



Programas de Vigilancia Microbiológica del Centro Nacional de Microbiología. Volumen 3. 2023-2024

Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades
Carretera de Pozuelo Km 2, Majadahonda
28222 MADRID (ESPAÑA)

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

Edita: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades
NIPO pdf: 156250511
Diseño y maquetación: Editorial MIC

Editores: Juan Emilio Echevarría Mayo, Jesús Oteo Iglesias, Isabel Jado García, José Miguel Rubio Muñoz

Índice

PRÓLOGO.....	1
ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA	3
INTRODUCCIÓN.....	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
Representatividad de la muestra recibida en el Programa	4
Distribución de serogrupos.....	4
Distribución de serosubtipos/genosubtipos	5
Distribución de Complejos Clonales (CCs).....	6
Sensibilidad a los antibióticos	6
CONCLUSIONES	6
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	7
LISTERIOSIS.....	8
INTRODUCCIÓN.....	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	12
INFECCIÓN GONOCÓCICA, SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA.....	14
INTRODUCCIÓN.....	14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	19
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>.....	21
INTRODUCCIÓN.....	21
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA.....	21
Diseño del programa.....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
Evolución de la ENI en población pediátrica y adulta en España.....	22
Identificación y caracterización de serotipos emergentes causantes de ENI.....	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	26
ENFERMEDAD INVASIVA POR <i>Streptococcus Pyogenes</i> O ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A	27
INTRODUCCIÓN.....	27
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	29

<i>Haemophilus Influenzae</i>	30
INTRODUCCIÓN	30
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	35
RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS	36
INTRODUCCIÓN	36
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	37
Cepas estudiadas y principales mecanismos de resistencia detectados	37
RedLabRA y clones de alto riesgo circulantes en España	38
Caracterización de brotes por bacterias multirresistentes.....	39
Vigilancia de la sensibilidad a antibióticos en patógenos aislados de sangre y LCR: Red europea EARS-Net	40
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	40
INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS	42
INTRODUCCIÓN	42
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	42
Investigación de brotes por <i>Staphylococcus</i> spp	46
CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	47
INFECCIONES ENTÉRICAS BACTERIANAS TRANSMITIDAS POR AGUA Y ALIMENTOS	48
INTRODUCCIÓN	48
JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y DISEÑO DEL PROGRAMA.....	48
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
Salmonelosis.....	49
Infecciones gastrointestinales producidas por <i>Escherichia coli</i>	51
Shigelosis.....	53
Campilobacteriosis.....	54
Yersiniosis	54
Vibriosis	55
Limitaciones	55
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	56
LEGIONELOSIS	57
INTRODUCCIÓN	57
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	57
Análisis de muestras de origen humano	58
Análisis de muestras de origen ambiental	60

CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	63
ESPECIES TOXIGÉNICAS DEL GÉNERO <i>Corynebacterium</i>	64
INTRODUCCIÓN	64
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA	64
DISEÑO DEL PROGRAMA	65
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	65
Muestras recibidas	65
Identificación de especies potencialmente toxigénicas	65
Estudio de toxigenicidad y características de los aislados toxigénicos	66
Tipificación molecular	66
CONCLUSIONES	68
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	68
RESISTENCIAS EN EL COMPLEJO TUBERCULOSO	69
INTRODUCCIÓN	69
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA	69
DISEÑO DEL PROGRAMA	70
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN	70
Características de los casos	71
Características de los aislados	72
Estudio de sensibilidad	73
Estudio de mutaciones	73
Estudio de agrupaciones mediante cgMLST	74
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	74
GRIPE	75
INTRODUCCIÓN	75
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	76
Vigilancia de la gripe tras la pandemia de COVID-19	77
CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	79
SARS-COV-2	80
INTRODUCCIÓN	80
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
CONCLUSIONES	83
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	84
VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)	85
INTRODUCCIÓN	85
VIGILANCIA MICROBIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VRS	85

PATÓGENOS INVOLUCRADOS	86
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA.....	86
REDES INTERNACIONALES	87
REDES NACIONALES	87
DISEÑO DEL PROGRAMA.....	87
TIPO DE MUESTRA Y CONDICIONES DE ENVÍO	87
TÉCNICAS A APLICAR PARA EL ESTUDIO EN EL CNM.....	88
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	88
CONCLUSIONES	90
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	90
ENTEROVIRUS Y PARÁLISIS FLÁCIDA EN MENORES DE 15 AÑOS	91
INTRODUCCIÓN	91
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	92
CONCLUSIONES	94
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	95
PAROTIDITIS	96
INTRODUCCIÓN	96
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	96
CONCLUSIONES	98
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	99
SARAMPIÓN Y RUBEOLA	100
INTRODUCCIÓN	100
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	101
CONCLUSIONES	104
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	104
ROTAVIRUS	106
INTRODUCCIÓN	106
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA.....	106
DISEÑO DEL PROGRAMA.....	107
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	107
CONCLUSIONES	110
BIBLIOGRAFÍA	111
ENFERMEDADES VÍRICAS TRANSMITIDAS POR VECTOR.....	112
INTRODUCCIÓN	112
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	112
CONCLUSIONES	117
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	117
RABIA	119
INTRODUCCIÓN	119
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	120

CONCLUSIONES122

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA122

VARIANTES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B DE IMPACTO EN SALUD PÚBLICA Y ESTUDIO DE BROTES DE HEPATITIS124

INTRODUCCIÓN124

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN124

CONCLUSIONES125

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA125

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS. CNM-UFIEC126

INTRODUCCIÓN126

 Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas126

 El agente patógeno de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas127

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA128

DISEÑO DEL PROGRAMA129

 Patógenos involucrados129

 Criterios de Inclusión130

 Técnicas, Tipos de Muestra y Condiciones de Envío:130

RESULTADOS130

CONCLUSIONES132

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA133

LEISHMANIASIS HUMANA EN LA COMUNIDAD DE MADRID134

INTRODUCCIÓN134

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN135

 Vigilancia de casos humanos135

 Vigilancia del vector137

 Vigilancia de reservorios silvestres138

CONCLUSIONES139

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA139

ENFERMEDAD DE CHAGAS141

INTRODUCCIÓN141

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN142

 Cribado y confirmación142

 Detección de la infección congénita144

 Red de laboratorios de Chagas en España144

CONCLUSIONES145

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA145

RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS EN ESPAÑA147

INTRODUCCIÓN147

RESULTADOS Y DISCUSIÓN148

Distribución por comunidades autónomas (Tabla 2):.....	148
Análisis de resistencia.....	149
Resistencia a polienos.....	149
Resistencia a los azoles	149
Resistencia a equinocandinas	150
Caracterización de los mecanismos de resistencia.....	150
CONCLUSIONES	151
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA.....	152
BROTOS EPIDÉMICOS ESTUDIADO EN EL CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA	153
Respuesta rápida a alertas microbiológicas y crisis sanitarias.	156
1. SERVICIO DE RESPUESTA RÁPIDA DEL CNM	156
Bibliografía.....	157
2. FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS.....	157
Bibliografía.....	158
3. ENFERMEDADES POR ORTHOPOXVIRUS.....	159
Bibliografía.....	159
4. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS EMERGENTES	160
Bibliografía.....	160
5. ANTRAX Y PESTE.....	160
6. RICINA.....	161
INTRODUCCIÓN.....	161
RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN.....	161
CONCLUSIONES	162
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA.....	162
AGRADECIMIENTOS.....	163

PRÓLOGO

A mediados del siglo XX, la humanidad asistió a una auténtica revolución sanitaria. La aparición de los antimicrobianos, el desarrollo de vacunas y las mejoras en las condiciones sociales e higiénicas marcaron el inicio de una nueva era. En apenas unas décadas, la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas descendieron de forma drástica. Fue tal el éxito, que muchos pensaron que las infecciones desaparecerían para siempre. En los países más desarrollados, donde la incidencia se redujo a niveles históricamente bajos, se relajaron los esfuerzos y se redujo la inversión en investigación frente a estas patologías.

Sin embargo, las enfermedades infecciosas no desaparecieron, se transformaron. En las últimas décadas hemos sido testigos de la aparición de resistencias antimicrobianas, del surgimiento de nuevos patógenos y de variantes más agresivas, de saltos de especie (zoonosis), y de la expansión de vectores a nuevas áreas, impulsada por el cambio climático y las actividades humanas. El espejismo de su erradicación se desvaneció, recordándonos que los microorganismos siguen siendo parte activa y dinámica de nuestro entorno.

A pesar de las lecciones aprendidas, la pandemia de COVID-19 volvió a recordarnos que las enfermedades infecciosas no son un problema del pasado. Confirmó los temores de microbiólogos y epidemiólogos que advertían sobre nuestra vulnerabilidad y evidenció que la salud pública es, en realidad, un bien global. En los países desarrollados, donde parecía impensable que una infección respiratoria alterara el “estado de bienestar”, el virus paralizó la vida cotidiana, afectó la economía y golpeó la estabilidad emocional de millones de personas. La pandemia de COVID-19 supuso una llamada de atención sin precedentes. Su impacto, global e indiscriminado, afectó tanto a países con sistemas sanitarios avanzados como a aquellos con recursos limitados. Evidenció, una vez más, las profundas desigualdades aún existentes entre el Norte y el Sur, más de una quinta parte de la población mundial carece de acceso a servicios médicos básicos, y en muchos países de baja renta el centro sanitario más cercano puede encontrarse a varios kilómetros, sin transporte adecuado. Esta falta de acceso se traduce en diagnósticos tardíos, tratamientos inadecuados y vacunas limitadas. En este contexto, la pobreza continúa siendo, como ha señalado la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad más letal del planeta y su impacto en las enfermedades infecciosas innegable.

