

VIGILANCIA MOLECULAR DE
Klebsiella pneumoniae, *Enterobacter*
cloacae complex y *Escherichia coli*
PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS
EN ESPAÑA.
INFORME ANUAL RedLabRA 2022



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.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



Centro Nacional de Microbiología

**Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades**

Carretera de Pozuelo Km2, Majadahonda
28222 MADRID (ESPAÑA)
Email: redlabra@isciit.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:
<http://hdl.handle.net/20.500.12105/18860>



<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 : 156240151
NIPO Epub: 156240167
DOI: 10.4321/repisalud.18860
I.S.B.N.: No (Free online version)

Diseño y maquetación: Diseño Gráfico Gallego y Asociados, S. L.

Autores:

Miembros de RedLabRA.

Editores:

Javier Enrique Cañada García

María Pérez Vázquez

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 2022. Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología: 2024.

ÍNDICE

1. Antecedentes y objetivos.....	5
2. Protocolo de trabajo de RedLabRA.....	7
3. Ajustes del protocolo de trabajo para optimización de la vigilancia	9
4. Secuenciación y análisis	11
5. Resultados.....	12
5.1. Casos totales registrados en 2022	12
5.2. Cepas secuenciadas	14
5.3. Análisis por secuenciación de genomas completos de cepas representativas a nivel nacional	15
5.4. Análisis conjunto de las cepas representantes recogidas por RedLabRA entre 2021 y 2022	24
6. Análisis del funcionamiento de la red en 2022 y acciones de mejora	30
7. Conclusiones.....	32
8. Bibliografía	34

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 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).

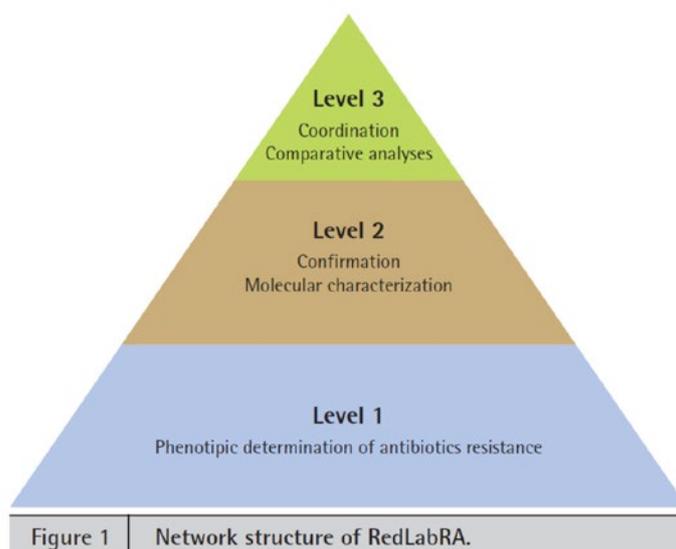
El documento (1) recoge como objetivos específicos de la Red:

- Obtener un diagnóstico microbiológico completo y de calidad en todos los casos de infección y/o colonización por microorganismos resistentes objeto de vigilancia.

- Asegurar que la información microbiológica se incluye en la notificación de casos de acuerdo a los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Estandarizar los procedimientos de detección y caracterización de los mecanismos de resistencia.
- Establecer los mecanismos de intercambio de información entre los laboratorios de la red según las prioridades que se establezcan.

El documento establece también la estructura de la Red, con la organización de los laboratorios de microbiología en diferentes niveles (1,3) (Figura 1).

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



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 (3).

En marzo de 2023 se publicó el primer informe anual de «Vigilancia molecular de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex y *Escherichia coli* productores de carbapenemasas en España. Informe anual RedLabRA 2021» (4).

El presente informe recopila las acciones realizadas por RedLabRA en 2022 así como el análisis de la información generada por la Red.

2. Protocolo de trabajo de RedLabRA

El diseño de RedLabRA establece la organización de los laboratorios de microbiología clínica en tres niveles:

- **Los laboratorios de Nivel 1 (LN1)** son todos los laboratorios de microbiología clínica, que tienen que disponer, al menos, de la capacidad de detectar fenotípicamente el problema de resistencia sometido a vigilancia. Los criterios de sospecha de producción de carbapenemasas aplicados se pueden consultar en el informe de RedLabRA 2021 (4).

El protocolo (1) establece que los LN1 deben coordinarse con los Laboratorios de Nivel 2 (LN2) designados específicamente por las comunidades autónomas (CC. AA.) para su participación en RedLabRA (Tabla 1). Los LN1 envían las cepas productoras de carbapenemasas para su confirmación molecular a los LN2 de su C. A.

- **Los LN2** designados por las CC. AA. caracterizan las cepas a nivel molecular estableciendo, al menos, el tipo de carbapenemasa por secuenciación completa del gen y el secuenciotipo (ST) mediante MLST. Esta información se transmite tanto al LN1 como los Departamentos de Salud Pública de sus correspondientes CC. AA.

Los LN2 envían una cepa, o secuencia de genoma completo, representativa de cada hospital por especie, secuenciotipo, y tipo de carbapenemasa al Centro Nacional de Microbiología (CNM) que actúa como Laboratorio de Nivel 3 (LN3).

- **El LN3** realiza la caracterización conjunta mediante secuenciación genómica completa de todas las cepas representativas a nivel nacional. Además, se encarga de la coordinación y asesoría de la Red, así como de suplir la actividad del LN2 en aquellos casos en los que no está disponible. Los procedimientos de la RedLabRA ([envío de aislados](#), [tipificación mediante MLST](#) y detección de la producción de carbapenemasas mediante métodos [fenotípicos](#) o mediante [amplificación de genes de carbapenemasas](#)) se pueden descargar en la [página web del ISCIII](#)

Durante 2021-2022 la vigilancia de RedLabRA se ha focalizado en *K. pneumoniae*, *E. cloacae* complex y *E. coli* productores de carbapenemasas (Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC, respectivamente).

Tabla 1. Laboratorios de Nivel 2 designados por las CC. AA. para su participación en RedLabRA (2022).

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 (Álava)
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 solo fenotípicos.
- Actuación del CNM como LN2 en aquellas CC. AA. sin designación de LN2.

Durante 2022-2023, desde el Comité Coordinador de RedLabRA se ha realizado 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 implicados. 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 2021 se han mantenido.

La situación de la implementación de RedLabRA por CC. AA. en 2022 se recoge en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. Situación de RedLabRA por comunidad autónoma en 2022 y principales condicionantes para su plena implementación.

CC. AA.	Funcionamiento estructura RedLabRA
Andalucía	Según protocolo establecido.
Aragón	Falta de coordinación entre uno de los LN2 con los LN1.
Principado de Asturias	Según protocolo establecido.
Islas Baleares	Según protocolo establecido.
Islas Canarias	Según protocolo establecido.
Cantabria	Según protocolo establecido.
Castilla y León	Faltan capacidades de secuenciación en LN2.
Castilla-La Mancha	LN2 no designado.
Cataluña	Designados tres LN2. Falta de coordinación de los LN2 con LN1.
Comunidad Valenciana	Varios LN2 designados, situaciones desiguales en cada uno de ellos. Falta de coordinación entre LN2 y con LN1.
Extremadura	Designados dos LN2. Sólo uno de los LN2 participa. Faltan capacidades de secuenciación en LN2.
Galicia	Falta de coordinación de los LN2 con LN1.
Comunidad de Madrid	Varios LN2 designados, situaciones desiguales en cada uno de ellos. Falta de coordinación entre LN2 y con LN1.
Región de Murcia	Faltan capacidades de secuenciación en LN2.
Comunidad Foral de Navarra	Según protocolo establecido.
País Vasco	Falta la participación de uno de los LN2. Falta de coordinación de un LN2 con LN1.
La Rioja	Designado un LN2. Según protocolo establecido.

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 de las secuencias enviadas por los LN2 y de las secuencias obtenidas en el CNM como LN3.

Se analizó la calidad de las lecturas crudas con FASTQC y se trimaron con Trimmomatic (5). Los ensamblados se generaron utilizando Unicycler 0.4.8 (6) y se analizó su calidad mediante QUAST (<https://quast.sourceforge.net/>). Se confirmó la especie bacteriana mediante el análisis de similitud frente a genomas de referencia con Mash v2.3 (7) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/about/prokaryotes/>).

