Figura 5).

Los tipos de carbapenemasas detectados en Eco-PC fueron 544 (72%) OXA-48-like, 86 (11,4%) VIM, 69 (9,13%) NDM, 42 (5,6%) KPC y una IMP (0,1%). Además, 14 (1,9%) aislados produjeron doble carbapenemasa, 7 (0,9%) OXA-48-like + NDM, cinco (0,7%) OXA-48-like + VIM, uno (0,1%) OXA-48-like + KPC y uno (0,1%) KPC + VIM (Figura 5).

Figura 4. Número de cepas notificadas por especie, 2021-2023.

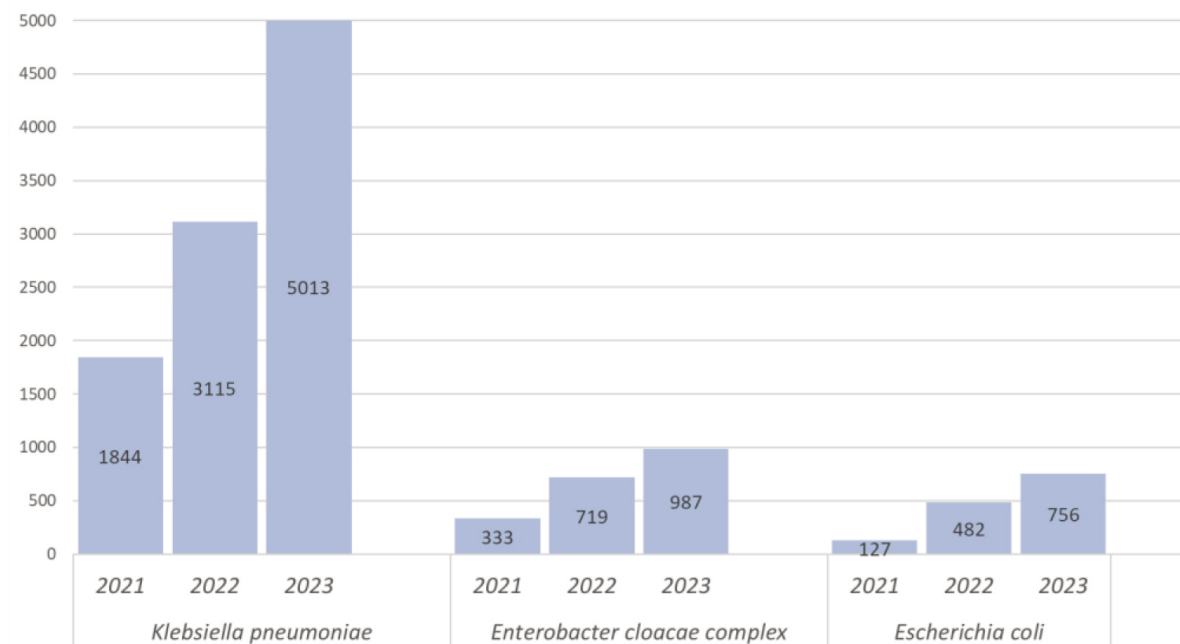
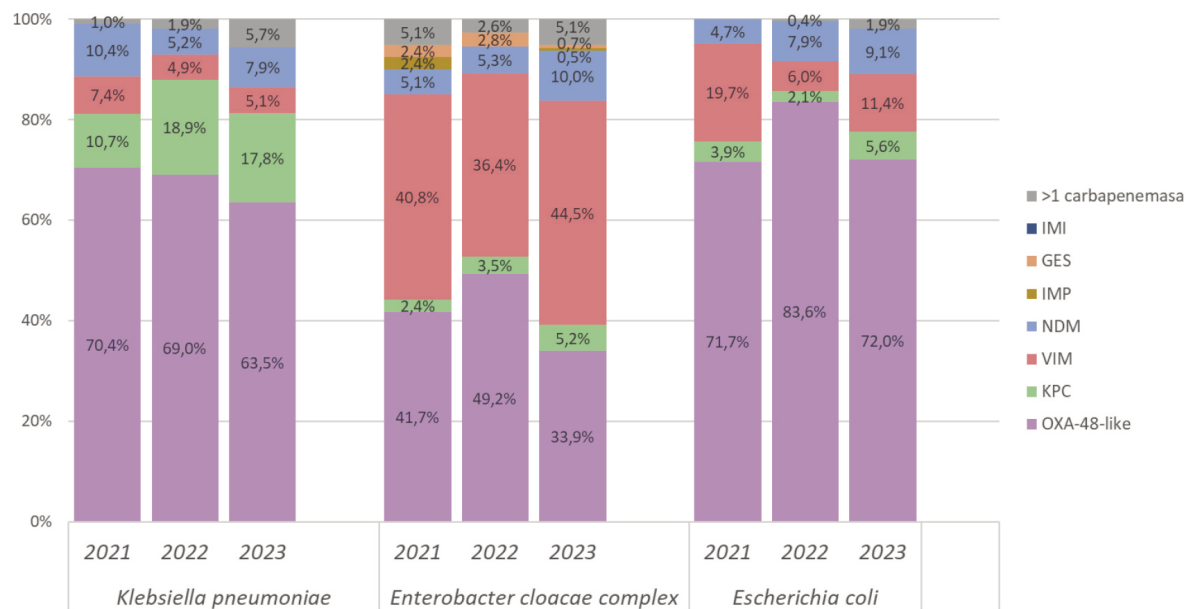


Figura 5. Distribución de cepas notificadas productoras de carbapenemasas por tipo y especie, 2021-2023. Se representan valores $\geq 0,4\%$.



La distribución de los casos registrados según C. A., especie y tipo de carbapenemasa se refleja en la Tabla 3.

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 carbapenemasas registrados por RedLabRA en 2023, según comunidad autónoma, especie y tipo de carbapenemasa.

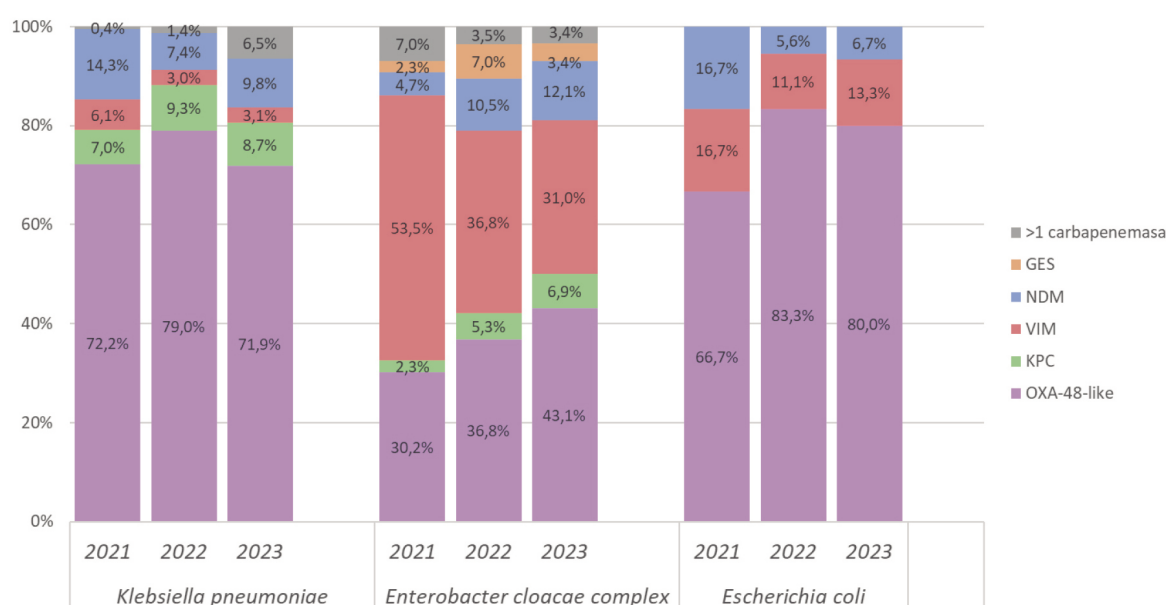
CC. AA. (nº casos)	Kpn-PC	Eclo-PC	Eco-PC
Andalucía (413)	250 (157 OXA-48-like; 40 KPC; 23 OXA-48-like+VIM; 18 VIM; 12 NDM)	115 (75 OXA-48-like; 30 VIM; 2 OXA-48-like+VIM; 2 VIM+NDM; 2 NDM; 1 KPC; 1 IMI; 1 IMP; 1 KPC+VIM+NDM)	48 (33 OXA-48-like; 7 VIM; 6 NDM; 2 KPC)
Aragón (70)	49 (23 OXA-48-like; 13 KPC; 5 OXA-48-like+NDM; 5 NDM; 2 VIM; 2 KPC+NDM)	3 (2 KPC; 1 VIM)	18 (8 OXA-48-like; 3 NDM; 3 VIM; 3 KPC; 1 OXA-48-like+NDM)
Principado de Asturias (332)	169 (165 OXA-48-like; 2 VIM2 NDM)	95 (87 OXA-48-like; 7 VIM; 1 OXA-48-like+VIM)	68 (66 OXA-48-like; 1 OXA-48-like+VIM; 1 NDM)
Islas Baleares (160)	35 (18 VIM; 11 OXA-48-like; 6 NDM)	109 (108 VIM; 1 KPC+VIM)	16 (9 OXA-48-like; 4 NDM; 2 OXA-48-like+NDM; 1 VIM)
Islas Canarias (742)	676 (374 OXA-48-like; 214 NDM; 6 VIM; 79 OXA-48-like+NDM; 6 VIM; 2 OXA-48-like+VIM; 1 KPC)	34 (12 OXA-48-like; 9 VIM; 8 NDM; 3 VIM+NDM; 2 OXA-48-like+NDM)	32 (21 OXA-48-like; 9 NDM; 3 VIM; 1 KPC+VIM)
Cantabria (168)	119 (115 OXA-48-like; 2 KPC; 1 NDM; 1 GES)	19 (7 GES; 4 OXA-48-like; 4 NDM; 2 IMP; 1 OXA-48-like+IMP; 1 KPC; 1 KPC+NDM)	30 (29 OXA-48-like; 1 KPC)
Castilla y León (617)	493 (408 OXA-48-like; 61 KPC; 20 VIM; 2 NDM; 2 OXA-48-like+KPC)	41 (24 VIM; 13 OXA-48-like; 3 NDM; 1 OXA-48-like+VIM)	83 (51 OXA-48-like; 24 VIM; 5 KPC; 3 NDM)
Castilla-La Mancha (756)	673 (429 KPC; 216 OXA-48-like; 19 VIM; 3 OXA-48-like+NDM; 2 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+OXA-48-like+NDM; 1 NDM; 1 KPC+NDM; 1 OXA-48-like+KPC)	42 (14 NDM; 13 OXA-48-like; 9 VIM; 4 KPC; 1 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+KPC)	41 (30 OXA-48-like; 6 KPC; 3 NDM; 2 VIM)
Cataluña (530)	279 (220 OXA-48-like; 25VIM; 14 KPC; 7 OXA-48-like+VIM; 7 OXA-48-like+NDM; 5 NDM; 1KPC+NDM)	133 (103 VIM; 12 OXA-48-like; 7 OXA-48-like+VIM; 5 KPC; 4 NDM; 1 KPC+VIM; 1 OXA-48-like+KPC+VIM)	118 (89 OXA-48-like; 15 VIM; 9 NDM; 4 OXA-48-like+VIM; 1 KPC)