La lección fue clara, debemos invertir más, y sobre todo mejor, en investigación, innovación, transferencia y vigilancia para estar preparados.

La vigilancia microbiológica y epidemiológica constituye el corazón de esta preparación. Comprender y detectar en tiempo real la evolución de los patógenos es la base para anticipar amenazas y proteger la salud pública.

La crisis sanitaria del Covid-19 (SARS-CoV-2) no ha sido solo una de las muchas alertas que han puesto a prueba nuestra capacidad de respuesta. El brote de Mpox (viruela del mono), declarado en 2022, ha vuelto a poner de manifiesto la fragilidad de nuestros sistemas sanitarios. Desde su aparición, se han confirmado más de 89.000 casos y 150 muertes en más de un centenar de países. Solo en 2024, África registró más de 20.000 casos y 600 muertes, mientras que en España se notificaron más de 8.000 casos hasta finales de ese mismo año. A esta amenaza se suman los efectos del cambio climático, los conflictos bélicos y las crisis humanitarias, factores que, en conjunto, favorecen tanto la reemergencia de patógenos conocidos como la aparición de otros nuevos. La conclusión es inequívoca: las enfermedades infecciosas siguen siendo una amenaza global y solo podrán ser contenidas mediante la ciencia, la cooperación internacional y la vigilancia constante.

En este escenario, el Centro Nacional de Microbiología (CNM), además de su labor investigadora, desempeña un papel clave en los Planes Nacionales de Salud Pública, tanto en la respuesta a problemas

sanitarios emergentes como en los Planes de Erradicación de enfermedades como la rabia, el sarampión o las enfermedades desatendidas, entre ellas, la enfermedad de Chagas o la leishmaniasis y presta apoyo científico y técnico al Sistema Nacional de Salud en la vigilancia, el control y la prevención de enfermedades infecciosas. Sus Programas de Vigilancia Microbiológica abarcan desde la detección rápida de infecciones emergentes y la identificación de variantes, hasta la caracterización de brotes epidémicos, en estrecha coordinación con el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).

En los últimos años, el Centro Nacional de Microbiología (CNM) ha consolidado la vigilancia genómica como una herramienta prioritaria para el control de las enfermedades infecciosas. Esta estrategia se aplica no solo al seguimiento de variantes del SARS-CoV-2, sino también a la detección y caracterización de bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario y al estudio de brotes de sarampión, tuberculosis y de infecciones transmitidas por agua y alimentos, entre otras.

Este enfoque innovador está transformando la manera en que se realiza la vigilancia microbiológica en España y permitirá, en un futuro próximo, intervenciones más tempranas, precisas y efectivas.

Esta obra es una nueva edición actualizada de las actividades desarrolladas dentro de los Programas de Vigilancia Microbiológica del CNM. Su lectura ofrece una panorámica completa de los principales agentes infecciosos y de las amenazas que más preocupan a la salud pública. Además, aspira a tener continuidad en futuras ediciones, permitiendo analizar tendencias a lo largo del tiempo y en distintas regiones.

Como continuación de la edición anterior, esta nueva versión mantiene y amplía el capítulo dedicado al Grupo de Respuesta Rápida del CNM, operativo de forma ininterrumpida desde 2014. Este equipo trabaja las 24 horas del día, los 365 días del año, proporcionando apoyo inmediato ante alertas sanitarias nacionales e internacionales, y constituye uno de los elementos clave en la capacidad de respuesta del Centro frente a amenazas emergentes.

Estar preparados ante una amenaza infecciosa exige planificación, coordinación y una infraestructura sólida que integre investigación, vigilancia y cooperación internacional. Generar y analizar datos microbiológicos de alta calidad, en especial mediante tecnologías genómicas, será clave para reducir el impacto sanitario y económico de estas enfermedades.

En este contexto, la labor del CNM no es solo técnica, sino estratégica, constituye una red de conocimiento, compromiso y servicio público que protege cada día la salud de todos.

Isabel Jado*, José Miguel Rubio**

*** Subdirectora General de Servicios Aplicados, Formación e Investigación (SGSAFI).
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).**

**** Director del Centro Nacional de Microbiología, SGSAFI, ISCIII**

Enfermedad Meningocócica Invasiva

Informe elaborado por R. Abad, C. Navarro, C. García-Amil, A. Castañeda-García, A. López y J.A. Vázquez.

Unidad de *Neisseria*, *Listeria* y *Bordetella*. Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Inmunoprevenibles. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI) tiene como agente etiológico a *Neisseria meningitidis*, también conocida como meningococo. Es una enfermedad de baja prevalencia, que se presenta en forma de casos aislados, brotes y epidemias, pero que está asociada con una elevada mortalidad. Es una enfermedad que sigue hoy día produciendo una gran ansiedad en la sociedad en general, así como específicamente entre los profesionales de la salud. En nuestro entorno europeo, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) refleja en 2022 (último año para el que hay datos accesibles) 1.149 casos confirmados, lo que supone una tasa de 0,3 casos por cada 100.000 habitantes en la Unión Europea. Ese mismo año España registró igualmente una tasa de 0,3 que es la misma que se observa en la Unión Europea en su conjunto. En general se viene observando una tendencia al alza en el número de casos en Europa desde el año 2021, cuando debido a las medidas de distanciamiento social por la pandemia de COVID-19, el número de casos de EMI descendió de forma muy llamativa en todos los países de la Unión Europea.

Una de las principales características del meningococo es la presencia de una cápsula de polisacárido que ha permitido su clasificación en 12 serogrupos, de los que los más relevantes son el A, B, C, W, Y y X. El polisacárido capsular ha constituido la base para el desarrollo de vacunas (excepto en el caso del serogrupo B en el que las vacunas son de naturaleza proteica).

La EMI ha sido objeto de gran interés en Salud Pública por su dinámica impredecible, con aparición de ondas epidémicas de duración variable y que en España han resultado en 5 ondas epidémicas desde que existen registros epidemiológicos; la primera en los años 40 del siglo XX, con una tasa máxima de 5×10^5 , la segunda en los años 60 con una tasa similar, la tercera entre 1970 y 1974 con tasa de 10, seguida de una cuarta, que es la más importante cuantitativamente, entre los años 1979 a 1985 en la que se alcanzó el pico máximo en 1981, con una tasa de 13,2, siendo la quinta y última entre los años 1996 al 2000, con el mayor pico en 1997, con 5,8 casos por cada 100.000 habitantes.

El CNM lleva realizando la vigilancia microbiológica de la EMI desde los años 70 a través de su [Programa de Vigilancia Microbiológica de EMI](https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content) cuyo diseño, objetivos y resultados previos pueden consultarse en <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content> y <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content>.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Representatividad de la muestra recibida en el Programa

Desde el año 2000 hasta 2019, la representatividad de la muestra recibida en el Laboratorio de Referencia de Meningococos (LRM) osciló entre un 67 % y un 72 % comparando con los casos confirmados y declarados a RENAVE. En 2020 la representatividad fue de un 64%, en 2021 de un 62 % y en 2022 de un 76,8 %. Es evidente que durante el periodo pandémico de COVID-19, la representatividad ha sido algo inferior, aunque se ha mantenido en unos niveles aceptables, recuperándose una vez pasada la pandemia, con un 74,1 % en 2023 y un 78,2 % en 2024.

Si se analiza el origen de las muestras, puede observarse como estas proceden de todas las CC.AA., incluyendo también las dos ciudades autónomas, por lo que la muestra tiene una aceptable representatividad geográfica.

Distribución de serogrupos

En la Figura, puede verse cuál ha sido la evolución de los serogrupos desde el año 1978 hasta 2024. Si bien el serogrupo B ha sido mayoritario en casi todos los momentos de la serie histórica deben reseñarse varios momentos críticos en la misma:

- Desaparición del serogrupo A al principio de los años 80 como también sucedió en otros países europeos.
- Aumento de casos asociados al serogrupo C, que llegó a ser mayoritario en 1996 y 1997, y que condujo a intervenir mediante la vacuna de polisacárido purificado A+C en primer lugar, y posteriormente en el año 2000 con la vacuna conjugada frente a este serogrupo, que quedó incluida en los calendarios vacunales de las CC.AA. Este serogrupo ha pasado a ser residual tras la pandemia.
- Aumento significativo del serogrupo W, acompañado en menor medida de un incremento del serogrupo Y a partir del año 2015, que condujeron a la introducción de vacuna tetravalente conjugada ACWY en las CC.AA. como dosis de refuerzo en pre-adolescentes.