Se aplicaron los esquemas de MLST del Instituto Pasteur (Kpn, Eclo y Eco) y Universidad de Warwick (Eco) para determinar los secuenciotipos (STs) mediante el programa Ariba versión 2.6.2 (8).

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 generadas con MegaX v10.0.5 (9). 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 (10).

El análisis del resistoma se realizó utilizando Ariba versión 2.6.2 (8) frente a la base de datos ResFinder (versión 24-05-2022) (11), 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 (12).

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 2022.

5. Resultados

5.1. Casos totales registrados en 2022

Durante 2022 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 genera por los LN1 y LN2, y se tabula por los LN2 quienes la envían al CNM que actúa como LN3 para su análisis conjunto.

En total se comunicaron 4.316 casos de infección/colonización por los patógenos vigilados: 3.115 (72,2%) Kpn-PC, 719 (16,7%) Eclo-PC y 482 (11,2%) Eco-PC.

Entre los 4.299 casos en los que se comunicó la muestra de aislamiento, 1.510 (35,1%) fueron de orina y 465 (10,8%) fueron de líquidos estériles (413 de sangre); 1.439 (33,5%) se aislaron de exudados rectales o heces. Los aislados procedentes de líquidos estériles fueron 371 (79,8%) Kpn-PC, 58 (12,5%) Eclo-PC y 36 (7,7%) Eco-PC.

Los tipos de carbapenemasas detectados en Kpn-PC fueron 2.150 (69%) OXA-48-like, 590 (18,9%) KPC, 162 (5,2%) NDM, 153 (4,9%) VIM y una GES (0,03%); además, 59 (1,9%) aislados produjeron doble carbapenemasa, 28 (0,9%) OXA-48-like + VIM, 20 (0,6%) OXA-48 like + NDM, ocho (0,3%) OXA-48-like + KPC, dos (0,06%) KPC + VIM, y uno (0,03%) KPC + NDM.

Los tipos de carbapenemasas detectados en Eclo-PC fueron 354 (49,2%) OXA-48-like, 262 (36,4%) VIM, 38 (5,3%) NDM, 25 (3,5%) KPC, 20 (2,78%) GES y una (0,1%) IMP; además 19 (2,6%) aislados produjeron doble carbapenemasa, 11 (1,5%) OXA-48 like + VIM, tres (0,4%) OXA-48-like + NDM, dos (0,3%) KPC + VIM, dos (0,3%) OXA-48-like + IMP, uno (0,1%) VIM + IMP y uno (0,1%) VIM + IMP.

Los tipos de carbapenemasas detectados en Eco-PC fueron 403 (83,6%) OXA-48-like, 38 (7,9%) NDM, 29 (6%) VIM, y 10 (2,1%) KPC; además dos aislados produjeron doble carbapenemasa, uno (0,2%) OXA-48-like + KPC y uno (0,2%) KPC + VIM.

Los aislados procedentes de líquidos estériles produjeron principalmente las carbapenemasas OXA-48-like (345; 74,2%), KPC (38, 8,2%), VIM (36; 7,7%), NDM (35; 7,5%) y GES (4, 0,9%). Además, siete aislados produjeron doble carbapenemasa, OXA-48-like+NDM (5, 1,1%) y OXA-48-like+VIM (2, 0,4%).

Durante 2022 se registraron casos de 104 hospitales pertenecientes a las 17 CC. AA. y Melilla. Las CC. AA. de Castilla y León, Cataluña, Madrid, Asturias, Castilla-La Mancha, Canarias y Andalucía fueron las que presentaron un mayor número de casos registrados con 724, 491, 481, 459, 428, 396 y 372, respectivamente.

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 2022, según comunidad autónoma, especie y tipo de carbapenemasa.

CC. AA.	Kpn-PC	Eclo-PC	Eco-PC
Andalucía (372)	254 (143 OXA-48-like; 61 KPC; 28 VIM; 18 OXA-48-like+VIM; 2 OXA-48-like+NDM; 1 NDM; 1 KPC+NDM)	67 (38 OXA-48-like; 22 VIM; 3 KPC; 2KPC+VIM; 1 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+NDM)	51 (42 OXA-48-like; 6 NDM; 2 VIM; 1 KPC+VIM)
Aragón (51)	40 (27 KPC; 10 OXA-48-like; 2 NDM; 1 VIM)	2 (2 OXA-48-like)	9 (5 OXA-48-like; 4 NDM)
Principado de Asturias (459)	196 (177 OXA-48-like; 7 VIM; 4 OXA-48-like+VIM; 3 NDM; 3 KPC; 2 OXA-48-like+NDM)	157 (141 OXA-48-like; 16 VIM)	106 (105 OXA-48-like; 1 NDM)
Islas Baleares (155)	60 (40 VIM; 15 OXA-48-like; 3 KPC; 2 OXA-48-like+VIM)	90 (89 VIM; 1 OXA-48-like)	5 (3 OXA-48-like; 2 VIM)
Islas Canarias (396)	363 (273 OXA-48-like; 79 NDM; 6 VIM; 5 OXA-48-like+NDM)	20 (12 OXA-48-like; 4 NDM; 2 VIM; 1 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+NDM)	13 (8 OXA-48-like; 3 VIM; 2 NDM)
Cantabria (120)	80 (79 OXA-48-like; 1 GES)	28 (20 GES; 3 OXA-48-like; 2 OXA-48-like+IMP; 1 IMP; 1 VIM; 1 KPC)	12 (10 OXA-48-like; 1 KPC; 1 NDM)
Castilla y León (724)	635 (477 OXA-48-like; 141 KPC; 4 VIM; 4 NDM; 5 OXA-48-like+KPC; 2 OXA-48-like+VIM; 2 KPC+VIM)	36 (19 VIM; 12 OXA-48-like; 3 NDM; 1 KPC; 1 OXA-48-like+VIM)	53 (48 OXA-48-like; 3 VIM; 2 NDM)
Castilla-La Mancha (428)	402 (282 KPC; 110 OXA-48-like; 7 VIM; 3 NDM)	16 (7 OXA-48-like; 6 VIM; 2 KPC; 1 VIM+IMP)	10 (5 OXA-48-like; 4 NDM; 1 KPC)
Cataluña (491)	284 (249 OXA-48-like; 14 KPC; 10 VIM; 8 NDM 1 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+NDM; 1 OXA-48-like+KPC)	96 (67 VIM; 16 OXA-48-like; 7 OXA-48-like+VIM; 4 KPC; 2 NDM)	111 (90 OXA-48-like; 8 NDM; 8 VIM; 4 KPC; 1 OXA-48-like+KPC)

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 2022, según comunidad autónoma, especie y tipo de carbapenemasa.

Extremadura (45)	39 (30 OXA-48-like; 6 KPC; 3 VIM)	4 (3 VIM; 1 KPC)	2 (1 OXA-48-like; 1 KPC)
Galicia (167)	139 (85 OXA-48-like; 40 NDM; 9 VIM; 5 OXA-48-like+NDM)	17 (7 KPC; 6 VIM; 4 NDM)	11 (10 OXA-48-like; 1 VIM)
Comunidad de Madrid (481)	310 (248 OXA-48-like; 30 KPC; 24 VIM; 4 NDM; 2 OXA-48-like+KPC; 1 OXA-48-like+VIM; 1 OXA-48-like+NDM)	125 (107 OXA-48-like; 12 VIM; 5 KPC; 1 OXA-48-like+VIM)	46 (40 OXA-48-like; 3 KPC; 2 VIM; 1 VIM)
*Melilla (11)	10 (4 NDM; 3 OXA-48-like; 3 OXA-48-like+NDM)	NR	1 OXA-48-like
Región de Murcia (24)	18 (8 KPC; 6 NDM; 2 VIM; 1 OXA-48-like; 1 OXA-48-like+VIM)	3 (3 VIM)	3 (3 NDM)
Comunidad Foral de Navarra (4)	4 (2 KPC; 1 OXA-48-like; 1 VIM)	NR	NR
País Vasco (97)	53 (42 OXA-48-like; 7 NDM; 3 KPC; 1 VIM)	31 (24 NDM; 4 VIM; 1 OXA-48-like; 1 KPC; 1 OXA-48-like+NDM)	13 (8 OXA-48-like; 4 NDM; 1 VIM)
La Rioja (33)	27 (26 OXA-48-like; 1 NDM)	1 NDM	5 (4 OXA-48-like; 1 VIM)
Comunidad Valenciana (258)	201 (181 OXA-48-like; 10 VIM; 10 KPC)	26 (14 OXA-48-like; 12 VIM)	31 (23 OXA-48-like; 6 VIM; 2 NDM)

NR: No registrados; *Ciudad Autónoma.