CC. AA. (nº casos)	Kpn-PC	Eclo-PC	Eco-PC
*Ceuta (32)	26 (17 OXA-48-like; 5 OXA-48-like+NDM; 3 NDM; 1 VIM)	4 (3 OXA-48-like; 1 OXA-48-like+NDM)	2 (OXA-48-like)
Extremadura (89)	58 (41 OXA-48-like; 9 KPC; 7 VIM; 1 NDM)	25 (17 VIM; 2 OXA-48-like; 2 KPC; 2 NDM; 1 KPC+VIM; 1 OXA-48-like+VIM)	6 (4 OXA-48-like; 2 VIM)
Galicia (273)	220 (190 OXA-48-like; 18 NDM; 6 VIM; 4 KPC; 1 IMP; 1 OXA-48-like+NDM)	27 (9 VIM; 0 OXA-48-like; 4 KPC; 4 NDM; 1 OXA-48-like+KPC)	26 (18 OXA-48-like; 3 VIM; 2 NDM; 1 KPC; 1 IMP; 1 OXA-48-like+NDM)
Comunidad de Madrid (1.859)	1.433 (838 OXA-48-like; 285 KPC; 112 VIM; 90 OXA-48-like+NDM; 67 NDM; 19 KPC+VIM; 13 OXA-48-like+KPC; 4 OXA-48-like+VIM; 2 VIM+NDM; 1 OXA-48-like+KPC+VIM; 1 IMP; 1 OXA-48-like+VIM+NDM)	219 (88 OXA-48-like; 73 VIM; 31 KPC; 15 NDM; 4 OXA-48-like+VIM; 3 OXA-48-like+KPC; 2 OXA-48-like+KPC+VIM; 2 KPC+VIM; 1 OXA-48-like+NDM; 1 OXA-48-like+KPC+NDM)	207 (141 OXA-48-like; 26 VIM; 21 KPC; 17 NDM; 1 OXA-48-like+NDM; 1 OXA-48-like+KPC)
*Melilla (17)	14 (10 NDM; 2 OXA-48-like; 2 OXA-48-like+NDM)	NR	3 OXA-48-like
Región de Murcia (51)	38 (21 NDM; 11 KPC; 3 VIM; 1 OXA-48-like; 1 IMI; 1 OXA-48-like+NDM)	5 (3 NDM; 2 VIM)	8 (7 OXA-48-like; 1 NDM)
Comunidad Foral de Navarra (15)	12 (9 KPC; 3 NDM)	1 NDM	2 OXA-48-like
País Vasco (203)	100 (63 OXA-48-like; 18 NDM; 12 VIM; 4 KPC; 2 OXA-48+NDM; 1 OXA-48+VIM)	79 (39 NDM; 25 VIM; 6 OXA-48-like; 5 KPC+NDM; 1 KPC; 1 OXA-48-like+NDM; 1 VIM+NDM; 1 OXA-48-like+KPC+NDM)	24 (12 OXA-48-like; 8 NDM; 2 OXA-48-like+NDM; 1 VIM; 1 KPC)
La Rioja (22)	16 (13 OXA-48-like; 2 KPC; 1 NDM)	2 IMP	4 (4 OXA-48-like)
Comunidad Valenciana (407)	353 (327 OXA-48-like; 8 KPC; 7 VIM; 4 NDM; 4 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+NDM; 1 OXA-48-like+KPC; 1 OXA-48-like+IMP)	34 (22 VIM; 11 OXA-48-like; 1 NDM)	20 (15 OXA-48-like; 3 NDM; 1 VIM; 1 KPC)

NR: No registrados; *Ciudad Autónoma.

En 2023 los aislados procedentes de líquidos estériles produjeron principalmente las carbapenemasas OXA-48-like (383; 70%), NDM (54; 9,8%), KPC (43; 7,8%), VIM (38; 6,9%) y GES (2; 0,4%). Además, 31 (5,6%) aislados produjeron más de una carbapenemasa, OXA-48-like+NDM (23; 4,2%), KPC+VIM (4; 0,7%), OXA-48-like+VIM (2; 0,4%), VIM+NDM (1; 0,2%), y OXA-48-like+KPC (1; 0,2%). Las tendencias en las cepas invasivas durante el periodo 2021-2023 fueron similares a las de las cepas no invasivas. En Eco-PC se observa un incremento en la proporción de cepas productoras de OXA-48-like y un descenso en la proporción de cepas productoras de VIM en cepas invasivas no detectado en las no invasivas. En el caso de Eco-PC no se detectó producción de KPC ni coproducción de carbapenemasas (Figura 6).

Figura 6. Distribución de cepas notificadas productoras de carbapenemasas por tipo y especie en cepas invasivas, 2021-2023. Se representan valores $\geq 0,4\%$.



5.2. Cepas secuenciadas

El protocolo de RedLabRA establece realizar un análisis conjunto por secuenciación genómica completa de cepas representativas; el criterio de inclusión para la selección de estas cepas es las de un representante de cada combinación ST/tipo de carbapenemasa por hospital.

Las peculiaridades mencionadas con anterioridad (ver apartado 3) condicionaron que en 2023 se dispusieran de 2.008 secuencias completas procedentes de diferentes orígenes:

- Cepas representativas secuenciadas por los LN2, seleccionadas según protocolo y enviadas al CNM: **892 secuencias.**
- Cepas seleccionadas por los LN2 para su secuenciación en el CNM: **1.116 cepas**, de las cuales 726 (65%; un 112% más que el año anterior) fueron seleccionadas siguiendo criterios indicados en el protocolo establecido, y 390 (35%) por criterios fenotípicos/epidemiológicos (ausencia de datos moleculares suficientes para realizar selección según protocolo).

La selección basada en criterios fenotípicos/epidemiológicos es una aproximación subóptima y temporal (a la espera del escalado de capacidades en algunos LN2) que lleva inherente el riesgo de la infradetección de clones circulantes. Para minimizarlo, se aplicaron criterios de selección amplios con los que se aumentó la posibilidad de incluir más de una cepa de cada ST por hospital y tipo de carbapenemasa. Este hecho se corrigió tras la secuenciación y confirmación de ST/tipo de carbapenemasa excluyendo los duplicados para el análisis final (ver el siguiente apartado “Análisis por secuenciación de genomas completos de cepas representativas a nivel nacional”).

Las 2.008 secuencias disponibles correspondieron a 1.219 Kpn-PC, 408 Eco- PC y 381 Eclo-PC. Los resultados obtenidos del análisis filogenético se utilizaron para la selección de un solo representante por especie, ST y tipo de carbapenemasa de cada hospital, quedando para el análisis definitivo 1.488 aislados: 795 Kpn, 371 Eco y 322 Eclo.

5.3. Análisis por secuenciación de genomas completos de cepas representativas a nivel nacional

Este apartado refleja los resultados obtenidos en uno de los principales objetivos establecidos por RedLabRA, el análisis de la diseminación interhospitalaria e interregional de los clones de Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC circulantes en España mediante secuenciación de genomas completos. La información más relevante de estos **1.488 aislados** a nivel de ST, tipo de carbapenemasas y lugar de aislamiento se refleja en los siguientes enlaces al programa interactivo Microreact ([enlace microreact kpn](#), [enlace microreact eclo](#), [enlace microreact eco](#)). Las cepas representativas incluidas en esta selección procedían de 142 hospitales representantes de las 17 CC. AA. y de Melilla.