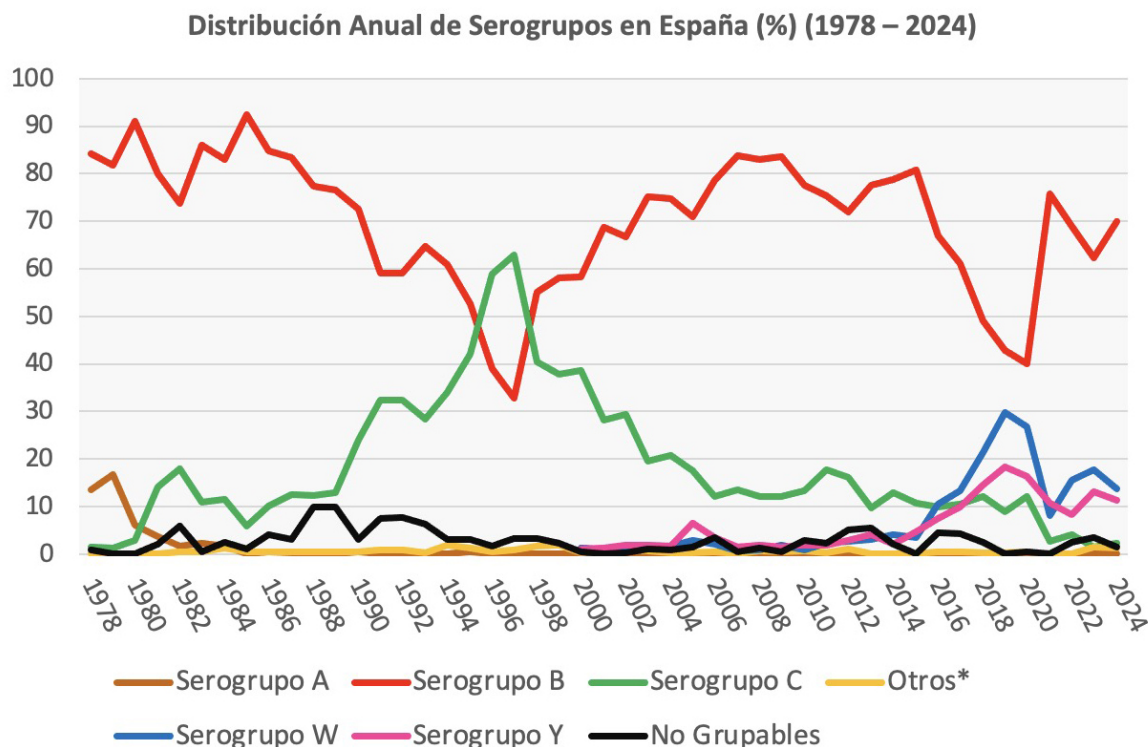


Figura 1. Evolución anual de los serogrupos de *Neisseria meningitidis* entre 1978 y 2024.

En estos casos se ha constatado la eficacia de la información generada desde el LRM para la detección precoz de este tipo de eventos con implicaciones en Salud Pública.

Distribución de serosubtipos/genosubtipos

Si bien la metodología ha cambiado a lo largo de la serie histórica (inicialmente con anticuerpos monoclonales (serosubtipos) y posteriormente con secuenciación de dos regiones variables de PorA (genosubtipo), la terminología es extrapolable y los resultados comparables. Se han producido cambios en el perfil de serosubtipos/genosubtipos en la serie histórica: mientras que a principios de los años 90 las cepas P1.19, 15 (VR1 19, VR2 15) representaban casi un 50% de los casos de serogrupo B, el perfil correspondiente a VR1 22 y VR2 14, así como el 22, 9, aumentaron a principios de este siglo, mientras que fue disminuyendo significativamente el 19, 15. En 2024, las cepas 19, 15 sólo representaron un 6,8 % mientras que las caracterizadas como 22, 14 supusieron un 40 % de las de serogrupo B en 2023, y un 44 % en 2024. Aquellas caracterizadas como 22, 9 solo representan un 7 % en 2023 y un 4 % en 2024. Las de serogrupo C eran mayoritariamente No subtipables (78 %) hasta mediados de los años 90, aunque las 5, 2 alcanzaron más del 60 % en la segunda mitad de los 90, y actualmente las 5-1, 10-8 son las mayoritarias en este serogrupo. El perfil de genosubtipo, 5,2, fue el mayoritario en la onda epidémica asociada a serogrupo W entre las cepas de este serogrupo, de forma que el genosubtipo 5, 2 representa un 77,8 % de las cepas W en 2023 y un 80 % en 2024.

Distribución de Complejos Clonales (CCs)

De igual forma, se han producido cambios significativos en la distribución de los CCs, con el cc41/44 y el cc32 como los mayoritarios al principio de los estudios en los años 90, pero con un progresivo incremento en el cc213 y un descenso de los primeros, de forma que actualmente un 45 % de las cepas del serogrupo B son del cc213, y un 11,5 % pertenecen al cc41/44. El cc32, frecuente en países de nuestro entorno, ha tenido un incremento significativo pasando de representar el 9 % en 2022 a un 14,9 % en 2023 y un 20,9 % en 2024. El cc11 ha sido el mayoritario tanto para las cepas de serogrupo C como para las de serogrupo W. No obstante, las cepas cc11 suponían un 80 % de las cepas W en 2022, mientras que suponen un 70 % en 2024, indicando la circulación de otros complejos clonales.

Sensibilidad a los antibióticos

Durante los últimos años, las cepas con una CMI a penicilina por encima de 0,25 mg/l (Resistentes según criterios EUCAST), supusieron un 5,1 % y un 9,8 % en 2023 y 2024, respectivamente. Las cepas resistentes a rifampicina fueron anecdóticas, mientras que la resistencia a ciprofloxacino se limitaba a muy pocos aislamientos cada año (3 en 2024). Las cepas siguen siendo sensibles a ceftriaxona y cefotaxima, aunque las CMIs, especialmente en el caso de la cefotaxima, se van acercando paulatinamente a los puntos de corte que establecen la resistencia, lo que obliga a mantener una estrecha vigilancia. Es reseñable la presencia de aislados del serogrupo Y del cc23 con producción de beta-lactamasa por presencia del gen *ROB-1* con 5 aislados en 2024.

Adicionalmente, el LRM ha participado activamente en el desarrollo y aplicación de métodos y algoritmos para predicción de coberturas vacunales con preparados proteicos, en el estudio y resolución de brotes, y analiza los antígenos vacunales de forma rutinaria informando de ello cuando se le solicita.

CONCLUSIONES

- En un contexto como el reseñado en este informe, y ante la presencia de diferentes vacunas disponibles, los datos de caracterización de las cepas de meningococo, la aplicación de técnicas moleculares de diagnóstico que permiten un determinado nivel de caracterización en ausencia de cultivo, la vigilancia de la sensibilidad a antibióticos y la determinación de la protección y/o respuesta inmune conferida por vacunación, que constituyen la base de la actividad del programa de vigilancia microbiológica de EMI, han mostrado su utilidad en la toma de decisiones en Salud Pública.
- La vigilancia de laboratorio ha permitido visualizar la dinámica continua de las cepas de *N. meningitidis*, y cómo un sistema basado en la actividad de caracterización en tiempo real permite predecir cambios con una mayor antelación, lo que redundará en una mayor eficacia de las medidas potenciales que puedan tomarse.
- La metodología actual para la caracterización de los aislados, basada en la secuenciación del genoma completo, permite seleccionar aquellos genes/antígenos que se quieran añadir en los esquemas y da una información intercambiable con otros laboratorios para poder hacer un adecuado seguimiento de las cepas circulantes.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, Muzzi A, Vázquez JA. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. PLoS One. 2016 Mar 7;11(3):e0150721. doi: 10.1371/journal.pone.0150721
2. Abad R, Medina V, Fariñas MDC, Martínez-Martínez L, Bambini S, Dari A, Medini D, Pizza M, Vázquez JA. Potential impact of the 4CMenB vaccine on oropharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. J Infect. 2017 Dec;75(6):511-520. doi: 10.1016/j.jinf.2017.09.021.
3. McNeil LK, Donald RGK, Gribenko A, French R, Lambert N, Harris SL, Jones TR, Li S, Zlotnick G, Vogel U, Claus H, Abad R, Vazquez JA, Borrow R, Findlow J, Taha MK, Deghmane AE, Caugant DA, Kriz P, Musilek M, Wang X, Vuong J, Mayer LW, Pride MW, Jansen KU, Anderson AS. Predicting the Susceptibility of Meningococcal Serogroup B Isolates to Bactericidal Antibodies Elicited by Bivalent rLP2086, a Novel Prophylactic Vaccine. mBio. 2018 Mar 13;9(2):e00036-18. doi: 10.1128/mBio.00036-18.
4. Abad R, García-Amil C, Navarro C, Martín E, Martín-Díaz A, Vázquez JA. Molecular characterization of invasive serogroup B *Neisseria meningitidis* isolates from Spain during 2015-2018: Evolution of the vaccine antigen factor H binding protein (FHbp). J Infect. 2021 Apr;82(4):37-44. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.030.
5. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, Cañellas Llabrés S, Roig J, Malvar A, González Carril F, Boone ALD, Pérez Martín J, Rodríguez Recio MJ, Galmés A, Caballero A, García Rojas A, Juanas F, Nieto M, Vilorio Raymundo LJ, Martínez Ochoa E, Rivas AI, Castrillejo D, Moreno Pérez D, Martínez A, Borràs E, Sánchez Gómez A, Pastor E, Nartallo V, Arteagoitia JM, Álvarez-Fernández B, García Pina R, Fernández Arribas S, Vanrell J, García Hernández S, Mendoza RM, Méndez M, López-Tercero MM, Fernández-Rodríguez Á, Blanco Á, Carrillo de Albornoz FJ, Ruiz Olivares J, Ruiz-Montero R, Limia A, Navarro-Alonso JA, Vázquez JA, Barricarte A. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. N Engl J Med. 2023 Feb 2;388(5):427-438. doi: 10.1056/NEJMoa2206433.
6. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH; Meningococcal Surveillance Group (in alphabetical order); Abad R, Bailey F, García IF, Decheva A, Krizova P, Melillo T, Skoczynska A, Vladimirova N. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. J Glob Health. 2019 Jun;9(1):010409. doi: 10.7189/jogh.09.010409.
7. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. Lancet Digit Health. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)

Listeriosis

Informe elaborado por R. Abad, C. García-Amil, C. Navarro, A. Castañeda-García, A. López, y J.A. Vázquez.