5.2. Cepas secuenciadas

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

Las peculiaridades mencionadas con anterioridad condicionaron que en 2022 se dispusieran de 1.280 secuencias completas procedentes de diferentes orígenes:

- Secuencias representativas seleccionadas según protocolo enviadas al CNM por LN2: **460 secuencias.**

- Cepas seleccionadas por los LN2 para su secuenciación en el CNM: **820 cepas**, de las cuales 251 (30,6%) fueron seleccionadas siguiendo criterios indicados en el protocolo establecido, y 569 (69,4%) lo fueron por criterios fenotípicos/epidemiológicos).

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 1.280 secuencias disponibles correspondieron a 821 Kpn-PC, 244 Eclo-PC y 215 Eco-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 824 aislados únicos: 470 Kpn, 155 Eclo y 199 Eco.

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 824 aislados a nivel de ST, tipo de carbapenemasas y lugar de aislamiento se refleja en los enlaces al programa interactivo Microreact ([enlace microreact kpn](#), [enlace microreact eclo](#), [enlace microreact eco](#)). Las cepas representativas incluidas en esta selección procedían de 99 hospitales representantes de 17 CC. AA. y de Melilla.

5.3.1. Distribución según secuenciotipos

Las 470 cepas de Kpn-PC pertenecieron a un total de 118 STs; nueve de los cuales (ST307, ST147, ST512, ST11, ST15, ST17, ST392) se detectaron en al menos 10 hospitales y seis CC. AA. ST307 fue el más ampliamente distribuido, detectándose en 52 hospitales y 14 CC. AA. diferentes (en todas las que aportaron datos excepto La Comunidad Foral de Navarra, La Rioja y la Región de Murcia), y Melilla ([enlace microreact kpn](#), [Figura 2](#)).

Las 155 cepas de Eclo-PC incluyeron seis especies (124 *E. hormaechei*, 15 *E. roggenkampii*, 11 *Enterobacter kobei*, tres *Enterobacter cloacae subsp cloacae*, un *Enterobacter mori*, y un *Enterobacter asburiae*) y pertenecieron a 57 STs. Los secuenciotipos ST78, ST114 y ST90 de *Enterobacter hormaechei* y ST1074 de *Enterobacter roggenkampii* se detectaron en al menos siete hospitales y cuatro CC. AA. ST78 y ST114 fueron los que mostraron una mayor dispersión geográfica, detectándose en 16 hospitales y 11 CC. AA., y en 15 hospitales y ocho CC. AA., respectivamente ([enlace microreact_eclo](#), [Figuras 3 y 4](#)).

Las 199 cepas de Eco-PC pertenecieron a 104 STs, de los cuales ST410, ST10, ST131, ST1193, ST69, ST744, ST127 se detectaron en más de cinco hospitales y cuatro CC. AA. ST410, ST10 y ST131 fueron los más ampliamente distribuidos, estando presentes en 11 hospitales y nueve CC. AA., en 10 hospitales y siete CC. AA. y en 10 hospitales y ocho CC. AA. diferentes, respectivamente ([enlace microreact_eco](#), [Figura 5](#)).

Figura 2. 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 el número marcado en el interior de los círculos indica el secuenciotipo por MLST. El sombreado gris representa agrupaciones aplicando un punto de corte de 10 alelos. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la menos frecuente y el color del punteado que rodea a cada círculo la otra (los colores de los círculos punteados para cada gen son iguales a los que se indican en la leyenda).

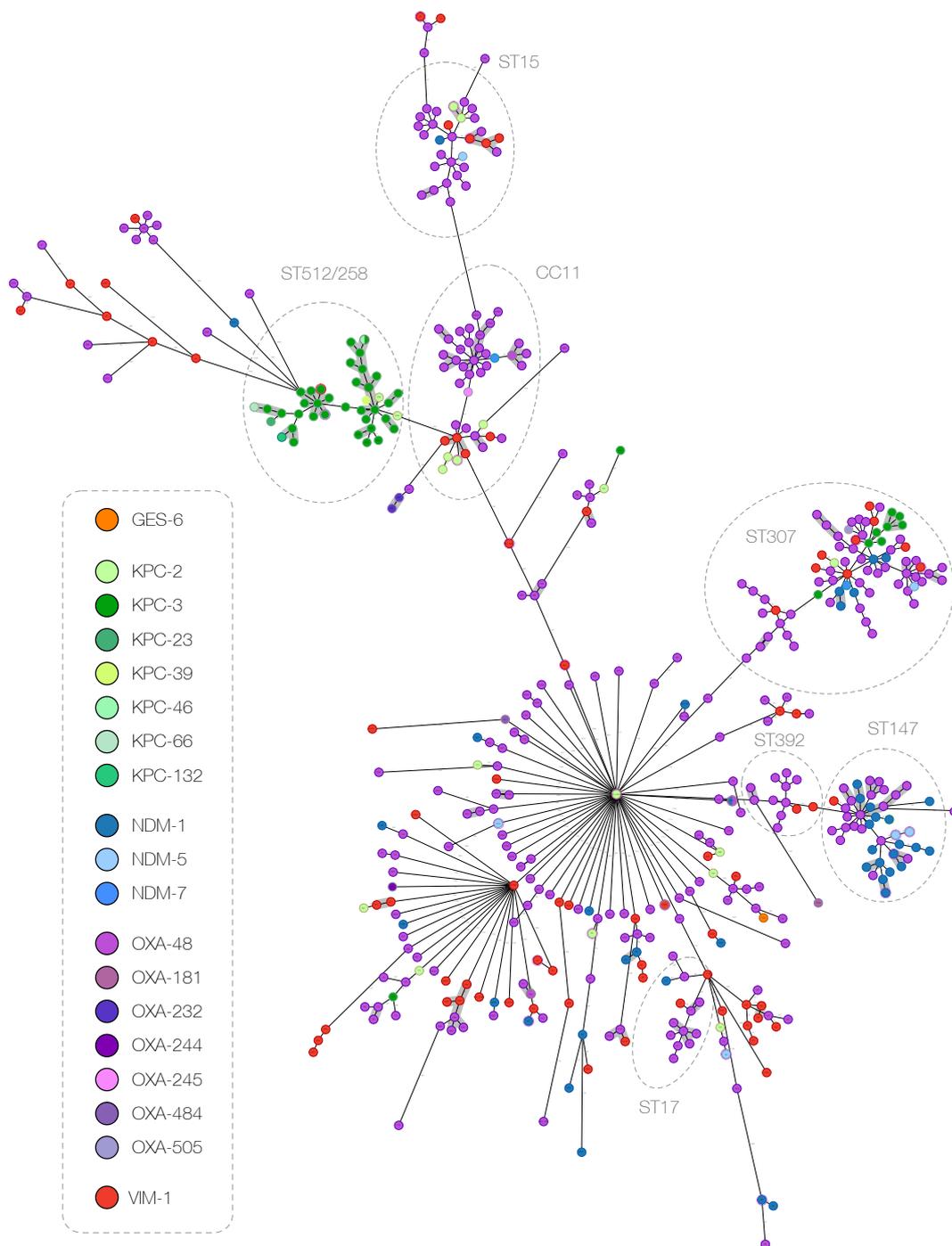


Figura 3. Estructura poblacional de *Enterobacter cloacae* complex productor de carbapenemasas: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en un cgMLST de 631 obtenido a partir de 36 genomas de referencia (NCBI RefSeq). El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y el número marcado en el interior de los círculos indica el secuenciotipo por MLST. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la menos frecuente y el color del punteado que rodea a cada círculo la otra (los colores de los círculos punteados para cada gen son iguales a los que se indican en la leyenda).