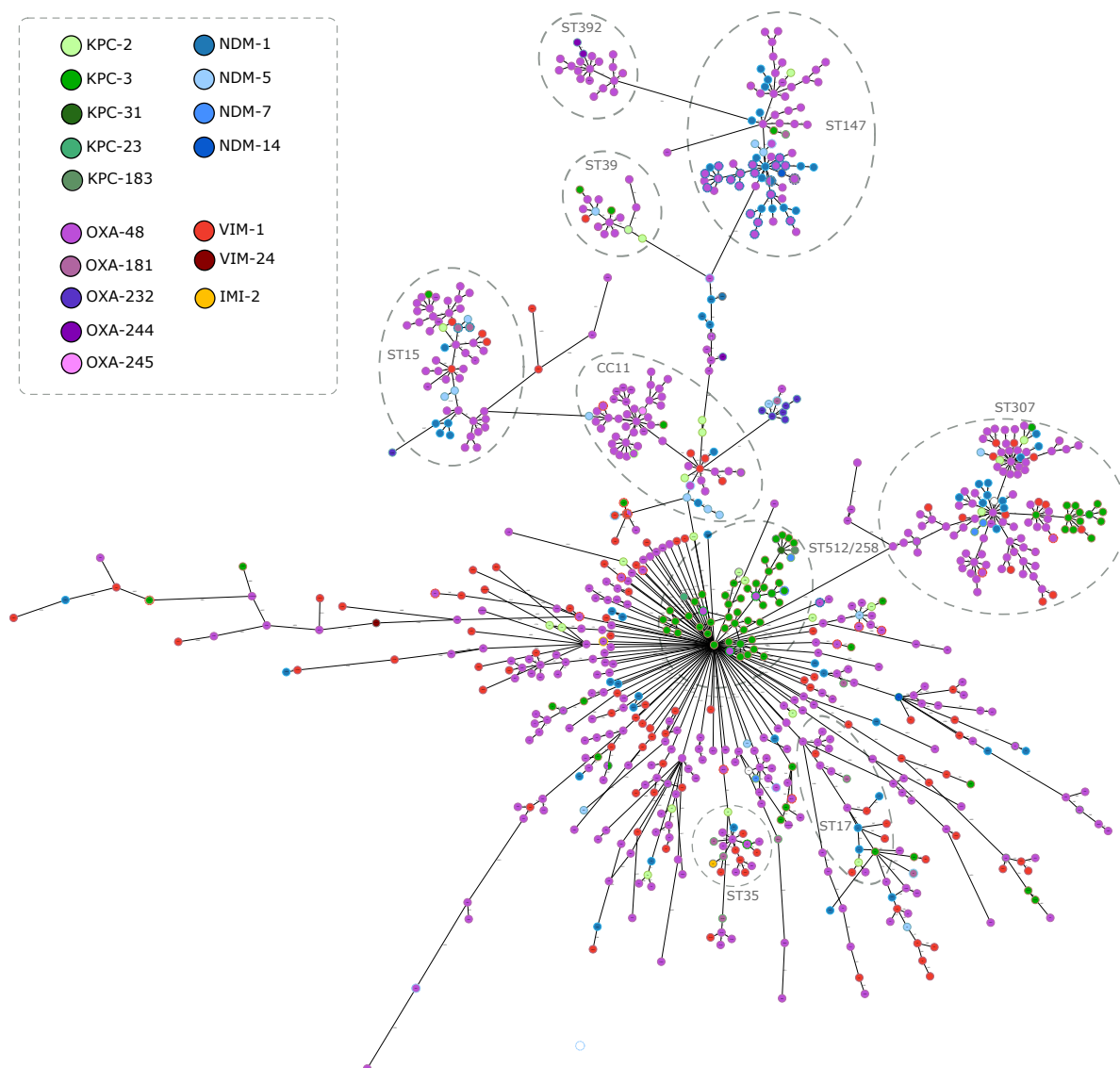
5.3.1. Distribución según secuenciotipos en cepas representantes

Las **795 cepas de Kpn-PC** pertenecieron a un total de 204 STs; 13 de los cuales (ST307, ST147, ST15, ST11, ST512, ST392, ST17 ST405, ST35, ST39, ST37, ST101 y ST13) se detectaron en al menos 10 hospitales y 5 CC. AA. ST307 fue el más ampliamente distribuido, detectándose en 76 hospitales y todas las CC. AA. y Ciudades Autónomas, excepto Murcia y Ceuta ([enlace microreact kpn](#), Figura 7).

Las **322 cepas de Eclo-PC** pertenecieron a las siguientes especies: 231 *E. hormaechei*, 44 *E. roggenkampii*, 15 *Enterobacter kobei*, 7 *Enterobacter mori*, cuatro *Enterobacter ludwigii*, cuatro *Enterobacter asburiae* y un *Enterobacter chengduensis*; en 16 de ellos no se pudo llegar a la identificación de especie. Estas 322 cepas pertenecieron a 110 STs, aunque los secuenciotipos ST78, ST114 y ST90 de *E. hormaechei* y ST1074 de *E. roggenkampii* se detectaron en al menos 10 hospitales y 6 CC. AA. ST78 y ST114 fueron los que mostraron una mayor dispersión geográfica, detectándose en 33 hospitales y 12 CC. AA., y en 29 hospitales y 11 CC. AA., respectivamente ([enlace microreact eclo](#), Figuras 8 y 9).

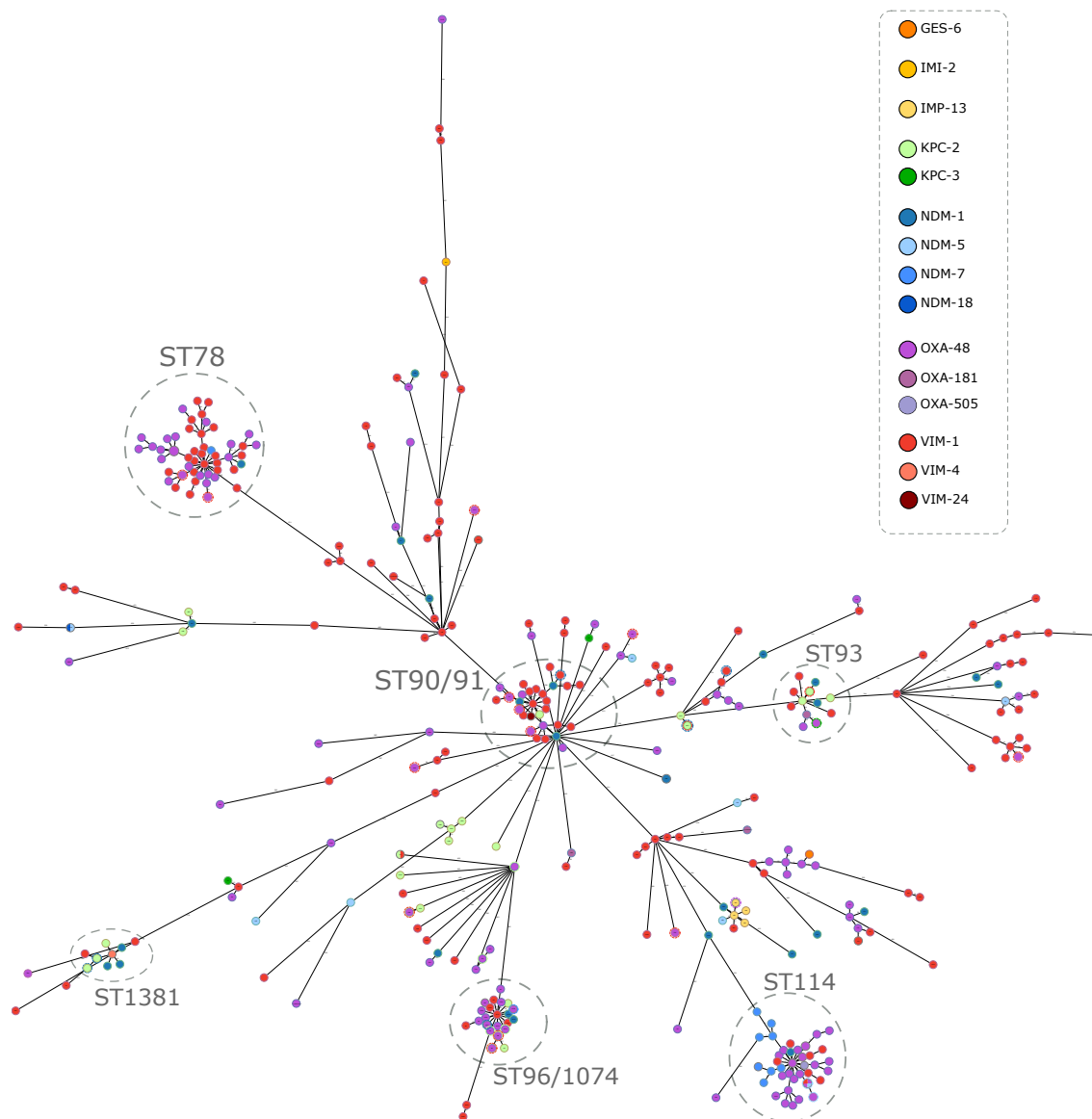
Las **371 cepas de Eco-PC** pertenecieron a 150 STs, de los cuales ST131, ST38, ST88, ST69, ST58 y ST10 se detectaron en más de 10 hospitales y 8 CC. AA. ST131 y ST38 fueron los más ampliamente distribuidos, estando presentes en 26 hospitales y 14 CC. AA. y en 24 hospitales y 13 CC. AA. diferentes, respectivamente ([enlace microreact eco](#), Figura 10).

Figura 7. Estructura poblacional de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.358 genes. El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y mediante líneas discontinuas se señalan los principales secuenciotipos por MLST. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la más frecuente.