Unidad de *Neisseria*, *Listeria* y *Bordetella*. Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Inmunoprevenibles. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La listeriosis es una enfermedad de transmisión alimentaria que puede afectar tanto al hombre como a numerosas especies animales, cuyo agente etiológico, en el caso de la listeriosis humana, es la bacteria *Listeria monocytogenes*. En general, se trata de una enfermedad que afecta principalmente a personas con un sistema inmunitario débil o alterado, siendo los principales grupos de riesgo mujeres embarazadas, recién nacidos, personas mayores y personas inmunodeprimidas.

Clínicamente, la listeriosis puede presentarse como listeriosis gastrointestinal no invasiva o como listeriosis invasiva. La listeriosis gastrointestinal generalmente se presenta en individuos inmunocompetentes tras la ingestión de grandes cantidades de la bacteria, en este caso el periodo de incubación es corto (24-48 horas) y los síntomas son los típicos de una gastroenteritis (diarrea, fiebre, cefalea) con una duración de entre 3-4 días. Sin embargo, la presentación más frecuente de esta enfermedad va a ser en su forma invasiva que es la que aparece en los grupos de riesgo, en este caso el periodo de incubación es muy variable (de 3 a 70 días) siendo el periodo medio de incubación de 3 semanas, y las manifestaciones clínicas más frecuentes son meningitis, sepsis, meningoencefalitis o romboencefalitis, y en el caso de las embarazadas, aunque la infección suele ser asintomática, puede tener grandes repercusiones para el feto como pueden ser aborto, muerte al nacer o parto prematuro de un neonato infectado.

Aunque la listeriosis es una enfermedad relativamente poco frecuente, con una tasa de incidencia de 0,67 casos por 100.000 habitantes (2.993 casos confirmados) en Europa y de 0,92 (436 casos confirmados) en España, según los últimos informes publicados por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (1) y la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) (2), es también la enfermedad de transmisión alimentaria con mayor porcentaje de hospitalizaciones (96,5%) y mortalidad (19,7%) (3).

Actualmente, *L. monocytogenes* es considerado uno de los patógenos emergentes más importantes dentro de las enfermedades de transmisión alimentaria. Por un lado, se trata de un microorganismo ampliamente distribuido en la naturaleza, con unas características específicas que le permiten crecer y multiplicarse en condiciones adversas, lo que dificulta su control en la industria alimentaria. Y, por otro lado, los cambios en los hábitos alimenticios de la población, que realiza un mayor consumo de alimentos ya preparados, así como el incremento del número de personas consideradas de alto riesgo, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la expectativa de vida de los pacientes inmunodeprimidos, ha hecho que en las últimas décadas *L. monocytogenes* se haya convertido en un importante problema de salud pública.

La dificultad a la hora de relacionar diferentes casos clínicos entre sí (generalmente solo se ven afectados grupos específicos de la población) y vincularlos con una fuente de contaminación común (largo periodo de incubación), ha puesto el foco en los programas de vigilancia microbiológica que resultan claves en el control de la enfermedad permitiendo tanto el estudio y caracterización de brotes como su detección temprana.

El CNM lleva realizando la vigilancia microbiológica de la listeriosis desde los años 90 a través de su [Programa de Vigilancia Microbiológica de Listeriosis](#), cuyo diseño, objetivos y resultados previos pueden consultarse en <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content> (4) y <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content> (5).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En 2023 y 2024, el CNM recibió 183 y 198 aislados clínicos de *L. monocytogenes* procedentes de pacientes de 14 y 16 CCAA, respectivamente (Tabla 1). En cuanto a la representatividad de estos datos, el CNM recibió el 42 % del total de casos de listeriosis confirmados notificados a la RENAVE en 2023 (2).

El serogrupo más común fue el serogrupo IVb con 81 casos (44,3 %) en 2023 y 94 (47,5%) en 2024, seguido del serogrupo IIa con 76 (41,5 %) en 2023 y 88 (44,5 %) en 2024, del IIb con 17 (9,3 %) en 2023 y 11 (5,6 %) en 2024), y del IIc con 7 (3,8 %) en 2023 y 4 (2 %) en 2024) (Figura 1). Estos datos coincidieron con los observados a nivel europeo, donde el serogrupo mayoritario también fue el IVb (47,8 %), seguido del IIa (41,7 %), IIb (9 %) y IIc (1,6 %) (1).

Tabla 1. Aislados clínicos de *Listeria monocytogenes* recibidos por CCAA, 2017-2024.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Andalucía	27	48	256	29	33	53	52	59
Aragón	5	7	6	1	6	11	6	12
Asturias	0	0	3	0	1	6	2	3
Baleares	2	4	6	0	6	4	1	3
Canarias	4	9	6	6	6	3	4	11
Cantabria	0	0	6	0	0	0	0	0
Castilla la Mancha	6	18	17	6	14	12	13	16
Castilla y León	13	16	22	5	17	20	23	19
Cataluña	11	9	21	1	7	4	7	7
C. Valenciana	4	4	5	2	2	0	0	4
Extremadura	0	1	3	0	1	0	0	2
Galicia	3	12	5	6	7	10	22	15
Madrid	14	14	45	9	13	34	17	20
Murcia	0	0	1	1	0	2	3	1
Navarra	8	4	7	8	6	14	8	2
País Vasco	23	16	17	10	25	17	21	19
La Rioja	4	5	6	0	1	1	4	5
Ceuta	0	0	0	0	0	0	0	0
Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	124	167	441	87	145	191	183	198
RENAVE	299	432	665	319	375	450	436	ND
Representatividad	41,5 %	38,7 %	66,3 %	27,3 %	38,7 %	42,4 %	42 %	ND

RENAVE: Número de casos confirmados de listeriosis notificados por la RENAVE (2).

Representatividad: Proporción de casos de listeriosis recibidos en el CNM del total de casos confirmados notificados por la RENAVE. ND: Información no disponible.

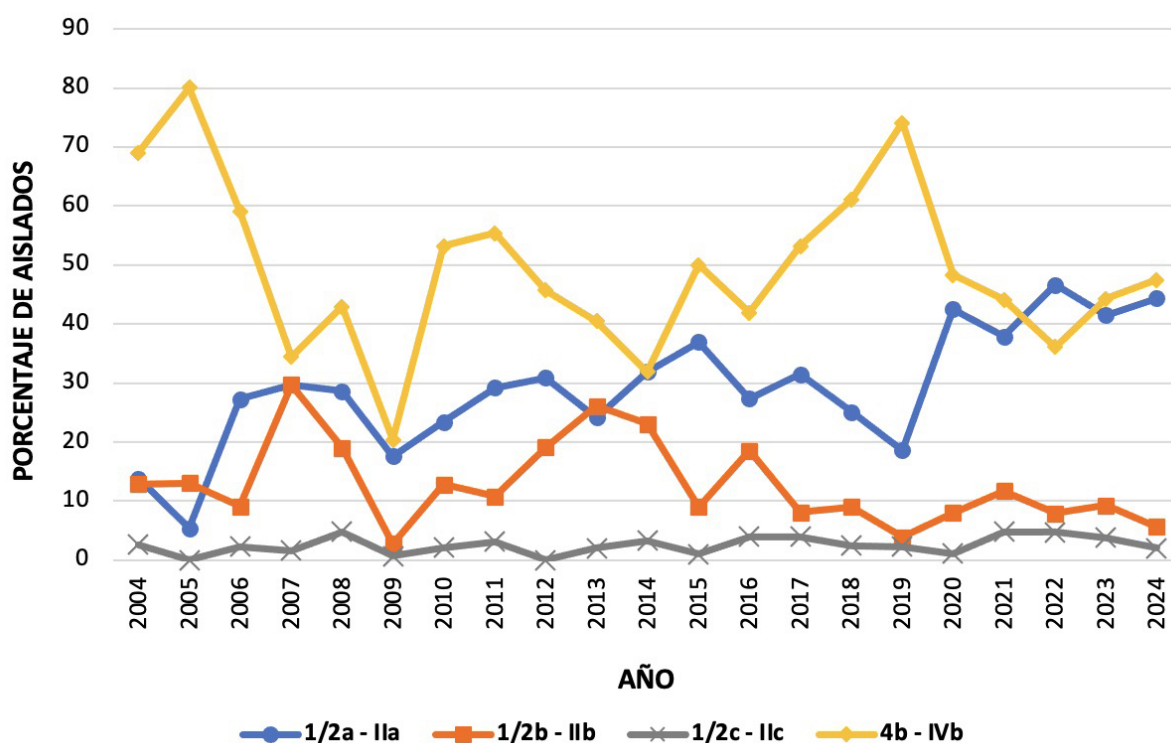


Figura 1. Distribución de los aislados clínicos de *Listeria monocytogenes* recibidos en el CNM por serotipo-serogrupo y año, 2004-2024.