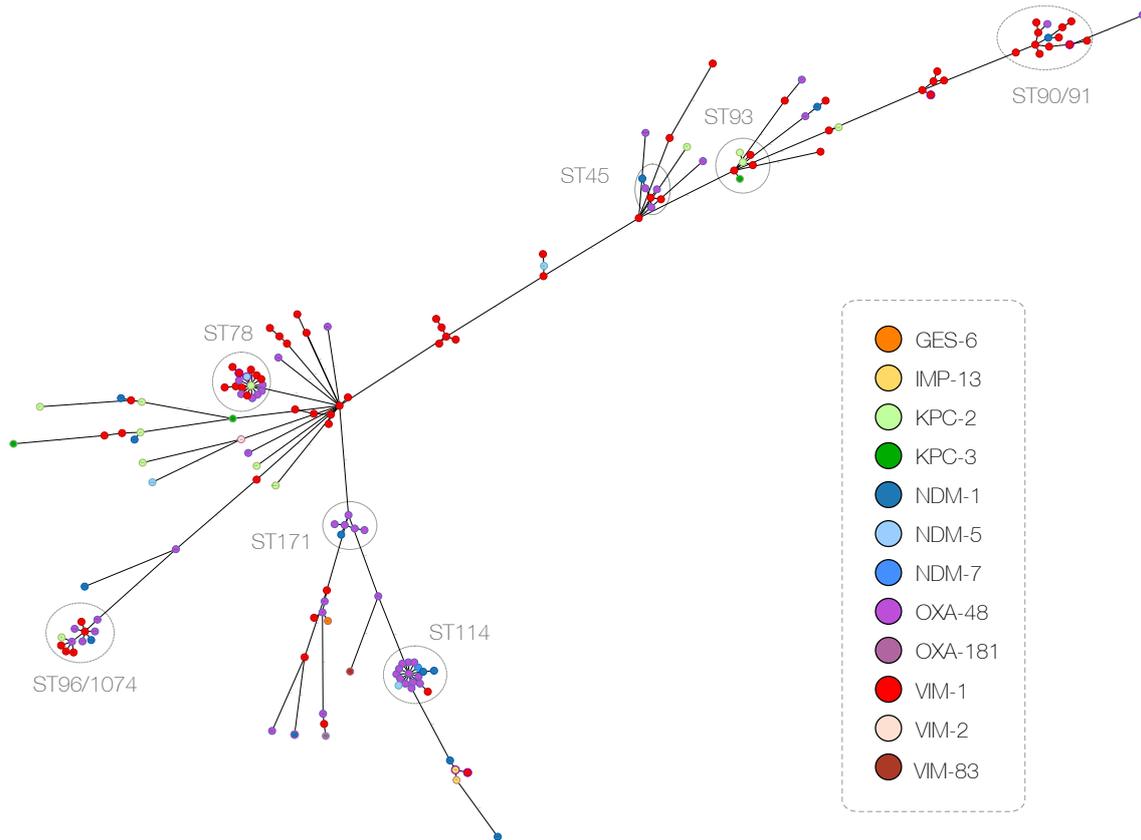


Figura 4. Estructura poblacional de los ST mayoritarios de *Enterobacter hormaechei* y *Enterobacter roggenkamppi* productores de carbapenemasas aislados en 2022: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.123 y 2.466 genes respectivamente. El sombreado gris representa agrupaciones aplicando un punto de corte de 10 alelos. En las cepas representativas que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la menos frecuente y el color del punteado que rodea a cada círculo la otra (los colores de los círculos punteados para cada gen son iguales a los que se indican en la leyenda).

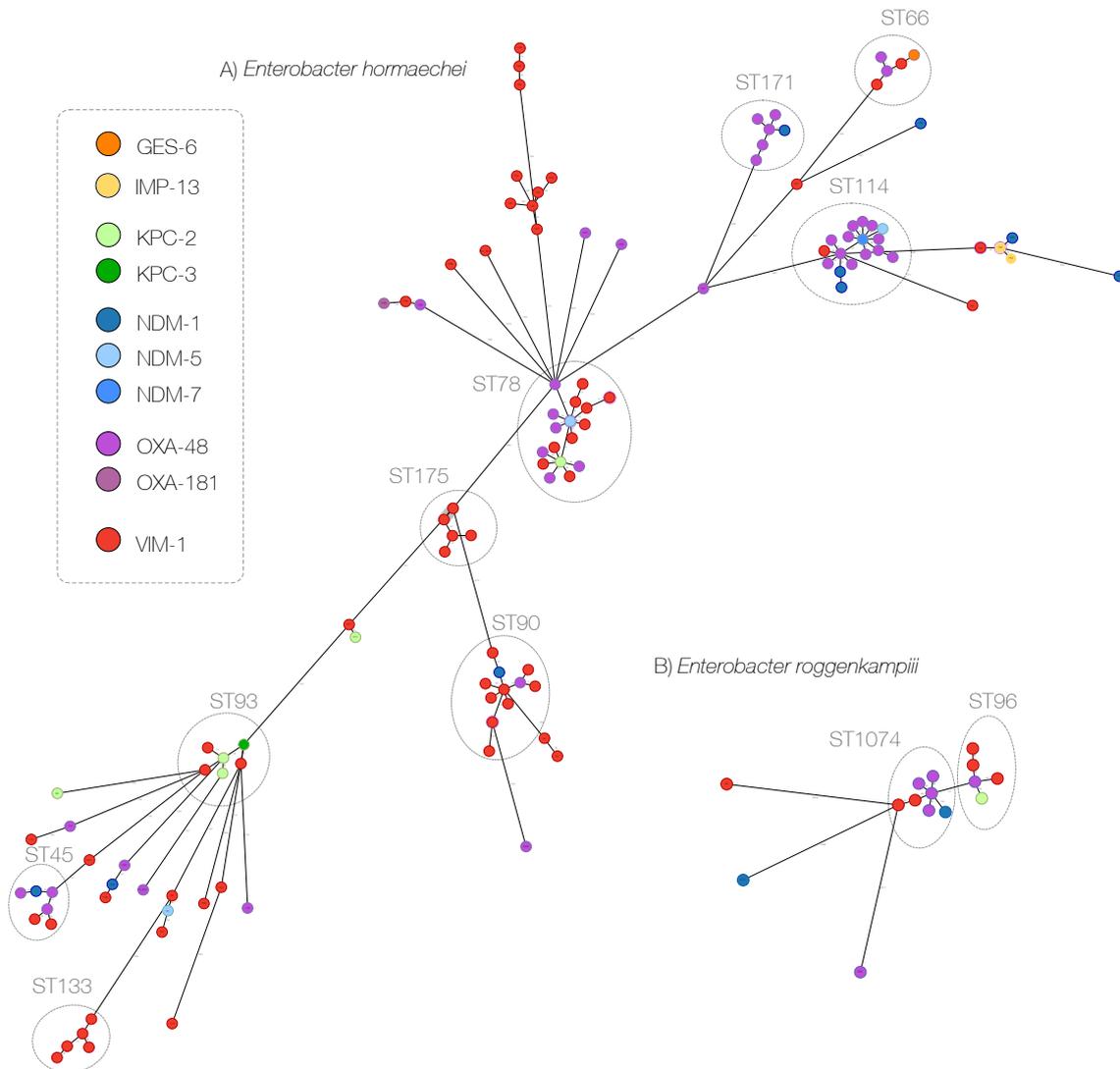
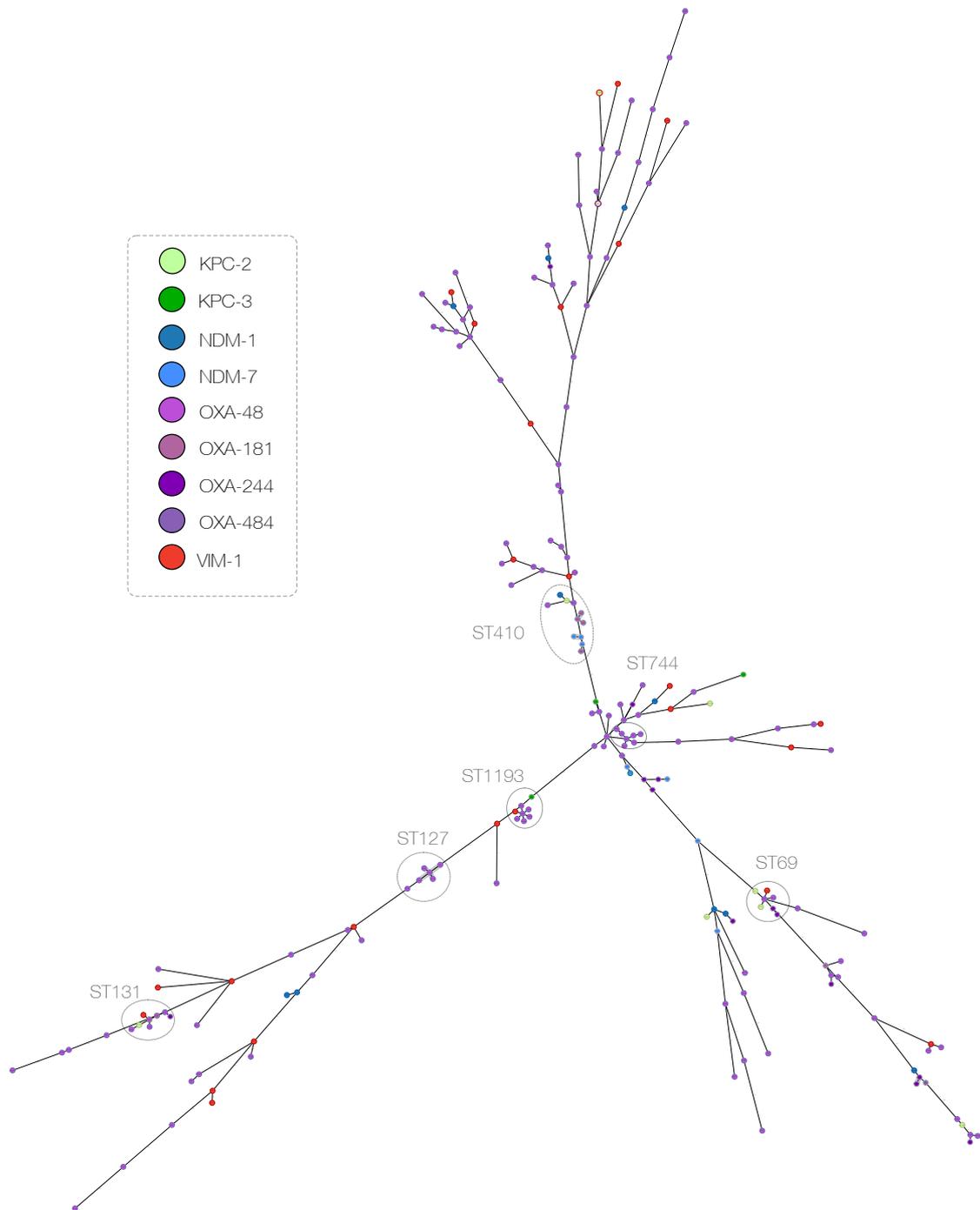