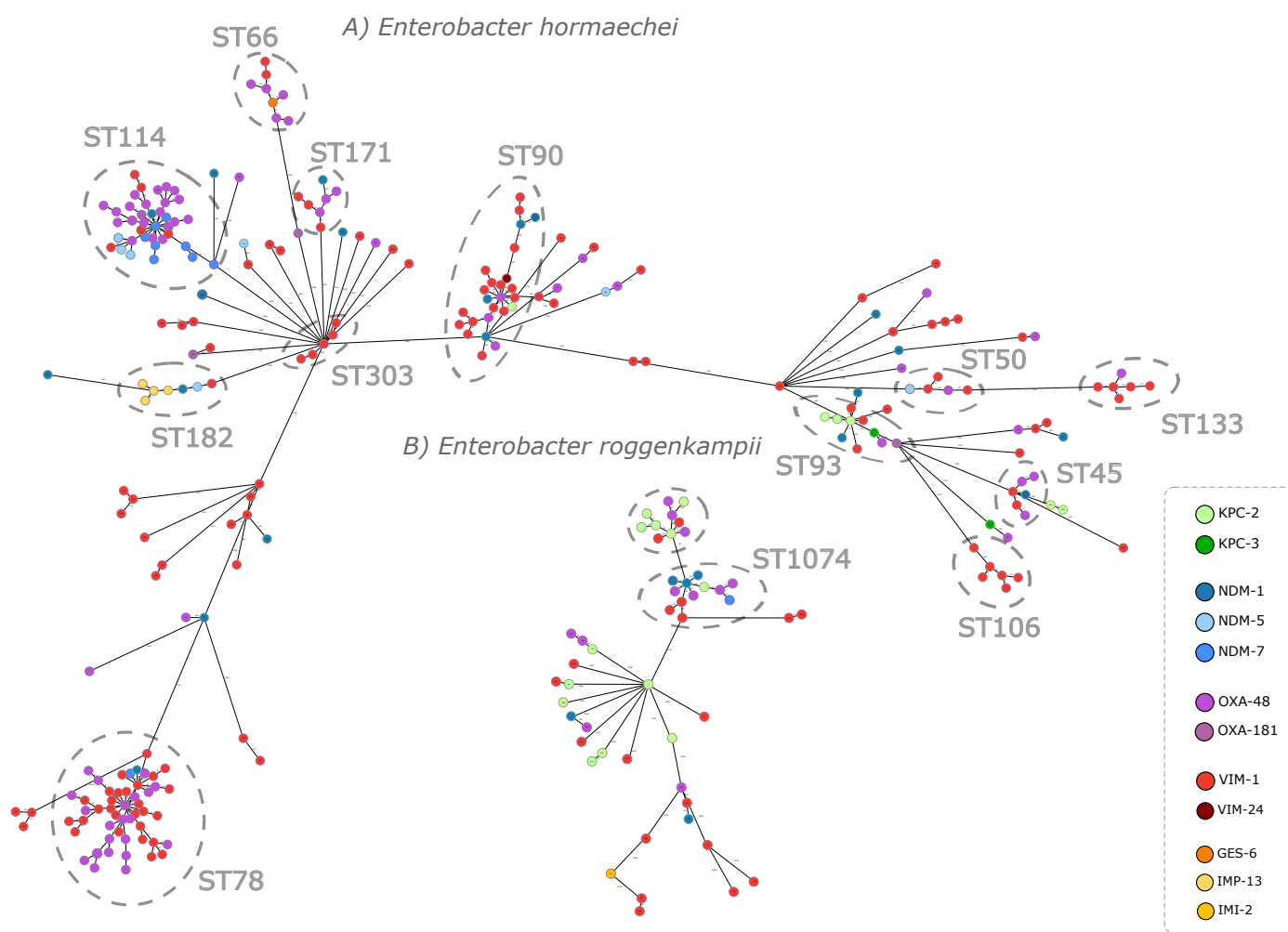
*Esta figura representa una visión global de la estructura poblacional de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas que, sin embargo, no permite hacer seguimientos específicos de las características de cepas determinadas. Para más información en este sentido recomendamos acceder a los enlaces del programa Microreact ([enlace microreact kpn](#)).

Figura 8. Estructura poblacional de *Enterobacter cloacae* complex productor de carbapenemasas: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en un cgMLST de 631 genes obtenido a partir de 36 genomas de referencia (NCBI RefSeq). El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y mediante líneas discontinuas se señalan los principales secuenciotipos por MLST. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la más frecuente.



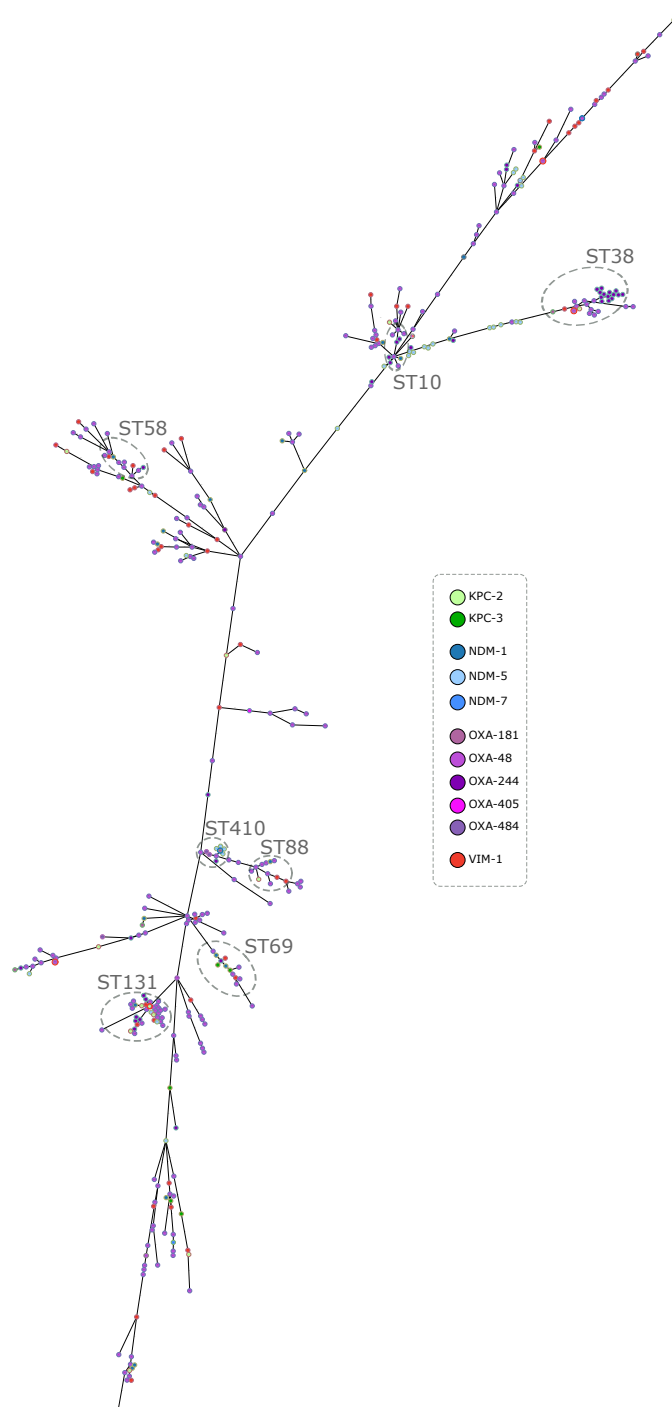
*Esta figura representa una visión global de la estructura poblacional de *E. cloacae* complex productor de carbapenemasas que, sin embargo, no permite hacer seguimientos específicos de las características de cepas determinadas. Para más información en este sentido recomendamos acceder a los enlaces del programa Microreact ([enlace_microreact_eclo](https://microreact.org/)).

Figura 9. Estructura poblacional de los ST mayoritarios de *Enterobacter hormaechei* y *Enterobacter roggenkampii* productores de carbapenemasas aislados en 2023: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.123 y 2.466 genes, respectivamente. El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y mediante líneas discontinuas se señalan los principales secuenciotipos por MLST. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la más frecuente.



*Esta figura representa una visión global de la estructura poblacional de los STs mayoritarios de *E. hormaechei* y *E. roggenkampii* productores de carbapenemasas que, sin embargo, no permite hacer seguimientos específicos de las características de cepas determinadas. Para más información en este sentido recomendamos acceder a los enlaces del programa Microreact ([enlace microreact_ezlab](https://microreact.ezlab.net/)).

Figura 10. Estructura poblacional de *Escherichia coli* productor de carbapenemasas: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.513. El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y mediante líneas discontinuas se señalan los principales secuenciotipos por MLST. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la más frecuente.



*Esta figura representa una visión global de la estructura poblacional de *E. coli* productor de carbapenemasas que, sin embargo, no permite hacer seguimientos específicos de las características de cepas determinadas. Para más información en este sentido recomendamos acceder a los enlaces del programa Microreact ([enlace microreact eco](https://microreact.org/)).

5.3.2. Distribución según tipo de carbapenemasa en cepas representantes

Se detectaron cepas de Kpn-PC productoras de OXA-48, KPC-3, VIM-1, NDM-1, KPC-2 y NDM-5 en 110/17, 54/14, 52/13, 46/18, 20/11 y 20/10 hospitales/CC. AA., respectivamente ([enlace microreact kpn](#), Figura 2). Se detectó la producción de variantes de OXA-48 (11 OXA-181, 8 OXA-232, 3 OXA-505, 3 OXA-244, una OXA-245, una OXA-64 y una OXA-436) en cepas representantes pertenecientes a 15 STs y procedentes de 25 hospitales y 12 CC. AA. Se identificaron variantes de KPC minoritarias (KPC-23, KPC-31, KPC-183 y una nueva variante de KPC pendiente de la asignación de nomenclatura definitiva) en cuatro hospitales de tres CC. AA.; algunas de las cuales se han relacionado previamente con la resistencia a ceftazidima/avibactam. Por último, cepas procedentes de 10 hospitales y cinco CC. AA. produjeron variantes minoritarias de NDM; NDM-7, NDM-14, NDM-18 de 5/4, 5/3 y 1/1 hospitales/CC. AA., respectivamente ([enlace microreact kpn](#), Figura 7). Cabe destacar el caso de NDM-14 en cepas del ST147, emergente en las Islas Canarias, donde produjo un gran brote de 32 casos asociado a dos hospitales en 2023.

Las carbapenemasas con mayor diseminación entre Eclo-PC fueron VIM-1, OXA-48, NDM-1, KPC-2, OXA-48+VIM-1 y NDM-5, presentes en 59/13, 43/13, 18/10, 15/9, 15/9 y 7/6 hospitales/CC. AA., respectivamente ([enlace microreact eco](#), Figura 8 y 9).

Las carbapenemasas con mayor diseminación entre las cepas de Eco-PC fueron OXA-48, OXA-244, VIM-1, NDM-5, NDM-1 y KPC-2 presentes en 66/17, 28/14, 27/12, 24/1, 14/8 y 11/9 hospitales/CC. AA., respectivamente ([enlace microreact eco](#), Figura 10).

Cabe destacar la detección de cepas productoras de dos o más carbapenemasas en más de un hospital/CC. AA., entre las que destacan las siguientes combinaciones: Kpn/OXA-48-like+NDM (detectado en 24/10 hospitales/CC. AA.), Kpn/OXA-48-like+VIM (10/7), Eclo/OXA-48-like+VIM (7/6), Kpn/OXA-48-like/KPC (6/4), Eclo/OXA-48-like+NDM (4/3), Eclo/OXA-48-like+KPC (4/3), Eco/OXA-48-like+VIM (4/2), Eclo/VIM+NDM (3/3), Eco/OXA-48-like+NDM (3/3) y Kpn/KPC+NDM (3/3).