Entre los aislados clínicos recibidos en 2023 y 2024 se han identificado 36 y 33 STs diferentes, respectivamente, agrupados en 29 complejos clonales (CC). Al igual que en años anteriores el CC1, asociado al serogrupo IVb, sigue siendo el mayoritario, suponiendo el 16,4 % y 19,2 % de los casos recibidos en 2023 y 2024. Estos datos coinciden con los observados a nivel europeo, donde el CC1 es también el más prevalente (1). Los CC8, CC3 y CC9 siguen siendo también los CC más frecuentes entre las cepas de serogrupo IIa, IIb y IIc, respectivamente.

Tras el análisis comparativo de las secuencias genómicas con las históricas disponibles en la base de datos del laboratorio, se identificaron 32 nuevos clústeres, 10 en 2023 y 22 en 2024, que incluían en total 43 y 61 aislados clínicos, respectivamente. Además, hubo otros 100 nuevos aislados que se incluyeron en 20 clústeres identificados antes del 2023. De estos 52 clústeres en total, 26 se correspondieron con aislados del serogrupo IIa (n=230), 19 con aislados del serogrupo IVb (n=139), 5 con aislados del serogrupo IIb (n=21), y 2 con aislados del serogrupo IIc (n=9). La mayoría de estos clústeres incluían entre 2 y 5 aislados cada uno, con una mediana de 4 aislados por clúster (intervalo de 2 a 58) y una mediana de 2 CCAA involucradas en cada clúster (intervalo de 1 a 11) (Figura 2).

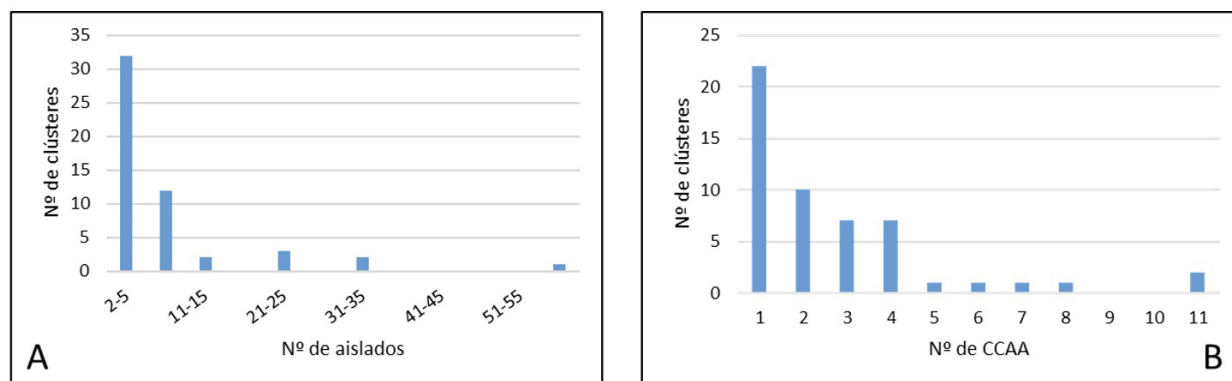


Figura 2. Número de aislados (A) y CCAA (B) implicados en los clústeres^{a)} de listeriosis activos^{b)} en 2023 y 2024.

^{a)} Se consideran aislados pertenecientes a un mismo clúster aquellos que presentan 4 o menos diferencias alélicas en el perfil alélico de cgMLST (6).

^{b)} Se consideran clústeres activos aquellos que incluyen aislados de 2023 y/o 2024.

El programa incluye también el análisis de aislamientos alimentarios y ambientales de *L. monocytogenes* en el contexto de la investigación de brotes, en este sentido, en 2023 y 2024 se recibieron 18 aislados alimentarios y 7 ambientales procedentes de 5 CCAA (Asturias, Castilla la Mancha, Islas Baleares, Navarra y País Vasco). Además, a través de un acuerdo de transferencia recíproca de secuencias genómicas entre el CNM y la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, se recibieron las secuencias genómicas de 78 aislados alimentarios y 17 de superficie obtenidos en Andalucía entre 2023 y 2024. El estudio comparativo a nivel de secuenciación genómica de estos 120 aislados alimentarios/ambientales con los aislados clínicos disponibles en la base de datos del CNM, ha permitido relacionar 37 de ellos con 213 aislados clínicos en 20 clústeres. La mayoría de estos 37 aislados alimentarios/ambientales procedían de productos cárnicos (67,6%, n=25) y superficies de trabajo (16,2%, n=6); el resto de aislados procedían de salmón ahumado (10,8%, n=4) y queso fresco (5,4%, n=2). De los 20 clústeres en los que se relacionaron genómicamente aislados clínicos con aislados alimentarios/ambientales hay 3 que estarían relacionados con alertas alimentarias:

- Clúster IVb/ST-1_16: agrupa 22 aislados clínicos obtenidos entre 2015 y 2024, 10 aislados alimentarios obtenidos en 2020 y 2024, y el aislado alimentario correspondiente a la alerta alimentaria con expediente ES2019/179 (*Listeria monocytogenes* en morcilla de cerdo ibérico procedente de España).
- Clúster IVb/ST-1_27: agrupa 6 aislados clínicos obtenidos entre 2021 y 2024 (uno de ellos potencialmente relacionado con la alerta alimentaria Ref. 2022/092: “Alerta por presencia de *Listeria monocytogenes* en cabeza de cerdo procedente de España” de la AESAN (https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/2022_92.htm)); y 3 aislados alimentarios (embutido: cabeza de cerdo/jabalí) obtenidos en 2022 y 2024.
- Clúster IIb/ST-3_3: agrupa 9 aislados clínicos obtenidos en 2022 y 2023, 2 aislados de superficie y 5 aislados alimentarios. Los aislados de superficie y alimentarios se obtuvieron en 2022 y

se enviaron en relación a la alerta alimentaria ES2022/358: “Alerta por presencia de *Listeria monocytogenes* en carne de cabeza de cerdo cocida procedente de España” de la AESAN (https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/cabeza_cerdo.htm). El envío de estos aislados se realiza en el marco del brote con código 1004/23.

Esta información, además de ser transmitida tanto a la RENAVE como a los Servicios de Salud Pública de las diferentes CCAA, es compartida a nivel europeo a través del portal europeo para la vigilancia de enfermedades infecciosas (EpiPulse⁷) coordinado por el ECDC, con el objetivo de detectar clústeres afectando a diferentes países. En este sentido, en 2023 y 2024 se investigaron 33 clústeres de listeriosis a nivel europeo con implicación de aislados españoles.

CONCLUSIONES

- La dificultad a la hora de rastrear potenciales fuentes de contaminación y vincular los casos de listeriosis, debido a su largo periodo de incubación y grupos de riesgo específicos, pone de manifiesto la necesidad de realizar una vigilancia microbiológica que permita vincular los casos clínicos y estudiar las cadenas de transmisión en base a las características de los aislados de *L. monocytogenes*.
- La mayoría de los casos de listeriosis, tanto en España como a nivel europeo, son producidos por cepas de serogrupo IVb y IIa.
- La utilización de la secuenciación genómica ha permitido detectar entre 2023 y 2024 32 nuevos clústeres, que se suman a otros 20 identificados con anterioridad pero que se mantienen activos en ese periodo de tiempo. En 20 de los clústeres se ha establecido vinculación con potenciales fuentes de contaminación (productos cárnicos, superficies de trabajo, salmón ahumado y queso fresco), de los cuales 3 clústeres se han relacionado con las alertas alimentarias ES2019/179, 2022/092 y ES2022/358.
- Para explotar el potencial de la secuenciación genómica como herramienta de vigilancia es necesario aplicarla de manera rutinaria, en tiempo real y sobre el mayor número de aislados disponibles. En este sentido sería importante mejorar la representatividad del programa y poder contar con la información genómica de la mayoría de los casos clínicos de listeriosis.
- Otro aspecto que resultaría de gran utilidad a la hora de estudiar brotes y cadenas de transmisión sería poder contar con una base de datos genómica de aislados alimentarios/ambientales con la que poder cruzar los datos de los casos clínicos

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Listeriosis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2025. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/LIST_AER_2023_Report.pdf
2. Informe epidemiológico sobre la situación de la listeriosis en España. Años 2023. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_listeria_2023_final

3. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), (2024). The European Union One Health 2023 Zoonoses report. EFSA Journal, 22(12), e9106. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9106>
4. R. Abad, C. Garcia-Amil, C. Navarro, E. Martín y J.A. Vazquez. Programa de Listeriosis. En.: Echevarría Mayo, J E; Oteo Iglesias, J (Ed.). Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021. <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content>
5. R. Abad, C. Garcia-Amil, J. Camacho, C. Navarro, E. Martín, M. Montes y J.A. Vazquez. Listeriosis, 2021-2022. En.: Echevarría Mayo J. E.; Oteo Iglesias J.; Jado García I. (Ed.). Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022 Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología: 2023. <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content>
6. Van Walle I, Björkman J, Cormican M, Dallman T, Mossong J, Moura A, Pietzka A, Ruppitsch W, European Listeria WGS typing group, Takkinen J. “Retrospective validation of whole genome sequencing-enhanced surveillance of listeriosis in Europe, 2010 to 2015”. Euro Surveill. 2018 Aug;23(33). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700798.
7. EpiPulse - the European surveillance portal for infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epipulse-european-surveillance-portal-infectious-diseases>

Infección Gonocócica, Sensibilidad Antimicrobiana

Informe elaborado por R. Abad, A. Castañeda-García, C. Navarro, C. García-Amil, A. López y J.A. Vázquez.