Figura 5. Estructura poblacional de *Escherichia coli* productor de carbapenemasas: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.513. El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y el número marcado en el interior de los círculos indica el secuenciotipo por MLST. El sombreado gris representa agrupaciones aplicando un punto de corte de 10 alelos. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la menos frecuente y el color del punteado que rodea a cada círculo la otra (los colores de los círculos punteados para cada gen son iguales a los que se indican en la leyenda).



5.3.2. Distribución según tipo de carbapenemasa

Se detectaron cepas de Kpn-PC productoras de OXA-48, VIM-1, KPC-3, NDM-1 y KPC-2 en 81/18, 34/14, 36/13, 29/13 y 16/8 hospitales/CC. AA., respectivamente ([enlace microreact kpn](#), [Figura 2](#)). Nueve cepas de ocho STs diferentes, procedentes de ocho hospitales y siete CC. AA., produjeron variantes de OXA-48: tres OXA-181, dos OXA-232, una OXA-244, una OXA-245, una OXA-484 y una OXA-505. Se detectaron cepas productoras de NDM-5 en seis hospitales de cuatro CC. AA. y de Melilla, en dos de los hospitales coproducían OXA-48 y en otros dos OXA-181. Cinco cepas tuvieron variantes de KPC minoritarias (KPC-132, KPC-23, KPC-39, KPC-46 y KPC-66) en cuatro hospitales de tres CC. AA.; todas ellas excepto KPC-132 se han relacionado previamente con la resistencia a ceftazidima/avibactam. Por último, dos cepas procedentes de diferentes CC. AA. produjeron NDM-7 ([enlace microreact kpn](#), [Figura 2](#)).

Las carbapenemasas con mayor diseminación entre Eclo-PC fueron VIM-1, OXA-48, NDM-1 y KPC-2 presentes en 34/12, 29/12, 6/4 y 10/8 hospitales/CC. AA., respectivamente. Cabe destacar la detección de cepas productoras de carbapenemasas del tipo IMP-13 y GES-6 en Cantabria ([enlace microreact eco](#), [Figura 3](#) y [4](#)).

Las carbapenemasas con mayor diseminación entre las cepas de Eco-PC fueron OXA-48, VIM-1, OXA-244, NDM-1 y NDM-5 presentes en 41/15, 14/10, 11/9, 8/9 y 6/6 hospitales/CC. AA., respectivamente ([enlace microreact eco](#), [Figura 5](#)).

5.3.3. Distribución de las principales combinaciones secuenciotipo/tipo de carbapenemasa

Según este análisis de cepas representativas se detectaron 26 combinaciones de ST/ tipo de carbapenemasa presentes en al menos cinco hospitales diferentes. Dieciséis, cinco y cinco combinaciones correspondían a las cepas de Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC, respectivamente. Cinco clones de alto riesgo de Kpn-PC se detectaron en al menos 20 hospitales y ocho CC. AA.: ST307/OXA-48 en 46 hospitales de 14 CC. AA., ST512/KPC-3 en 29 hospitales de nueve CC. AA., ST11/OXA-48 en 26 hospitales de ocho CC. AA., ST15/OXA-48 en 22 hospitales de 11 CC. AA. y ST147/OXA-48 en 20 hospitales de nueve CC. AA. ([Tabla 4](#)).

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

Combinación ST/ tipo de carbapenemasa	Especie	N.º hospitales/ N.º CC. AA.	CC. AA.
ST307/OXA-48	Kpn	47/14	Andalucía, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Castilla La Mancha, Asturias, Canarias, Galicia, País Vasco, Cataluña, Cantabria, Aragón, Extremadura, Islas Baleares
ST512/KPC-3	Kpn	29/9	Castilla y León, Castilla La Mancha, Andalucía, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Región de Murcia, Comunidad Foral de Navarra, País Vasco, Aragón
ST11/OXA-48	Kpn	26/8	Castilla y León, La Rioja, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Cantabria, Castilla La Mancha, País Vasco, Asturias
ST15/OXA-48	Kpn	22/11	Andalucía, Galicia, Castilla La Mancha, Canarias, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid, Aragón, Cataluña, Cantabria, Comunidad Valenciana
ST147/OXA-48	Kpn	20/9	Castilla y León, Galicia, Asturias, Canarias, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, País Vasco, Aragón, Cataluña
ST147/NDM-1	Kpn	14/6	Galicia, Canarias, Comunidad de Madrid, Cataluña, Melilla, Aragón
ST114/OXA-48	Eclo	12/5	Comunidad de Madrid, Castilla La Mancha, Andalucía, Comunidad Valenciana, Canarias
ST17/OXA-48	Kpn	10/5	Cataluña, Galicia, Cantabria, País Vasco, Islas Baleares
ST392/OXA-48	Kpn	10/6	Comunidad de Madrid, Canarias, Castilla y León, Castilla La Mancha, Comunidad Valenciana, Cataluña
ST10/OXA-48	Eco	9/7	Galicia, Andalucía, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Castilla La Mancha, Comunidad Valenciana
ST307/KPC-3	Kpn	8/5	Comunidad de Madrid, Asturias, Extremadura, País Vasco, Islas Baleares
ST78/VIM-1	Eclo	8/6	Islas Baleares, Castilla La Mancha, Extremadura, Galicia, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana
ST90/VIM-1	Eclo	8/6	Comunidad Valenciana, Islas Baleares, Asturias, Andalucía, Comunidad de Madrid, Cataluña
ST307/VIM-1	Kpn	7/5	Andalucía, Extremadura, Galicia, Castilla y León, Comunidad Valenciana
ST131/OXA-48	Eco	7/5	La Rioja, Castilla y León, Asturias, Cantabria, Extremadura