5.3.3. Distribución de las principales combinaciones secuenciotipo/tipo de carbapenemasa en cepas representantes

Según este análisis de cepas representantes se detectaron 23 combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa presentes en al menos 8 hospitales diferentes (Tabla 4). Catorce, cuatro y cinco combinaciones correspondían a cepas de Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC, respectivamente. Los cinco clones de alto riesgo de Kpn-PC con una mayor dispersión fueron ST307/OXA-48, presente en 69 hospitales de 15 CC. AA., ST512/KPC-3, en 39 hospitales de 14 CC. AA., ST15/OXA-48, en 32 hospitales de 10 CC. AA., ST11/OXA-48, en 32 hospitales de 9 CC. AA., y ST147/OXA-48, en 30 hospitales de 9 CC. AA. En el caso de Eclo-PC destaca el ST78/VIM-1 detectado en 24 hospitales de 10 CC. AA. (Tabla 4).

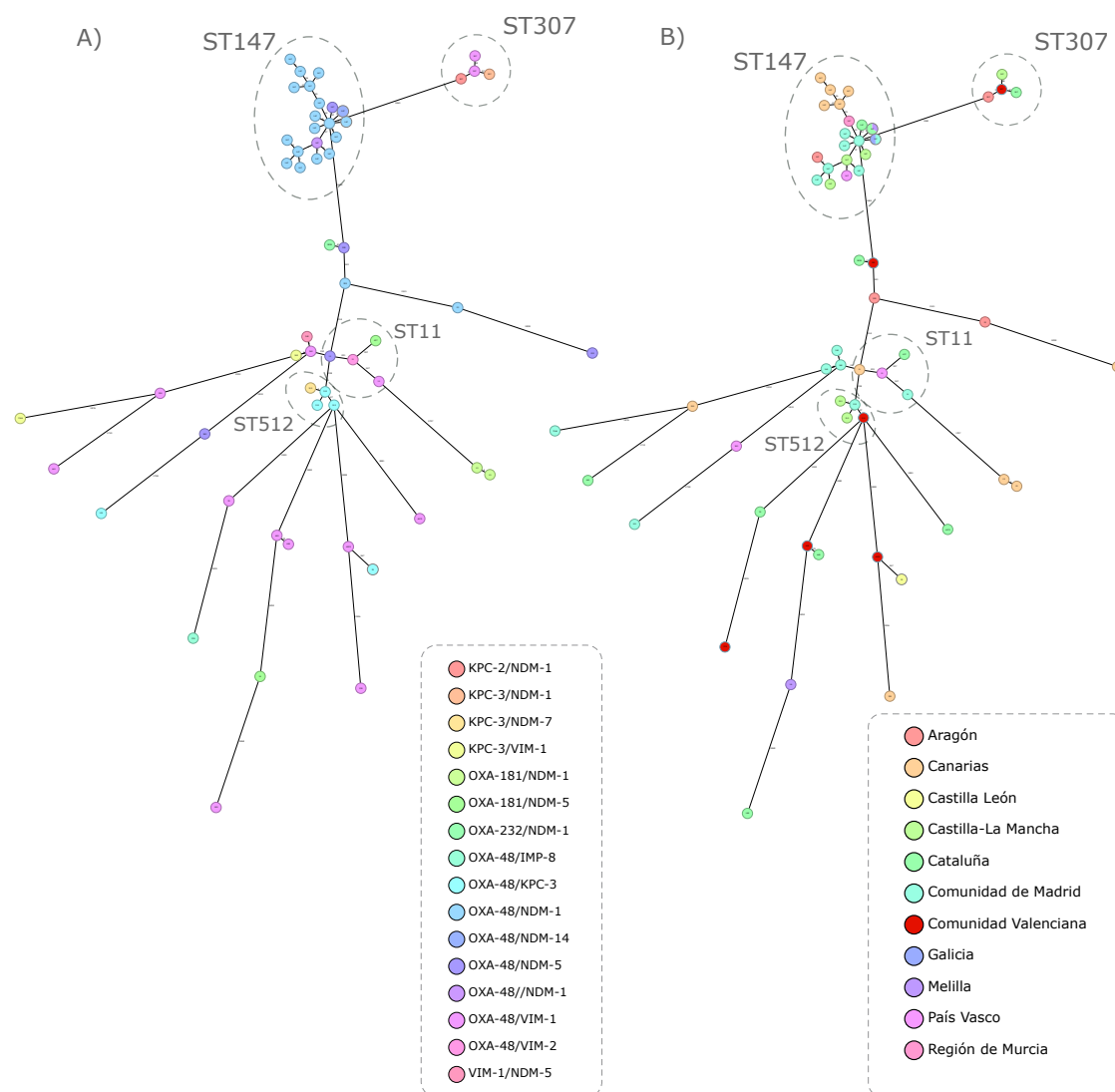
Entre las cepas productoras de más de un tipo de carbapenemasa, destaca la asociación de OXA-48+NDM (principalmente NDM-1) y el ST147 de Kpn-PC. Esta asociación se ha detectado en 18 hospitales de 7 CC. AA.

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

Combinación ST/ tipo de carbapenemasa	Especie	Nº hospitales/ Nº CC. AA.	CC. AA.
ST307/OXA-48	Kpn	69/15	Comunidad Valenciana, Andalucía, Comunidad de Madrid, País Vasco, Castilla-La Mancha, Canarias, Castilla y León, Galicia, Asturias, Cataluña, Aragón, Extremadura, Cantabria, Melilla, Islas Baleares
ST512/KPC-3	Kpn	39/14	Castilla-La Mancha, Comunidad de Madrid, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Andalucía, Extremadura, Aragón, Comunidad Foral de Navarra, La Rioja, Región de Murcia, País Vasco, Cantabria, Cataluña, Galicia
ST15/OXA-48	Kpn	32/10	Andalucía, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Canarias, Castilla-La Mancha, Extremadura, Cataluña, Galicia, Castilla y León, Asturias
ST11/OXA-48	Kpn	32/9	Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Castilla y León, Cantabria, Extremadura, La Rioja, País Vasco, Asturias, Canarias
ST147/OXA-48	Kpn	30/9	Comunidad de Madrid, Castilla y León, Asturias, Comunidad Valenciana, Canarias, Galicia, País Vasco, Aragón, Cataluña
ST78/VIM-1	Eclo	24/10	Castilla y León, Comunidad de Madrid, Andalucía, Islas Baleares, Comunidad Valenciana, País Vasco, Canarias, Castilla-La Mancha, Galicia, Asturias
ST147/OXA-48+NDM1	Kpn	18/7	Comunidad de Madrid, Canarias, Castilla-La Mancha, Galicia, País Vasco, Región de Murcia, Aragón
ST147/NDM-1	Kpn	17/10	Comunidad de Madrid, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Aragón, Galicia, Asturias, Melilla, Andalucía, Cantabria
ST131/OXA-48	Eco	17/9	Comunidad de Madrid, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Cantabria, Extremadura, La Rioja, Canarias, Asturias, Cataluña
ST114/OXA-48	Eclo	16/7	Comunidad de Madrid, Andalucía, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Galicia, Comunidad Valenciana

Combinación ST/ tipo de carbapenemasa	Especie	Nº hospitales/ Nº CC. AA.	CC. AA.
ST392/OXA-48	Kpn	16/7	Comunidad de Madrid, Galicia, Cataluña, Canarias, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Aragón
ST38/OXA-244	Eco	14/10	Islas Baleares, País Vasco, Cataluña, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Melilla, Región de Murcia, Comunidad Valenciana, Aragón, Comunidad de Madrid
ST307/KPC-3	Kpn	14/3	Comunidad de Madrid, Castilla y León, Extremadura
ST90/VIM-1	Eclo	13/10	Comunidad de Madrid, Asturias, Castilla y León, Galicia, Extremadura, Cataluña, Islas Baleares, País Vasco, Canarias, Comunidad Valenciana
ST307/VIM-1	Kpn	13/7	Comunidad de Madrid, Castilla y León, Extremadura, País Vasco, Galicia, Andalucía, Comunidad Valenciana
ST405/OXA-48	Kpn	11/10	País Vasco, Cataluña, Comunidad Valenciana, Asturias, Comunidad de Madrid, Canarias, Galicia, Cantabria, Andalucía, Castilla y León
ST307/NDM-1	Kpn	11/8	País Vasco, Canarias, Islas Baleares, Galicia, La Rioja, Aragón, Andalucía, Comunidad Foral de Navarra
ST78/OXA-48	Eclo	11/7	Comunidad de Madrid, Cataluña, Asturias, Andalucía, País Vasco, Cantabria, Castilla-La Mancha
ST88/OXA-48	Eco	10/6	Comunidad de Madrid, Asturias, Andalucía, Cataluña, Castilla y León, Cantabria
ST39/OXA-48	Kpn	10/4	Comunidad de Madrid, Cataluña, Andalucía, Aragón
ST38/OXA-48	Eco	9/7	Cataluña, Castilla y León, Aragón, Cantabria, Galicia, Andalucía, Castilla-La Mancha
ST17/OXA-48	Kpn	9/6	Cataluña, Galicia, Comunidad de Madrid, Canarias, Andalucía, Cantabria
ST349/OXA-48	Eco	8/5	Canarias, Andalucía, Comunidad de Madrid, Melilla, Galicia

Figura 11. Estructura poblacional de *Klebsiella pneumoniae* productora de más de una carbapenemasa: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.358 genes. El color del sombreado de los círculos indica el gen de las carbapenemasas que portan y mediante líneas discontinuas se señalan los principales secuenciotipos por MLST.



*Esta figura representa una visión global de la estructura poblacional de *K. pneumoniae* productora de más de una carbapenemasa que, sin embargo, no permite hacer seguimientos específicos de las características de cepas determinadas. Para más información en este sentido recomendamos acceder a los enlaces del programa Microreact ([enlace microreact kpn](#)).