Unidad de *Neisseria*, *Listeria* y *Bordetella*. Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Inmunoprevenibles. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La infección gonocócica (IG), cuyo agente etiológico es la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, es la segunda infección de transmisión sexual (ITS) de etiología bacteriana más prevalente a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que cada año se producen en el mundo 87 millones de nuevos casos de IG en población entre 15-49 años de edad (1). En Europa, según el último informe del ECDC, en 2023 se notificaron un total de 96.969 casos de IG (tasa de notificación: 25 casos por 100.000 habitantes), lo que supone un incremento del 31% con respecto al año anterior (2), incremento que se viene observando de una manera continuada en los últimos 10 años. Esta tendencia ascendente se observa también en España desde el año 2001, y de una manera más pronunciada desde 2013. En 2023 se declararon en España un total de 34.401 casos de IG (tasa de incidencia: 71,54 casos por 100.000 habitantes) (3).

Actualmente, la IG constituye un importante problema de Salud Pública, no solo por su magnitud y el progresivo incremento de su incidencia, sino fundamentalmente debido al riesgo creciente de IG intratable, poniendo de manifiesto la necesidad de llevar a cabo programas de vigilancia microbiológica que nos permitan detectar de manera precoz la aparición de resistencias antimicrobianas y evitar la propagación de cepas multiresistentes.

El CNM lleva realizando la vigilancia microbiológica de la IG desde principios de los años 90 a través de su [Programa de Vigilancia Microbiológica de IG](https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content) cuyo diseño, objetivos y resultados previos pueden consultarse en <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content> (4) y <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content> (5).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En 2023 y 2024 el CNM recibió, respectivamente, 1.305 y 1.271 aislados de *N. gonorrhoeae* para su caracterización. Teniendo en cuenta el número de casos notificados (probables más confirmados) por la RENAVE (3), en 2023 el CNM recibió el 3,8% (n=1.305) de los 34.401 casos notificados, porcentaje algo menor a lo recibido en 2022 (4,4%) (Tabla 1). Asumiendo que todos los casos notificados en 2022 y 2023 por la RENAVE son confirmados y que aproximadamente solo el 30% (7.635 y 10.320, respectivamente) lo han sido por aislamiento de la bacteria, los 1.125 y 1.305 aislados recibidos en el CNM podrían suponer el 14,7% y 12,6% del total de aislamientos realizados.

En cuanto a la representatividad, ésta varía en función de las CCAA (Tabla 2). Teniendo en cuenta la totalidad de los casos notificados por la RENAVE (3) en los últimos 2 años (2023-2024), Asturias y Navarra, junto con la ciudad autónoma de Melilla, serían las CCAA mejor representadas (el programa recibe más del 75% de los casos de IG notificados en estas CCAA), seguidas de Castilla y León, Galicia, Islas Canarias, Castilla la Mancha, y Aragón (se reciben entre el 7-15% de los casos notificados por estas CCAA); menos representadas estarían La Rioja, Madrid, Andalucía, Extremadura, Cataluña, Murcia y Cantabria (<4%). Del resto de CCAA (Islas Baleares, C. Valenciana, País Vasco, y Ceuta) no se dispone de ningún aislamiento de los últimos años por lo que no estarían representadas.

En el año 2024 se recibieron a través del programa un total de 1.271 aislados de *N. gonorrhoeae* procedentes de 14 CCAA (Tabla 2), de los cuales el 85,5% (n=1.084) eran casos de IG en hombres y el 14,5% (n=184) en mujeres. Aunque la mayoría de los aislados recibidos fueron obtenidos de muestras genitales (n=1.054, 82,9%), un 12,1% (n=154) y un 3% (n=38) de los aislados procedían de muestras anorrectales y faríngeas, respectivamente (Tabla 1).

El presente informe se centra solo en los resultados obtenidos de la vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*.

Tabla 1. Características de los aislados de *Neisseria gonorrhoeae* recibidos en el CNN, 1995-2024.

	Nº Casos Notificados RENAVE (3)	Aislados recibidos CNM								
		Total N (%) ^{a)}	Sexo			Aislamiento				
			Hombre N (%)	Mujer N (%)	Desconocido N	Genital N (%)	Faríngeo N (%)	Anorrectal N (%)	Otros N (%)	Desconocido N
1995	4.599	67 (1,5)	ND ^{b)}	ND ^{b)}	ND ^{b)}	28 (90,3)	1 (3,2)	2 (6,5)	0	36
1996	3.951	72 (1,8)	27 (79,4)	7 (20,6)	38	49 (87,5)	3 (1,9)	3 (1,9)	1 (0,6)	16
1997	2.352	56 (2,4)	13 (72,2)	5 (27,8)	38	19 (76,0)	0	4 (16,0)	2 (8,0)	31
1998	2.169	38 (1,8)	26 (86,7)	4 (13,3)	8	27 (87,1)	1 (3,2)	1 (3,2)	2 (6,5)	7
1999	1.469	87 (5,9)	41 (82,0)	9 (18,0)	37	40 (81,6)	4 (4,6)	3 (6,1)	2 (4,1)	38
2000	1.045	78 (7,5)	58 (78,4)	16 (21,6)	4	77 (98,7)	1 (1,3)	0	0	0
2001	805	90 (11,2)	79 (91,9)	7 (8,1)	4	81 (95,3)	0	0	4 (4,7)	5
2002	833	153 (18,4)	90 (88,2)	12 (11,8)	51	94 (93,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	5 (4,9)	52
2003	1.069	106 (9,9)	78 (78,8)	21 (21,2)	7	98 (98,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0	6
2004	980	210 (20,4)	107 (89,2)	13 (10,8)	90	103 (91,2)	3 (2,7)	5 (4,4)	2 (1,8)	97
2005	1.155	160 (13,9)	136 (86,1)	22 (13,9)	2	145 (92,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	5 (3,2)	4
2006	1.423	214 (15,0)	186 (88,2)	25 (11,8)	3	189 (93,6)	2 (1,0)	2 (1,0)	9 (4,4)	12
2007	1.698	388 (22,9)	342 (90,0)	38 (10,0)	8	356 (95,2)	1 (0,3)	4 (1,0)	13 (3,5)	14
2008	1.897	349 (18,4)	301 (87,5)	43 (12,5)	5	318 (94,1)	3 (0,9)	5 (1,5)	12 (3,6)	11
2009	1.954	499 (25,5)	435 (87,7)	61 (12,3)	3	397 (83,4)	22 (4,6)	52 (10,9)	5 (1,1)	23
2010	2.306	525 (22,8)	479 (91,2)	46 (8,8)	0	362 (86,2)	14 (3,3)	43 (10,2)	1 (0,2)	105
2011	2.640	319 (12,1)	290 (90,9)	29 (9,1)	0	286 (89,7)	1 (0,3)	27 (8,5)	5 (1,6)	0
2012	3.044	219 (7,2)	190 (87,2)	28 (12,8)	1	211 (96,3)	0	3 (1,4)	5 (2,3)	0
2013	3.315	290 (8,7)	252 (86,9)	38 (13,1)	0	281 (96,9)	0	7 (2,4)	2 (0,7)	0
2014	4.562	405 (8,9)	361 (89,1)	44 (10,9)	0	388 (95,8)	5 (1,2)	5 (1,2)	7 (1,7)	0
2015	5.170	443 (8,6)	384 (86,7)	59 (13,3)	0	421 (95,0)	5 (1,1)	13 (2,9)	4 (0,9)	0
2016	6.372	483 (7,6)	424 (87,8)	59 (12,2)	0	449 (93,0)	13 (2,7)	14 (2,9)	7 (1,4)	0
2017	8.750	539 (6,2)	469 (87,0)	70 (13,0)	0	499 (92,6)	17 (3,2)	20 (3,7)	3 (0,6)	0
2018	11.152	790 (7,1)	695 (88,0)	95 (12,0)	0	717 (90,8)	24 (3,0)	41 (5,2)	8 (1,0)	0
2019	13.476	947 (7,0)	814 (86,0)	132 (13,9)	1	880 (92,9)	12 (1,3)	40 (4,2)	15 (1,6)	0
2020	10.910	373 (3,4)	301 (80,7)	72 (19,3)	0	312 (83,6)	20 (5,4)	33 (8,8)	8 (2,1)	0
2021	16.115	676 (4,2)	571 (84,7)	103 (15,3)	2	571 (84,5)	34 (5,0)	56 (8,3)	15 (2,2)	0
2022	25.429	1.125 (4,4)	948 (84,6)	172 (15,4)	5	970 (86,2)	45 (4,0)	83 (7,4)	27 (2,4)	0
2023	34.401	1.305 (3,8)	1.038 (79,9)	261 (20,1)	6	1.079 (82,7)	53 (4,1)	148 (11,3)	25 (1,9)	0
2024	ND ^{b)}	1.271 (--)	1.084 (85,5)	184 (14,5)	3	1.054 (82,9)	38 (3,0)	154 (12,1)	25 (2,0)	0

a) Proporción de aislados recibidos en el CNM del total de casos notificados (probables + confirmados) a la RENAVE (3).

b) ND: Información No Disponible.

Tabla 2. Aislados de *Neisseria gonorrhoeae* recibidos vs casos de IG notificados por CCAA, 2021-2024.