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

ST744/OXA-48	Eco	7/5	Andalucía, Castilla y León, Canarias, Comunidad de Madrid, Cataluña
ST13/OXA-48	Kpn	6/5	Canarias, Castilla y León, Andalucía, Islas Baleares, Galicia
ST78/OXA-48	Eclo	6/5	Comunidad de Madrid, Cataluña, Asturias, Islas Baleares, Cantabria
ST1193/OXA-48	Eco	6/5	Cataluña, País Vasco, Comunidad Valenciana, Cantabria, Canarias
ST127/OXA-48	Eco	6/4	Aragón, Cataluña, País Vasco, La Rioja
ST20/VIM-1	Kpn	6/4	Comunidad de Madrid, Andalucía, Castilla La Mancha, Asturias
ST152/OXA-48	Kpn	6/3	Canarias, Andalucía, Comunidad Valenciana
ST405/OXA-48	Kpn	5/5	Comunidad Valenciana, Andalucía, La Rioja, Aragón, Cataluña
ST307/NDM-1	Kpn	5/4	País Vasco, Cataluña, Canarias, Castilla La Mancha
ST133/VIM-1	Eclo	5/3	Islas Baleares, Castilla y León, Comunidad Valenciana
ST171/OXA-48	Eclo	5/1	Asturias

5.3.4. Producción de β -lactamasas de espectro extendido

La BLEE asociada con más frecuencia a la diseminación de carbapenemasas en las tres especies fue la CTX-M-15: 48,7% en Kpn-PC, presente en todas las CC. AA.; 20% en Eclo-PC, presente en 11 CC. AA.; y 13,6% en Eco-PC, presente en 13 CC. AA. La co-producción de CTX-M-15 fue más frecuente en *K. pneumoniae* productora de OXA-48, combinación que se detectó en todas las CC. AA. excepto en la Comunidad Foral de Navarra.

Otras BLEEs detectadas fueron la SHV-27 (2,1%) y la SHV-12 (1,5%) en Kpn-PC, en siete y cuatro CC. AA., respectivamente; la CTX-M-9 (16,8%) y la SHV-12 (5,8%) en Eclo-PC, en nueve y ocho CC. AA., respectivamente; y la SHV-12 (3,5%), la CTX-M-14 (3%) y la CTX-M-55 (3%) en Eco-PC, en cinco, seis y tres CC. AA., respectivamente. CTX-M-9 se asoció principalmente a *E. cloacae complex* productor de VIM-1 de Islas Baleares y Cataluña. ([enlace microreact kpn](#), [enlace microreact eclo](#), [enlace microreact eco](#)).

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

Tres cepas 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): dos ST23/KL1 portadoras de *ybt1*/ICEKp10, *clb2*, *iuc1*, *iro1* y *rmpA2* (asociado al fenotipo hipermucoso), y una ST380/KL2 portadora de *ybt12*/ICEKp10, *clb1*, *iuc2* e *iro2*. Eran procedentes de Cáceres, Segovia y Guadalajara y todas ellas eran productoras de OXA-48.

Once cepas procedentes de Baleares, Barcelona, Cádiz, Madrid, Sevilla y Zaragoza presentaban *ybt* e *iuc1*, pero no *clb*, (score de virulencia de 4): cinco eran portadoras de *ybt9*/ICEKp3 (cuatro ST147/KL64 y KL51 y un ST23/KL57), cuatro eran portadoras de *ybt16*/ICEKp12 (ST395/KL39), una portadora de *ybt14*/ICEKp5 (ST39/KL23) y una portadora de *ybt10*/ICEKp4 (ST307/KL102). De ellas, cinco producían OXA-48, dos OXA-48 + NDM-5, una NDM-1, una KPC-2, una OXA-48 + VIM-1 y una OXA-48 + NDM-1.

Dos cepas presentaban sólo aerobactina (score de 3), siete presentaban yersiniobactina y colibactina (score de 2), 196 presentaban sólo yersiniobactina (score de 1) y 252 no presentaban genes de virulencia (score de 0).

5.4. Análisis conjunto de las cepas representantes recogidas por RedLabRA entre 2021 y 2022

5.4.1. Distribución geográfica de las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa (2021-2022)

Las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa presentes en al menos cinco hospitales en 2022 se reflejan en la [Tabla 5](#), en comparación con la situación de esa misma combinación en 2021. En todas las combinaciones detectadas en 2022 se observó un incremento en el número de hospitales y CC. AA. implicados respecto a la distribución de 2021. Solo en el caso de las combinaciones Eclo-ST114/OXA-48, Kpn-ST17/OXA-48 y Eclo-ST78/VIM-1 no se observó una mayor distribución intercomunitaria en 2021 que en 2022.

Tabla 5. Distribución geográfica de las combinaciones de ST/tipo de carbapenemasa 2021 vs 2022 presentes en al menos cinco hospitales.

Combinación ST/ tipo de carbapenemasa	Especie	Nº hospitales/ Nº CC. AA. 2021	Nº hospitales/ Nº CC. AA. 2022
ST307/OXA-48	Kpn	17/8	46/14
ST512/KPC-3	Kpn	17/6	29/9
ST11/OXA-48	Kpn	15/6	26/8
ST15/OXA-48	Kpn	12/7	22/11
ST147/OXA-48	Kpn	7/4	20/9
ST147/NDM-1	Kpn	5/5	14/6
ST114/OXA-48	Eclo	7/5	12/5
ST17/OXA-48	Kpn	6/5	10/5
ST392/OXA-48	Kpn	7/3	10/6
ST10/OXA-48	Eco	1/1	9/7
ST307/KPC-3	Kpn	6/2	8/5
ST78/VIM-1	Eclo	11/6	8/6
ST90/VIM-1	Eclo	3/2	8/6
ST307/VIM-1	Kpn	7/6	7/5
ST131/OXA-48	Eco	1/1	7/5
ST744/OXA-48	Eco	1/1	7/5
ST13/OXA-48	Kpn	3/3	6/5
ST78/OXA-48	Eclo	4/3	6/5
ST1193/OXA-48	Eco	2/2	6/5
ST127/OXA-48	Eco	2/2	6/4
ST20/VIM-1	Kpn	1/1	6/4
ST152/OXA-48	Kpn	3/2	6/3
ST405/OXA-48	Kpn	5/3	5/5
ST307/NDM-1	Kpn	-	5/4
ST133/VIM-1	Eclo	3/2	5/3
ST171/OXA-48	Eclo	2/2	5/1

5.4.2. Análisis de agrupaciones interhospitalarias por cgMLST (2021-2022)

El estudio de las agrupaciones interhospitalarias se realizó mediante cgMLST, aplicando un punto de corte de 10 alelos de diferencia máxima para considerar asociación. Se analizaron conjuntamente cepas de 2021 y 2022, resaltándose aquellas agrupaciones que afectaban al menos a tres hospitales. En el caso de Eco-PC se aplicaron los esquemas de cgMLST específicos de las especies mayoritarias *E. hormaechei* y *E. roggenkampii*.

La [Tabla 6](#) muestra todas las agrupaciones interhospitalarias (tres hospitales o más) de Kpn-PC detectadas por cgMLST (≤ 10 alelos).

Todas las agrupaciones comunicadas en 2021 salvo una (ST11-1640/OXA-48, Agrupación 16) se detectaron en un mayor número de hospitales en 2022; además cinco de ellas implicaron a un mayor número de CC. AA.