5.3.4. Producción de β -lactamasas de espectro extendido en cepas representantes

La BLEE asociada con más frecuencia a la diseminación de carbapenemasas en las tres especies fue la CTX-M-15: 49,9% en Kpn-PC, presente en todas las CC. AA., 16,8% en Eclo-PC, presente en 13 CC. AA., y 17,5% en Eco-PC, presente en 14 CC. AA.

Las otras BLEEs detectadas con más frecuencia tras CTX-M-15 fueron la SHV-27 (2,1%) y la SHV-187 (1,4%) en Kpn-PC, en 9 y 7 CC. AA., respectivamente; la CTX-M-9 (10,6%) y la SHV-12 (10,4%) en Eclo-PC, en 9 y 11 CC. AA., respectivamente; y la CTX-M-27 (3,5%) en Eco-PC, en 9 CC. AA. La CTX-M-9 permanece asociada principalmente a *E. cloacae* complex productor de VIM-1 de Islas Baleares y Cataluña, mientras que CTX-M-27 se asocia mayoritariamente a *E. coli* productor de OXA-244 en 8 CC. AA. ([enlace microreact kpn](#), [enlace microreact eclo](#), [enlace microreact eco](#)).

5.3.5. Tipos capsulares y virulencia en *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemas en cepas representantes

Cuatro cepas representantes de Kpn-PC presentaban genes de virulencia que codifican para yersiniobactina (*ybt*), colibactina (*clb*) y aerobactina (*iuc*) [score de virulencia 5 sobre 5 según los criterios utilizados por Kleborate (13)]: tres ST23/KL1 portadoras de *ybt1*/ICEKp10 *ybt1*/ICEKp10, *clb2*, *iuc1* e *iro1*, dos de ellas además portadoras de *rmpA2* (asociado al fenotipo hipermucoso e hipervirulento), y una ST6423/KL2 portadora de *ybt12*/ICEKp10, *clb1*, *iuc2* e *iro2*. Tres de ellas eran productoras de OXA-48 y procedían de Canarias, Castilla y León y País Vasco, mientras que la restante producía VIM-1 y procedía de Andalucía.

En total, 22 (2,8%) de las 795 cepas representantes de Kpn-PC en 2023 tuvieron el gen *rmpA2*: 12 ST147 (3 OXA-48+NDM-1, 3 OXA-48+NDM-14, 2 NDM-14 y una NDM-5), tres ST23 (una OXA-48, una VIM-1 y una OXA-48+NDM-1), tres ST15 (2 NDM-5 y una NDM-1), dos ST395 (una de cada OXA-48 y NDM-1), una ST307 (KPC-2+NDM-1) y una ST2096 (OXA-232).

Treinta y cuatro cepas procedentes de 9 CC. AA. presentaban *ybt* e *iuc1*, pero no *clb*, (score de virulencia de 4): 20 eran portadoras de *ybt9*/ICEKp3 (asociado al ST147/KL64), cinco de *ybt16*/ICEKp12 (asociado al ST37/KL14 y ST25/KL2), cuatro de *ybt10*/ICEKp4 (ST307/KL102 y ST15/KL24), dos de *ybt14*/ICEKp5 (ST39/KL23) y una portadora de *ybt16*/ICEKp12 (ST395/KL2). De ellas, 10 producían OXA-48, 7 OXA-48 + NDM-1, tres OXA-48+NDM-14, tres NDM-1, 3 NDM-5, dos NDM-14, dos KPC-2, una OXA-48+OXA-64+NDM-1, una OXA-244, una KPC-2+NDM-1 y una KPC-3.

Cinco cepas presentaban sólo aerobactina (score de 3), 6 presentaban yersiniobactina y colibactina (score de 2), 319 presentaban sólo yersiniobactina (score de 1) y 427 no presentaban genes de virulencia (score de 0).

5.4. Análisis conjunto de las cepas representantes recogidas por RedLabRA entre 2021 y 2023

5.4.1. Distribución geográfica de las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa en cepas representantes (2022-2023)

Las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa presentes en al menos 8 hospitales en 2023 se reflejan en la Tabla 5, en comparación con la situación de esas mismas combinaciones en 2022. En todas las combinaciones detectadas en 2023 se observó un incremento en el número de hospitales y CC. AA. implicados respecto a la distribución de 2022, excepto en el caso de ST17/OXA-48.

Tabla 5. Distribución geográfica de las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa presentes en al menos ocho hospitales. Comparativa 2022-2023.

Combinación ST/ tipo de carbapenemasa	Especie	Nº hospitales/ Nº CC. AA. 2022	Nº hospitales/ Nº CC. AA. 2023
ST307/OXA-48	Kpn	47/14	68/15
ST512/KPC-3	Kpn	29/9	39/14
ST15/OXA-48	Kpn	22/11	32/10
ST11/OXA-48	Kpn	26/8	32/9
ST147/OXA-48	Kpn	20/9	30/9
ST78/VIM-1	Eclo	8/6	24/10
ST147/OXA-48+NDM-1	Kpn	3/3	18/7
ST147/NDM-1	Kpn	14/6	17/10
ST131/OXA-48	Eco	7/5	17/9
ST392/OXA-48	Kpn	10/6	16/7
ST114/OXA-48	Eclo	12/5	16/7
ST38/OXA-244	Eco	1/1	14/10
ST307/KPC-3	Kpn	8/5	14/3
ST90/VIM-1	Eclo	8/6	13/10
ST307/VIM-1	Kpn	7/5	13/7
ST405/OXA-48	Eco	6/6	11/10
ST78/OXA-48	Eclo	6/5	11/7
ST88/OXA-48	Eclo	3/3	10/6
ST307/NDM-1	Kpn	5/4	11/8
ST39/OXA-48	Kpn	4/3	10/4
ST38/OXA-48	Eco	-	9/7
ST17/OXA-48	Kpn	10/5	9/6
ST349/OXA-48	Eco	1/1	8/5

5.4.2. Análisis de agrupaciones interhospitalarias por cgMLST en cepas representantes (2021-2023)

El estudio de las agrupaciones interhospitalarias se realizó mediante cgMLST, aplicando un punto de corte de cinco alelos de diferencia máxima en comparaciones pareadas para considerar asociación. Se analizaron conjuntamente cepas de 2021, 2022 y 2023.

En el caso de Kpn-PC se detectaron 94 agrupaciones con aislados de dos o más hospitales que en todos los casos engloban cepas de 2023. Las agrupaciones detectadas según el número de hospitales implicados en cada una de ellas fueron: una (1,1%) en 7 hospitales, cinco (5,3%) en cinco hospitales, 9 (9,6%) en cuatro hospitales, 11 (11,7%) en tres hospitales y 68 (72,3%) en dos hospitales.

La Tabla 6 muestra las 26 agrupaciones de Kpn-PC que involucraron a más hospitales (tres o más), 19 de ellas intercomunitarias. Los STs implicados en un mayor número de agrupaciones fueron ST512 (7), ST147 (5), ST307 (4) y ST11 (3) (Figura 12). Cabe destacar la detección de tres agrupaciones intercomunitarias afectando al menos a tres hospitales de cepas del ST147 productoras de OXA-48, NDM-1 y ambas: la primera incluyó cepas de la Comunidad de Madrid, Aragón y Castilla-La Mancha, la segunda de la Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha, y la tercera de Galicia y la Comunidad de Madrid. También es reseñable la agrupación de cinco cepas del ST437 productoras de OXA-232 detectada en cuatro hospitales de la Comunidad Valenciana (Tabla 6, Figura 12).

Las restantes 68 agrupaciones de Kpn-PC afectaron a dos hospitales, de las cuales solo 18 fueron intercomunitarias. Entre estas 18 cabe destacar que las agrupaciones de ST11 y ST147 fueron mayoritarias; tres del ST11 (dos OXA-48 y una VIM-1) y tres del ST147 (dos NDM-1 y una OXA-48). Dos de las agrupaciones intercomunitarias que afectaron a dos hospitales estaban asociadas a la producción de más de una carbapenemasa; una del ST234/NDM-5 y OXA-181+NDM-5 en Asturias y Navarra y otra del ST7546/KPC-3+VIM-1 en la Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha. Entre las 50 agrupaciones que implicaron a dos hospitales de una misma C. A., destacan 13 relacionadas con cepas productoras de dos carbapenemasas (tres de ellas del ST147/OXA-48+NDM-1 y una de cada asociación de OXA-48+VIM-1, VIM-1+NDM-5 y KPC-3+VIM-1) y tres relacionadas con carbapenemasas poco frecuentes (una ST512/KPC-46/KPC-3/NDM-7, una ST147/NDM-14 y una ST234/OXA-181+NDM-1/NDM-5).

En el caso de Eclo-PC se aplicaron los esquemas de cgMLST específicos de las especies mayoritarias *E. hormaechei* y *E. roggenkampii* y se detectaron 10 y una agrupaciones implicando a dos hospitales, respectivamente; en todos los casos englobaron cepas de 2023. No se identificaron agrupaciones procedentes de tres o más hospitales (Tabla 7). Se detectaron tres agrupaciones intercomunitarias de *E. hormaechei*; una de ellas del ST78/OXA-48 (Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha), otra del ST93/VIM-1 (Castilla y León y Comunidad de Madrid) y otra del ST90/VIM-1 (Castilla y León y Comunidad de Madrid). Además, una agrupación del ST114, aunque afectaba sólo a Canarias, estaba relacionada con la producción de OXA-48, NDM-5, OXA-48+NDM-5 y VIM-1+NDM-5. La agrupación de *E. roggenkampii* era del ST1074/OXA-48 detectada en Castilla y León.

En *E. coli* se detectaron 12 agrupaciones que afectaban a más de dos hospitales, 7 de ellas intercomunitarias y una afectando a tres hospitales (Figura 12). Tres de las agrupaciones intercomunitarias estaban asociadas a la producción de OXA-244 y pertenecían a los secuenciotipos ST131 (Cantabria e Islas Baleares), ST10 (Comunidad de Madrid y País Vasco) y ST442 (Castilla-La Mancha e Islas Baleares) (Tabla 8).

Tabla 6. Agrupaciones interhospitalarias de aislados de *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemasa que afectan a tres o más hospitales detectadas en 2021-2023 y que presentan casos en 2023 mediante cgMLST (≤ 5 alelos de diferencia).