	2021		2022		2023		2024	
	RENAVE	CNM N (%)	RENAVE	CNM N (%)	RENAVE	CNM N (%)	RENAVE	CNM N (%)
Andalucía	1.240	67 (5,4)	3.211	53 (1,7)	5.034	147 (2,9)	ND	95
Aragón	144	0	125	1 (0,8)	124	9 (7,3)	ND	2
Asturias	57	78 (136,8)	236	139 (58,9)	269	246 (91,4)	ND	260
Baleares	451	0	599	0	683	0	ND	0
Canarias	304	44 (14,5)	551	76 (13,8)	1.038	93 (9,0)	ND	113
Cantabria	92	0	109	0	197	0	ND	1
Castilla la Mancha	116	17 (14,7)	212	17 (8,0)	351	29 (8,3)	ND	23
Castilla y León	144	34 (23,6)	254	45 (17,7)	300	43 (14,3)	ND	40
Cataluña	7.041	49 (0,7)	10.946	135 (1,2)	13.062	119 (0,9)	ND	166
C. Valenciana	1.289	0	2.118	0	2.832	0	ND	0
Extremadura	18	3 (16,7)	73	5 (6,8)	170	2 (1,2)	ND	3
Galicia	228	43 (18,9)	670	103 (15,4)	944	97 (10,3)	ND	67
Madrid	3.471	150 (4,3)	4.019	305 (7,6)	6.495	207 (3,2)	ND	212
Murcia	279	0	487	0	642	1 (0,2)	ND	0
Navarra	205	189 (92,2)	277	246 (88,8)	381	296 (77,7)	ND	236
País Vasco	996	0	1.417	0	1.737	0	ND	0
La Rioja	40	0	141	0	169	0	ND	47
Ceuta	0	0	0	0	1	0	ND	0
Melilla	0	2 (--)	4	0	2	16 (--)	ND	6

RENAVE: Número de casos de IG notificados por la RENAVE (3).

CNM: Número de aislados de *N. gonorrhoeae* recibidos en el CNM (N) y proporción de aislados recibidos del total de casos notificados (%).

ND: Información No Disponible.

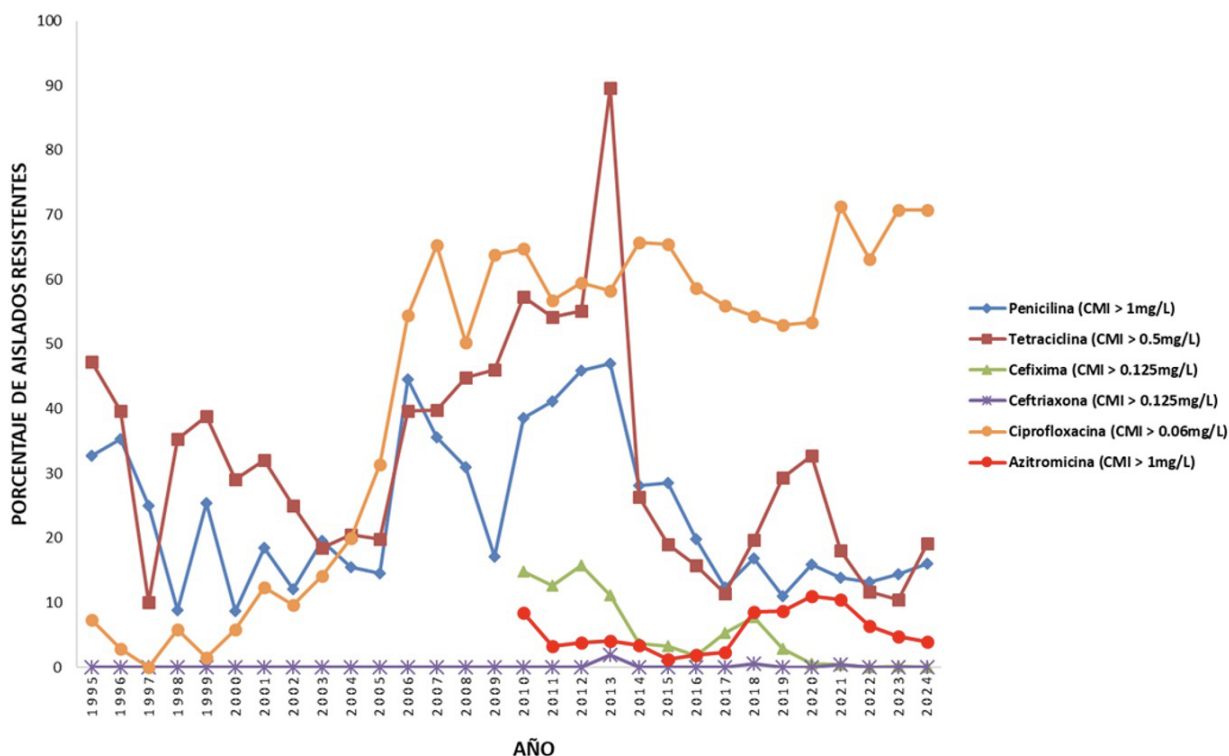


Figura 1. Porcentaje de aislados resistentes* de *Neisseria gonorrhoeae* por antibiótico y año, 1995-2024.

*Según criterios del EUCAST (6).

La evolución de la resistencia a penicilina, tetraciclina, cefixima, ceftriaxona, ciprofloxacino y azitromicina, siguiendo los criterios del EUCAST (6), se muestra en la Figura 1.

Para el resto de antibióticos incluidos en el estudio (espectinomomicina y gentamicina) apenas se encontraron resistencias: 3 aislados en el caso de la espectinomomicina (en 2002, 2013 y 2019) y 1 para gentamicina (en 2018).

En los dos últimos años, 2023 y 2024, se observa, respectivamente, un 14.4% y 16.0% de aislados resistentes a penicilina, valores que se vienen manteniendo más o menos estables desde 2017. En el caso de la tetraciclina, lo que se observa es una tendencia descendente desde el año 2020, pasando de un 32.7% de aislados resistentes a un 10.4% en 2023; en 2024 se observa un ligero aumento con respecto al 2023, llegando a un 19.1% de cepas resistentes a tetraciclina.

La resistencia a ciprofloxacino sigue siendo la más extendida desde 2014, el 70.8% y 70.7% de los aislados en 2023 y 2024, respectivamente, mostraron resistencia a este antibiótico.

A lo largo del periodo de tiempo analizado (1995-2024) se han detectado 10 aislados con resistencia a ceftriaxona (5), ninguno desde 2022.

En 2010 se incluyó en el programa de vigilancia el estudio de sensibilidad a cefixima y azitromicina. En el caso de la cefixima, aunque en 2010 se identificó un 14,8% de aislados resistentes, estos valores han ido

disminuyendo, situándose en 2023 en un 0.2%, y no habiéndose observado ningún aislado resistente a cefixima en 2024. En cuanto a la resistencia a azitromicina, sigue observándose una ligera tendencia descendente, con un 4,7% y 3,9% de aislados con una CMI > 1mg/L (EUCAST ECOFF), en 2023 y 2024, respectivamente. Sin embargo, se sigue manteniendo el número de aislados con un “alto nivel de resistencia a azitromicina” (CMI $\geq$ 256 mg/L), identificándose 11 aislados en 2023 y 6 en 2024, procedentes de Navarra (n=12), Canarias (n=3) y Asturias (n=2).

CONCLUSIONES

- En 2023 y 2024 el CNM recibió, respectivamente, 1.305 y 1.271 aislados de *N. gonorrhoeae* para su caracterización. Los aislados procedían de: Navarra (20,7%), Asturias (19,6%), Madrid (16,3%), Cataluña (11,1%), Andalucía (9,4%), Islas Canarias (8,0%), Galicia (6,4%), Castilla y León (3,2%), Castilla la Mancha (2,0%), La Rioja (1,8%), Melilla (0,9%), Aragón (0,4%), Extremadura (0,2%), Murcia (0,04%) y Cantabria (0,04%).
- En 2023 y 2024 se siguen manteniendo unos niveles bajos de resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro, cefixima y ceftriaxona, actualmente la última opción de tratamiento empírico de primera línea de la IG. En 2024 no se detecta ningún aislado con resistencia a cefixima ni a ceftriaxona.
- En el caso de la azitromicina, aunque se sigue observando una ligera tendencia descendente en el número de aislados por encima del ECOFF (4,7 – 3,9%), el número de aislados con altos niveles de resistencia (CMI $\geq$ 256 mg/L) se mantiene, lo que requiere un especial seguimiento.
- En el control de la IG, la monitorización continua y exhaustiva de la resistencia antimicrobiana resulta clave para poder ajustar las guías de tratamiento y evitar la propagación de estas resistencias.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548-562P.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2023. Stockholm: ECDC; 2025. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/GONO_AER_2023_Report.pdf
3. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2023. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis, Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud; 2024. https://cne.isciii.es/documents/d/cne/vigilancia_its_1995_2023-2
4. R. Abad, E. Martín, C. García-Amil, C. Navarro y J.A. Vázquez. Programa de Infección Gonocócica. Sensibilidad Antimicrobiana, 1991-2020. En: Echevarría Mayo, J E; Oteo Iglesias, J (Ed.). Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021. <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content>

5. R. Abad, E. Martin, M. Montes, C. Garcia-Amil, C. Navarro, J. Camacho y J.A. Vazquez. Infección Gonocócica. Sensibilidad Antimicrobiana, 2021-2022. En.: Echevarria Mayo J. E.; Oteo Iglesias J.; Jado Garcia I. (Ed.). Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022 Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología: 2023. <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content>
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, 2025. <https://www.eucast.org>.