En los principales clones de alto riesgo aumentó el número de agrupaciones detectadas: de una a tres en el ST307, de dos a cinco en el ST512, de cero a una en el ST258, de cero a dos en el ST15, de una a tres en el ST147 y de dos a cinco en complejo clonal 11. Además, se detectaron agrupaciones en 10 STs adicionales (ST17, ST35, ST321, ST461, ST469, ST152, ST101, ST290, ST5118 y ST391) no detectadas en 2021, que en el caso de las que implicaron a ST17, ST469, ST101, ST290 y ST5118 mostraron además afectación intercomunitaria. Por último, cabe destacar que aparecieron con mayor frecuencia que en 2021 agrupaciones que incluían a diferentes carbapenemasas o combinaciones de estas ([Tabla 6](#), [Figura 6](#)).

No se detectaron agrupaciones entre cepas de *E. hormaechei* o *E. roggenkampii* productores de carbapenemasas recogidas en más de dos hospitales.

Por último, se detectó una nueva agrupación de Eco-PC ST127/OXA-48 implicando a cinco CC. AA.

Tabla 6. Agrupaciones interhospitalarias que afectan a tres o más hospitales de Kpn-PC detectadas en 2021-2022 mediante cgMLST (≤ 10 alelos).

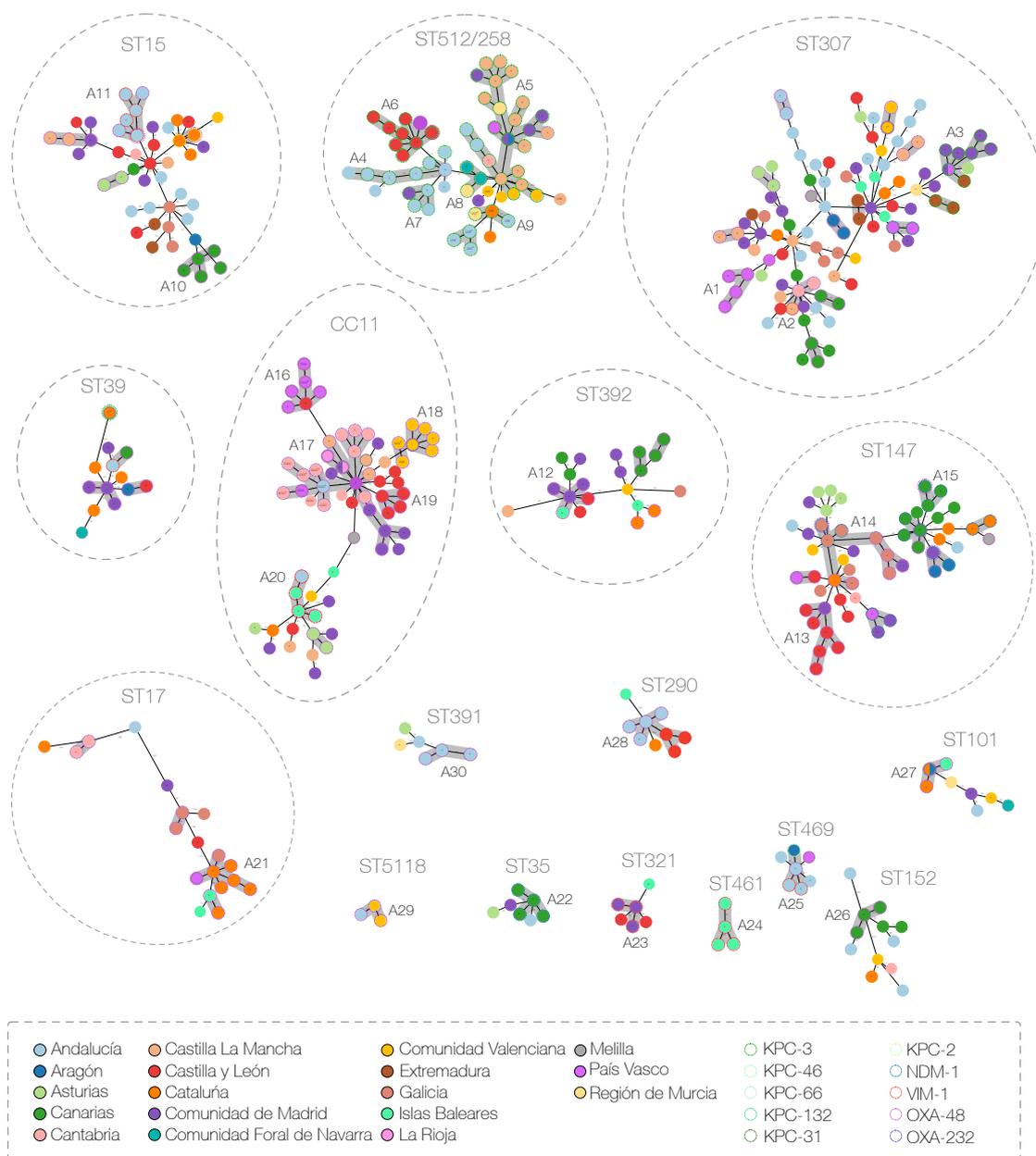
Agrupación	ST	Tipos de carbapenemasa	2021*		2021+2022	
			Nº Hosp.	CC. AA.	Nº Hosp.	CC. AA.
A1	ST307	OXA-48	ND	ND	4	País Vasco
A2	ST307	OXA-48 VIM-1	ND	ND	3	Cantabria/Castilla La Mancha
A3	ST307	KPC-3	5	Madrid/ Extremadura	7	Madrid/ Extremadura/ País Vasco
A4	ST512	KPC-3* KPC-31* KPC-66	3	Andalucía	7	Andalucía
A5	ST512	KPC-3* KPC-31* KPC-3+KPC-46	8	Madrid / Castilla La Mancha	19	Madrid/ Castilla La Mancha/ Murcia/ País Vasco/ Cantabria/ Valencia/ Andalucía
A6	ST512	KPC-3 KPC-3+OXA-48 KPC-3+VIM	ND	ND	8	Castilla León
A7	ST512	KPC-3 KPC-132	ND	ND	4	Madrid/Andalucía
A8	ST512	KPC-3	ND	ND	3	Navarra/Murcia
A9	ST258	KPC-3	ND	ND	3	Andalucía/Murcia/ Cataluña
A10	ST15	OXA-48	ND	Islas Canarias	3	Islas Canarias
A11	ST15	VIM-1 OXA-48 VIM-1+OXA-48	ND	ND	4	Andalucía
A12	ST392	OXA-48	3	Madrid	5	Madrid/ Castilla León/ Islas Baleares
A13	ST147	OXA-48	3	Castilla y León	6	Castilla León / Madrid
A14	ST147	OXA-48 NDM-1 OXA-48+NDM-1	ND	ND	5	Madrid/Galicia/Cataluña
A15	ST147	NDM-1 OXA-48 NDM-1+OXA-48	ND	ND	4	Canarias

Tabla 6. Agrupaciones interhospitalarias que afectan a tres o más hospitales de Kpn-PC detectadas en 2021-2022 mediante cgMLST (≤ 10 alelos).

Agrupación	ST	Tipos de carbapenemasa	2021*		2021+2022	
			Nº Hosp.	CC. AA.	Nº Hosp.	CC. AA.
A16	ST11-1640	OXA-48	3	Castilla y León/ País Vasco	3	Castilla y León /País Vasco
A17	ST11-5000	OXA-48	14	Cantabria/ Comunidad de Madrid / Castilla-La Mancha/ Andalucía/ País Vasco	16	Cantabria/Comunidad de Madrid/Castilla La Mancha/Andalucía/ País Vasco/ La Rioja
A18	ST11	OXA-48	ND	ND	5	Comunidad Valenciana
A19	ST11	OXA-48	ND	ND	4	Castilla León
A20	ST11	VIM-1	ND	ND	3	Andalucía /Islas Baleares
A21	ST17	OXA-48	ND	ND	7	País Vasco/ Cataluña/ Galicia
A22	ST35	NDM-1	ND	ND	3	Canarias
A23	ST321	VIM-1	ND	ND	3	Madrid
A24	ST461	VIM-1	ND	ND	3	Islas Baleares
A25	ST469	VIM-1 KPC-2 OXA-48	ND	ND	3	Aragón/Andalucía
A26	ST152	OXA-48	ND	ND	3	Canarias
A27	ST101	OXA-48	ND	ND	4	Cataluña/ Islas Baleares/ Aragón
A28	ST290	OXA-48 VIM-1	ND	ND	6	Andalucía/ Murcia/ Navarra/ Madrid
A29	ST5118	OXA-48 VIM-1	ND	ND	3	Andalucía/ Comunidad Valenciana
A30	ST391	OXA-48	ND	ND	3	Andalucía

ST: secuenciotipos. Hosp.: Hospitales; ND: No detectados. *: carbapenemasas ya presentes en la agrupación de 2021.