Agrupación	ST	Tipos de carbapenemasa	2021+2022+2023	
			Nº Hosp.	CC. AA.
GK0034	ST11	OXA-48	7	Comunidad Valenciana
GK0035	ST147	OXA-48, NDM-1, OXA-48+NDM-1	5	Comunidad de Madrid, Aragón, Castilla-La Mancha,
GK0036	ST147	OXA-48, NDM-1, OXA-48+NDM-1	5	Comunidad de Madrid, Castilla-La Mancha
GK0037	ST512	KPC-3, KPC-31	5	Comunidad de Madrid, Castilla-La Mancha
GK0038	ST307	OXA-48	5	País Vasco
GK0039	ST512	KPC-3, KPC-31	5	Castilla-La Mancha
GK0040	ST307	OXA-48, VIM-1	4	Cantabria, Comunidad de Madrid, Castilla-La Mancha
GK0041	ST512	KPC-3, OXA-48+KPC-3	4	Aragón, Comunidad de Madrid, La Rioja
GK0042	ST101	OXA-48	4	Cataluña, Aragón, Islas Baleares
GK0043	ST392	OXA-48	4	Castilla y León, Comunidad de Madrid
GK0044	ST512	KPC-3	4	Castilla-La Mancha, Región de Murcia
GK0045	ST147	OXA-48, NDM-1, OXA-48+NDM-1	4	Comunidad de Madrid, Galicia
GK0046	ST147	OXA-48	4	Castilla y León, País Vasco

Agrupación	ST	Tipos de carbapenemasa	2021+2022+2023	
			Nº Hosp.	CC. AA.
GK0047	ST307	OXA-48	4	Comunidad Valenciana
GK0048	ST437	OXA-232	4	Comunidad Valenciana
GK0049	ST5118	OXA-48, OXA-181	3	Comunidad Valenciana, País Vasco, Asturias
GK0050	ST512	KPC-3	3	Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Extremadura
GK0051	ST307	KPC-3	3	Comunidad de Madrid, Castilla y León
GK0052	ST11	OXA-48	3	Cantabria, Comunidad de Madrid
GK0053	ST5000	OXA-48	3	Cantabria, Andalucía
GK0054	ST512	KPC-3	3	Comunidad Valenciana, Cantabria
GK0055	ST147	OXA-48+NDM-14	3	Cataluña, Melilla
GK0056	ST11	VIM-1	3	Islas Baleares, Andalucía
GK0057	ST512	KPC-3	3	Comunidad Foral de Navarra, Castilla y León
GK0058	ST15	OXA-48	3	Comunidad Valenciana
GK0059	ST13	OXA-48	3	Canarias

ST: secuenciotipos. Hosp.: Hospitales: ND: No detectados.

Figura 12. Agrupaciones de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas que afectaron a tres o más hospitales entre 2021-2023 (punto de corte ≤ 5 alelos, cgMLST de 2.358 genes). Se muestran las distancias genéticas en comparaciones pareadas de todos los representantes. El color del sombreado de los círculos indica la comunidad autónoma en la que se ha tomado la muestra, el color de la línea punteada que rodea los círculos indica el año de aislamiento y el número marcado en el interior de los círculos indica el número de representantes (la ausencia de número significa un único representante).

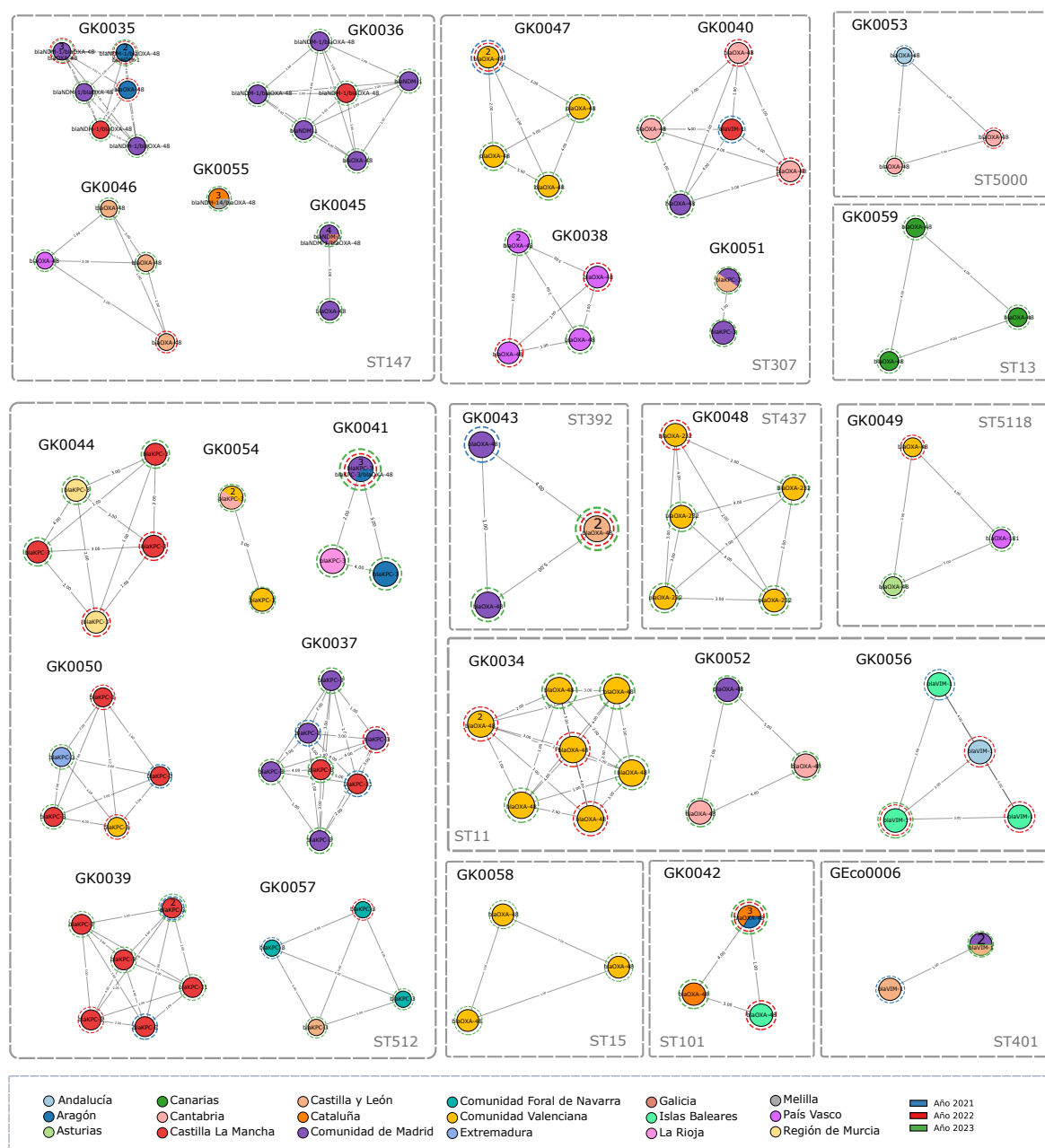


Tabla 7. Agrupaciones interhospitalarias de aislados de *E. hormaechei* (Eho) y *E. roggenkampii* (Ero) productores de carbapenemasas que afectan a dos o más hospitales, detectadas en 2021-2023 y que presentan casos en 2023 mediante cgMLST (≤ 5 alelos de diferencia).

Agrupación	ST	Tipos de carbapenemasa	2021+2022+2023	
			Nº Hosp.	CC. AA.
GEho0002	ST78	OXA-48	2	Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha
GEho0003	ST93	VIM-1	2	Castilla y León y Comunidad de Madrid
GEho0004	ST90	VIM-1	2	Castilla y León y Comunidad de Madrid
GEho0005	ST114	OXA-48, NDM-5, OXA-48+NDM-5, VIM-1+NDM-5	2	Canarias
GEho0006	ST114	NDM-7	2	Castilla y León
GEho0007	ST171	VIM-1	2	País Vasco
GEho0008	ST114	NDM-7	2	Castilla-La Mancha
GEho0009	ST114	OXA-48	2	Comunidad de Madrid
GEho0010	ST114	VIM-1	2	Castilla y León
GEho0011	ST110	VIM-1	2	Islas Baleares
GEro0001	ST1074	OXA-48	2	Castilla y León

ST: secuenciotipos. Hosp.: Hospitales; ND: No detectados.

Tabla 8. Agrupaciones interhospitalarias de aislados de *E. coli* productores de carbapenemasas que afectan a dos o más hospitales, detectadas en 2021-2023 y que presentan casos en 2023 mediante cgMLST (≤ 5 alelos de diferencia).

Agrupación	ST	Tipos de carbapenemasa	2021+2022+2023	
			Nº Hosp.	CC. AA.
GEco0006	ST401	VIM-1	3	Castilla y León y Comunidad de Madrid
GEco0007	ST127	OXA-48	2	Aragón y Cataluña
GEco0008	ST1722	OXA-484	2	Aragón y Región de Murcia
GEco0009	ST10	OXA-244	2	Comunidad de Madrid y País Vasco
GEco0010	ST216	NDM-1	2	Cataluña e Islas Baleares
GEco0011	ST131	OXA-244	2	Cantabria e Islas Baleares
GEco0012	ST442	OXA-244	2	Castilla-La Mancha e Islas Baleares
GEco0013	ST131	OXA-48	2	Extremadura
GEco0014	ST127	OXA-48	2	Castilla y León
GEco0015	ST46	OXA-244	2	Canarias
GEco0016	ST1431	OXA-48	2	Canarias
GEco0017	ST361	NDM-5	2	Comunidad de Madrid

ST: secuenciotipos. Hosp.: Hospitales; ND: No detectados.

6. Análisis del funcionamiento de la red en 2023 y acciones de mejora

El presente informe aporta información relevante sobre la situación en España de Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC en 2023, así como análisis conjuntos de las cepas representativas incluidas entre 2021 y 2023.

La casuística recogida, aunque aún incompleta, es lo suficientemente amplia y representativa para poder establecer un mapa nacional de diseminación de estos patógenos. De hecho, el registro total de casos ha aumentado un 56,5% (4.316 vs. 6.756) entre 2022 y 2023, y el número de cepas representativas finalmente incluidas en el análisis conjunto ha sido un 80,6% superior (824 vs. 1.488). Aunque es difícil desglosar qué parte de este incremento se puede deber a un aumento real de la prevalencia de estas bacterias, se asume, dada la fase de escalado en la que aún se encuentran las capacidades de la Red, que una gran parte se debe al incremento en la capacidad de detección de casos por RedLabRA.

RedLabRA está planteada como una red de subredes autonómicas en las que todos los LN1 están implicados, con la coordinación autonómica de los LN2 y una supra-coordinación a nivel nacional por el LN3 (CNM). Aunque todavía no ha logrado su pleno funcionamiento en todas las CC. AA. (Tabla 2), los datos descritos en 2023 muestran una mejora en la representación de la vigilancia de EPC en España. De hecho, se contó con la participación de todas las CC. AA. y Ciudades Autónomas, con la participación de 9 nuevos LN2 y la designación oficial de LN2 en todas las CC. AA. excepto en una (Castilla La Mancha), y con la aportación de 43 LN1 más que en 2022. Además, se consiguió una mejora significativa en la capacidad de secuenciación y de coordinación de subredes autonómicas. Siete LN2 de diferentes CC. AA. que no realizaban WGS en 2022 han comenzado a hacerlo en 2023, algunos de ellos han justificado la necesidad de esta acción impulsados por los requisitos de la Red. Por último, 11 LN2 de 9 CC. AA. han mejorado sus capacidades de coordinación.

Sin embargo, hay algunas evidentes acciones de mejora en las que es prioritario seguir trabajando:

- a. Mejorar las capacidades de tipificación bacteriana y secuenciación en algunos LN2, que permita una óptima selección de representantes.
- b. Promover nuevos flujos de información y de aislados o secuencias entre LN2 y LN1 de sus regiones que no participen en la Red.
- c. Designar LN2 en Castilla-La Mancha.
- d. Mejorar la agilidad en la obtención de secuencias y en su análisis conjunto, lo que permita actuaciones de política sanitaria precoces ante cambios de tendencias. Este objetivo prioritario de la Red aún no se ha alcanzado por condicionantes a diferentes niveles, principalmente por la diferente implementación del protocolo en las CC. AA. (asociado o no a escasez de recursos específicos) que retrasa los análisis conjuntos. En el apartado del intercambio de información entre los diferentes actores de la Red, cabe destacar el déficit en la comunicación de los casos confirmados desde las CC. AA. a RENAVE, lo que supone también una importante mejora que necesita acción.
- e. Con el objetivo de facilitar el acceso ágil a la información de la distribución espaciotemporal de los clones circulantes, una de las acciones planteadas que está en proceso, es el desarrollo de una plataforma interactiva que permita comparar nuevos casos con los disponibles en una base de datos actualizada de RedLabRA.
- f. Una de las cuestiones que está en continuo debate en RedLabRA es el escalado en los patógenos multirresistentes a vigilar. Se trata de una acción de mejora necesaria de implementar, pero muy condicionada al correcto funcionamiento de Red en su conjunto. El Comité Coordinador está evaluando el momento y forma de proceder al escalado para minimizar el riesgo de colapso de la Red aún en crecimiento. En este aspecto, se está valorando la posible incorporación de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, pendiente de evaluar el impacto de su implementación.

7. Conclusiones

- RedLabRA ha escalado en sus capacidades y funcionamiento en 2023 respecto a 2022, con avances significativos respecto a la participación de un mayor número de LN2, la implicación de un mayor número de LN1, y a las capacidades de secuenciación de los LN2. También se ha conseguido una moderada mejora en la capacidad de tipado bacteriano y de coordinación autonómica entre LN2 y LN1.
- Esta mejora se ha reflejado, por ejemplo, en un aumento del 56,5% de los casos registrados y de un 80,6% de las cepas representativas incluidas en los análisis conjuntos por WGS.
- Aunque no se puede descartar que parte de este aumento se deba a un cambio epidemiológico real, dada la fase de estructuración de la red en la que nos encontramos lo más probable es que la mayor parte de este aumento se deba al aumento de las capacidades de RedLabRA entre 2022 y 2023.
- Los datos recogidos por RedLabRA en 2023 mostraron que en Kpn-PC y Eco-PC la familia de carbapenemasas más prevalente continuaba siendo OXA-48-like, que alcanzó prevalencias cercanas al 70% en ambas especies. Sin embargo, en Eco-PC la producción de VIM fue predominante con un 44,5% de los casos.
- La tendencia al aumento de cepas productoras de más de una carbapenemasa descrita en el informe previo persiste y aumenta en 2023, significando un 5,15% respecto al total de EPC estudiadas, mientras que en 2022 esta cifra fue del 1,85%. Destaca el incremento de cepas productoras de OXA-48-like+NDM mayoritariamente asociado al ST147 de *K. pneumoniae*.
- Cabe resaltar la detección de cepas productoras de tres carbapenemasas; tanto en *K. pneumoniae* (OXA-48-like+KPC+VIM, OXA-48-like+VIM+NDM y OXA-48-like+OXA-48-like+NDM) como en *E. cloacae* complex (OXA-48-like+KPC+VIM, OXA-48-like+KPC+NDM y KPC+VIM+NDM).
- Las combinaciones ST/tipo de carbapenemasa más ampliamente distribuidas a nivel geográfico en 2023 fueron las correspondientes a las Kpn-PC ST307/OXA-48, ST512/KPC-3, ST15/OXA-48, ST11/OXA-48y ST147/OXA-48, detectadas cada una en al menos 30 hospitales y 9 CC. AA.
- El análisis filogenético conjunto de cepas de 2021-2023 por cgMLST (≤ 5 alelos de diferencia) mostró agrupaciones en Kpn-PC implicando al menos a tres hospitales. Diecinueve de estas agrupaciones afectaron a más de una C. A., predominando las que incluyeron cepas del ST512, ST147 y ST307.
- Por tanto, los resultados obtenidos no solo muestran la diseminación interregional de los principales tipos de carbapenemasas y de los STs mayoritarios de Kpn-CP, sino que además sugieren la diseminación interregional de clones específicos con una limitada variabilidad genética.
- RedLabRA se muestra como una herramienta con una gran potencialidad en la vigilancia de patógenos multirresistentes. Sin embargo, y a pesar del progreso en su funcionamiento en 2023, siguen siendo necesarias importantes acciones de mejora para optimizar su rendimiento, sobre todo en los aspectos referentes a la coordinación de subredes autonómicas, a la mejora de los flujos de cepas/secuencias y a la información y agilidad de respuesta.

8. Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Red de Laboratorios para la Vigilancia de Microorganismos Resistentes. https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/red_laboratorios_vigilancia.pdf. Madrid, AEMPS, 2018
2. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations – 2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019.
3. RedLabRA. Cañada-García J. E., Pérez-Vázquez M. y Oteo-Iglesias J. (editores). 2023. Vigilancia Molecular de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas en España – Informe Anual RedLabRA 2021. rep. Instituto de Salud Carlos III. Available at: <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/14e568bd-2e79-4250-b5c7-226825d7b9a4/content> (Accessed: 16 April 2025).
4. RedLabRA. Cañada-García J. E., Pérez-Vázquez M. y Oteo-Iglesias J. (editores). 2024. Vigilancia Molecular de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas en España – Informe Anual RedLabRA 2022. rep. Instituto de Salud Carlos III. Available at: <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/fb84a037-2f30-471b-a62b-4955e7bc0cc9/content> (Accessed: 16 April 2025).
5. Cañada-García, J. E., Pérez-Vázquez, M., & Oteo-Iglesias, J. (2021). RedLabRA; a Spanish Network of Microbiology Laboratories for the Surveillance of Antibiotic Resistant Microorganisms. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 34 Suppl 1(Suppl1), 12–14. <https://doi.org/10.37201/req/s01.03.2021>.
6. Chen, S., Zhou, Y., Chen, Y., & Gu, J. (2018). fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 34(17), i884–i890. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty560>.
7. Wick, R. R., Judd, L. M., Gorrie, C. L., & Holt, K. E. (2017). Unicycler: Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS computational biology*, 13(6), e1005595. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005595>.
8. Ondov, B. D., Treangen, T. J., Melsted, P., Mallonee, A. B., Bergman, N. H., Koren, S., & Phillippy, A. M. (2016). Mash: fast genome and metagenome distance estimation using MinHash. *Genome biology*, 17(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0997-x>.
9. Hunt, M., Mather, A. E., Sánchez-Busó, L., Page, A. J., Parkhill, J., Keane, J. A., & Harris, S. R. (2017). ARIBA: rapid antimicrobial resistance genotyping directly from sequencing reads. *Microbial genomics*, 3(10), e000131. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000131>.
10. Kumar, S., Stecher, G., Li, M., Knyaz, C., & Tamura, K. (2018). MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Molecular biology and evolution*, 35(6), 1547–1549. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>.
11. Cañada-García, J. E., Grippo, N., de Arellano, E. R., Bautista, V., Lara, N., Navarro, A. M., Cabezas, T., Martínez-Ramírez, N. M., García-Cobos, S., Calvo, J., Cercenado, E., Aracil, B., Pérez-Vázquez, M., Oteo-Iglesias, J., & Spanish IMP Study Group (2022). Phenotypic and molecular characterization of IMP-producing Enterobacterales in Spain: Predominance of IMP-8 in *Klebsiella pneumoniae* and IMP-22 in *Enterobacter roggenkampii*. *Frontiers in microbiology*, 13, 1000787. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1000787>.

12. Zankari, E., Hasman, H., Cosentino, S., Vestergaard, M., Rasmussen, S., Lund, O., Aarestrup, F. M., & Larsen, M. V. (2012). Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(11), 2640–2644. <https://doi.org/10.1093/jac/dks261>.
13. Lam, M. M. C., Wick, R. R., Watts, S. C., Cerdeira, L. T., Wyres, K. L., & Holt, K. E. (2021). A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nature communications*, 12(1), 4188. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24448-3>.