Figura 6. Estructura poblacional de los STs mayoritarios de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas: árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.358. 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 gen de la carbapenemasa que porta (solo en cepas representantes de las agrupaciones) y el número marcado en el interior de los círculos indica el MLST. El sombreado gris representa agrupaciones aplicando un punto de corte de menor o igual a 10 alelos.



6. Análisis del funcionamiento de la red en 2022 y acciones de mejora

El presente informe aporta información relevante sobre la situación en España de Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC en 2022, así como análisis conjuntos de las cepas representativas incluidas en 2021 y 2022.

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 87,3% (2.304 vs. 4.316) entre 2021 y 2022, y el número de cepas representativas finalmente incluidas en el análisis conjunto ha sido un 109,1% superior (394 vs. 824). 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 las capacidades de la red en la que nos encontramos, que una gran mayoría se debe al incremento en la capacidad de detección de casos por RedLabRA.

El funcionamiento de RedLabRA, 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), no ha logrado su pleno funcionamiento como tal en todas las CC. AA. en 2022 ([Tabla 2](#)), lo que puede generar inevitables sesgos en el grado de representatividad entre CC. AA.

No obstante, también se han alcanzado avances significativos en este apartado respecto a 2021, logrando la participación de todas las CC. AA. y Melilla, contando con la designación de LN2 en todas las CC. AA. excepto en una (Castilla La Mancha), y consiguiendo una mejora significativa en la capacidad de secuenciación o en la coordinación autonómica entre LN2 y LN1. Seis LN2 de cuatro CC. AA. que no enviaban secuencias han comenzado a hacerlo en 2022, mientras que ocho LN2 de siete CC. AA. que hasta el momento habían actuado de laboratorios centinela, se han coordinado con al menos un LN1 de su C. A.

En cualquier caso, las obvias mejoras obtenidas no permiten aun alcanzar el objetivo ideal planteado y deben considerarse solo como importantes hitos en la hoja de ruta hacia su consecución. A continuación, se reflejan algunas de las acciones de mejora en las que es prioritario seguir trabajando:

- a. La principal acción de mejora pasa ineludiblemente por potenciar el funcionamiento de la estructura en las sub-redes autonómicas. Algunos puntos detectados que podrían mejorar este aspecto son:
 - Información y contacto con los LN1.
 - Revisión de la designación de LN2, designándolos en la CC. AA. que aún no los tienen, y buscando el compromiso de los ya designados.
 - Mejorar las capacidades de secuenciación, a nivel técnico y de recursos; lo que permitirá disponer del dato de ST para guiar la selección de cepas representativas según protocolo.
- b. Otra mejora necesaria hace referencia al flujo de cepas, secuencias e información. Uno de los objetivos de RedLabRA es disponer de información relevante de una forma ágil para la toma de decisiones; es evidente que el funcionamiento actual no permite cubrir este objetivo de forma global. Para optimizar el proceso hay que establecer actividades de mejora en el envío de cepas/secuencias de los LN2 al LN3, en el retorno de información individual del LN3 a los LN2 por secuencia recibida (por el sistema GIPI el retorno individual por cepa está bien resuelto), y en el retorno de los análisis conjuntos del LN3 a los LN2 y a los otros participantes en el sistema de vigilancia (muy condicionado por el ritmo de envío cepas/secuencias).

En este apartado, la comunicación de los casos confirmados desde las CC. AA. a RENAVE es también una importante mejora que necesita acción en el sistema de vigilancia.
- c. Con el objetivo de facilitar el acceso ágil a la información de la distribución temporo-espacial de los clones circulantes, una de las acciones planteadas es el desarrollo de una plataforma interactiva que permita comparar nuevos casos con los disponibles en una base de datos RedLabRA actualizada.
- d. 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 las sub-redes autonómicas. 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 2022 respecto a 2021, con avances significativos respecto a la participación de todas las CC. AA. y Melilla, contando con la designación de LN2 en todas las CC. AA. excepto en Castilla La Mancha, y consiguiendo una mejora significativa en la capacidad de secuenciación o en la coordinación autonómica entre LN2 y LN1.
- Esta mejora se ha reflejado, por ejemplo, en un aumento del 87,3% de los casos registrados y de un 109% de las cepas representantes 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 2021 y 2022.
- Los datos recogidos por RedLabRA en 2022 mostraron que la familia de carbapenemasas más prevalente continuaba siendo OXA-48-like, que alcanzó prevalencias cercanas al 69%, 49% y 83% en Kpn-PC, Eclo-PC y Eco-PC, respectivamente. Significativamente, la prevalencia de VIM en Eclo-PC fue del 36%.
- Las combinaciones ST/tipo de carbapenemasa más ampliamente distribuidas a nivel geográfico fueron las correspondientes a las Kpn-PC ST307/OXA-48, ST512/KPC-3, ST11/OXA-48, ST15/OXA-48 y ST147/OXA-48, detectadas cada una en al menos 20 hospitales y ocho CC. AA.
- El análisis filogenético conjunto de cepas de 2021 y 2022 por cgMLST (≤ 10 alelos) mostró 30 agrupaciones en Kpn-PC y una agrupación en Eco-PC afectando al menos a tres hospitales. Dieciocho de estas agrupaciones afectaron a más de una C. A.
- 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. Esta posible dispersión de cepas relacionadas entre diferentes regiones fue mayor en el análisis conjunto de cepas de 2021-2022 que en el análisis individual de cepas de 2021.

- 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 2022, siguen siendo necesarias importantes acciones de mejora para optimizar su rendimiento, sobre todo en los aspectos referentes a la unificación de la representatividad y funcionamiento por CC. AA., flujos de cepas/secuencias e 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. Cañada-García JE, Pérez-Vázquez M, Oteo-Iglesias J. RedLabRA; a Spanish Network of Microbiology Laboratories for the Surveillance of Antibiotic Resistant Microorganisms. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Sep;34 Suppl 1(Suppl1):12-14.
4. Cañada-García, J. E., Pérez-Vazquez, M. and Oteo-Iglesias, J. 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: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/03/2023-5129d36c2c> (Accessed: 15 January 2024).
5. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014 Aug 1;30(15):2114-20.
6. Wick RR, Judd LM, Gorrie CL, Holt KE. Unicycler: Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Comput Biol.* 2017 Jun 8;13(6):e1005595.
7. Ondov BD, Treangen TJ, Melsted P, Mallonee AB, Bergman NH, Koren S, Phillippy AM. Mash: fast genome and metagenome distance estimation using MinHash. *Genome Biol.* 2016 Jun 20;17(1):132.
8. Hunt M, Mather AE, Sánchez-Busó L, Page AJ, Parkhill J, Keane JA, Harris SR. ARIBA: rapid antimicrobial resistance genotyping directly from sequencing reads. *Microb Genom.* 2017 Sep 4;3(10):e000131.
9. Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol.* 2018 Jun 1;35(6):1547-1549.

10. Cañada-García JE, Grippo N, de Arellano ER, Bautista V, Lara N, Navarro AM, Cabezas T, Martínez-Ramírez NM, García-Cobos S, Calvo J, Cercenado E, Aracil B, Pérez-Vázquez M, Oteo-Iglesias J; Spanish IMP Study Group. Phenotypic and molecular characterization of IMP-producing Enterobacterales in Spain: Predominance of IMP-8 in *Klebsiella pneumoniae* and IMP-22 in *Enterobacter roggenkampii*. *Front Microbiol.* 2022 Sep 28;13:1000787.
11. Zankari E, Hasman H, Cosentino S, Vestergaard M, Rasmussen S, Lund O, Aarestrup FM, Larsen MV. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov;67(11):2640-4.
12. Lam MMC, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nat. Commun.* 2021, 12, doi:10.1038/s41467-021-24448-3.