Streptococcus pneumoniae

Informe elaborado por J. Sempere*, C. Pérez-García, M. Llamós*, E. García, A. Úbeda*, E.J. Vidal, M. Domenech*, J. Yuste*.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

* CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

IRIS Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS) Consortium.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae, neumococo, es un patógeno respiratorio asociado a altas tasas de morbilidad y mortalidad globalmente. Esta bacteria coloniza la nasofaringe de forma asintomática tanto en la población pediátrica (20-40 %) como en la población adulta (5-10 %). La colonización es un prerequisite para la producción de las diferentes patologías, siendo la más grave la enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Este patógeno bacteriano es el principal causante de las infecciones del tracto respiratorio inferior, específicamente, es la principal bacteria responsable de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, la otitis media aguda, la meningitis no epidémica y una de las principales causas de sepsis. Los grupos más susceptibles a la infección son la población pediátrica menor de 5 años y los adultos mayores de los 60 años. La prevención de la ENI es uno de los mayores desafíos en Salud Pública ya que la incidencia de la enfermedad es muy elevada a pesar del uso de vacunas y antibióticos. En la actualidad hay descritos hasta 108 serotipos diferentes basados en la composición del polisacárido capsular lo que dificulta por un lado la caracterización de los aislados clínicos y, por otro, el control de la enfermedad mediante las actuales vacunas basadas en el polisacárido capsular. Esto se debe a que, tras el uso sistemático de las actuales vacunas, suelen aumentar los casos producidos por serotipos no vacunales lo que se conoce como fenómeno de reemplazo de serotipos. Por lo tanto, la vigilancia microbiológica de esta enfermedad es esencial y de gran utilidad en Salud Pública, identificando cuáles son los serotipos más prevalentes en España y así establecer la posible cobertura teórica que podrían ofrecer las actuales y futuras vacunas frente a neumococo.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA

La ENI suele estar asociada a elevadas tasas de incidencia y de hospitalización en la población pediátrica y adulta. Esto supone un elevado gasto sanitario, lo que justifica la vacunación frente a neumococo incluida en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida (recomendaciones Ministerio de Sanidad). Su elevada variabilidad y el reemplazo de serotipos justifican la vigilancia microbiológica de este microorganismo. Por todo lo anterior, los principales objetivos de este programa se describen a continuación:

- Determinar la situación epidemiológica de la ENI en España.
- Analizar el impacto de los actuales programas de vacunación pediátrico y del adulto frente a neumococo en la incidencia de enfermedad producida por serotipos vacunales.

- Identificar de forma precoz el aumento de casos de ENI producida por serotipos no vacunales, así como la aparición de casos producidos por aislados clínicos de serotipos incluidos en las actuales vacunas, que puedan estar asociados a fallo vacunal.
- Caracterizar la resistencia antibiótica en las cepas circulantes de neumococo y analizar el impacto de la vacunación en el control de la resistencia antibiótica.
- Colaborar con otros laboratorios de referencia de neumococo a nivel internacional y el ECDC a través de la red IBD-labnet para conocer la evolución de la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva.

Diseño del programa

La confirmación de neumococo de todas las muestras recibidas procedentes de los diferentes hospitales se hace mediante diferentes técnicas microbiológicas entre las que se incluye la sensibilidad a optoquina y la lisis con desoxicolato sódico. En muestras de cultivo negativo, se realiza una PCR a tiempo real para el diagnóstico en muestra clínica directa. La determinación del serotipo se realiza mediante la técnica de *immunoblot* y PCR-secuenciación de genes capsulares. Por último, se caracteriza la sensibilidad antibiótica de los aislados clínicos de neumococo que circulan por España con el fin de identificar posibles serotipos emergentes asociados a resistencia antibiótica.

Durante el periodo 2009-2024 se han caracterizado 36.756 aislados clínicos invasivos de neumococo. En la **Tabla 1** se pueden ver el número de aislados clínicos caracterizados anualmente en los 3 últimos años. En 2024 se recibieron 3.850 aislados clínicos y adicionalmente se identificaron y caracterizaron 500 cepas aisladas en una campaña en Iquitos (Perú) para analizar la colonización por neumococo y otras bacterias resistentes en poblaciones desfavorecidas.

Tabla 1. Número de aislados clínicos caracterizados por año en la Unidad de Neumococo del CNM-ISCIH.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
CNM	3022	3397	1704	1220	2655	3675	3850
ECDC*	2365	2465	1031	795	3132	ND	ND

*Casos de ENI notificados al ECDC por España. ND, no disponible.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evolución de la ENI en población pediátrica y adulta en España.

En el periodo 2009-2019 en población pediátrica, previo a la pandemia COVID-19, se encontró que el uso de la vacuna conjugada 13-valente (PCV13), disminuyó los casos de ENI causados por serotipos incluidos en esta vacuna. Esto confirma su eficacia en el control de la carga de enfermedad por serotipos vacunales (**Figura 1**). En el primer año de pandemia (2020), se detectó una reducción brusca de casos de ENI en la población, recuperándose ligeramente en 2021. En el año 2022, coincidiendo con la relajación de las medidas frente a la pandemia COVID-19, se observó una recuperación completa de casos a niveles pre-pandémicos, incluso superándolos en 2023 (**Figuras 1 y 2**).

En población adulta, la incidencia de serotipos adicionales de la vacuna polisacáridica 23-valente (PPV23), que son aquellos no incluidos en la PCV13, ha aumentado desde el 2015, coincidiendo con el uso sistemático de la vacuna conjugada. Los serotipos no-vacunales también aumentaron en los últimos años prepandémicos. Como en la población pediátrica, en el primer año de pandemia (2020), encontramos una marcada reducción de los casos de ENI en adultos. Pero en el caso de la población adulta, en 2021 continuó esta disminución, mientras que en 2023 encontramos una recuperación de la incidencia de ENI superando a la de 2019 (**Figuras 1 y 2**).

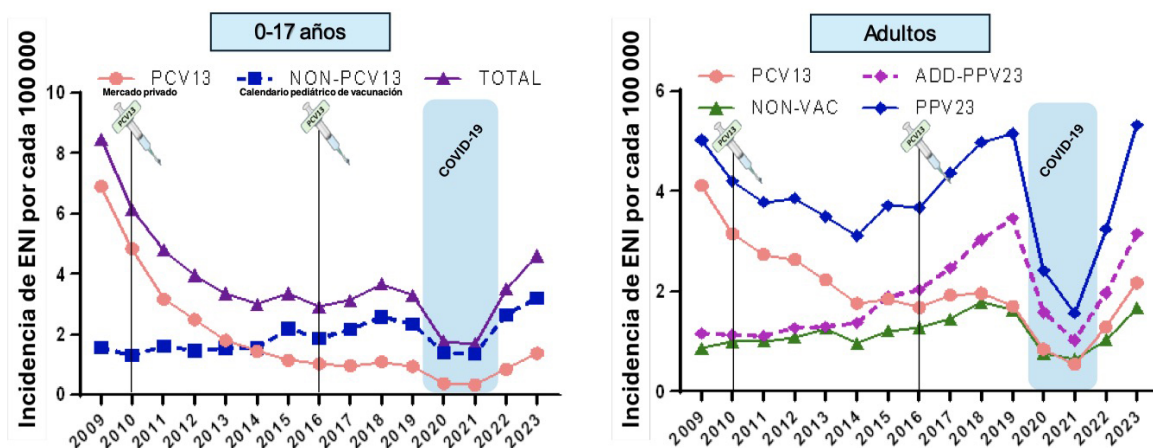


Figura 1. Incidencia de la ENI en España en población pediátrica y adulta durante el periodo 2009-2023. PCV13 representa los casos de ENI debido a serotipos incluidos en la PCV13 (línea rosa con puntos). NON-PCV13 representa los casos de ENI no incluidos en la PCV13 (línea azul discontinua de cuadrados). El total de serotipos representa todos los casos de ENI en ese grupo de población (línea morada con triángulos). Add-PPV23 representa los casos de ENI de serotipos incluidos en la PPV23, pero no en la PCV13 (línea morada discontinua con rombos). NON-VAC representa todos los casos de ENI debido a serotipos que no están incluidos en PCV13 y PPV23 (línea verde con triángulos). PPV23 representa los casos de ENI de serotipos incluidos en la PPV23 (línea azul con rombos). El símbolo de la vacuna, indica los momentos de introducción de la PCV13, en el mercado privado y en el calendario nacional pediátrico.

El impacto de la pandemia no sólo se ha reflejado en la incidencia de la ENI, sino también en la distribución de serotipos circulantes de neumococo. En la población pediátrica < 5 años, se observó un aumento importante del serotipo 3, que ascendió de 21 casos en 2019 a 47 casos en 2023. Además, los serotipos 24F y 8 fueron importantes en esta población. Respecto a la distribución de serotipos en el adulto, los serotipos predominantes en los últimos años fueron los serotipos 8 y 3, representando más del 35 % de la ENI en mayores de 65 años. Previo a 2022, el serotipo predominante en el adulto era el serotipo 8, pero desde 2022 el serotipo 3 se ha convertido en la primera causa de ENI en el adulto mayor de 65 años, coincidiendo con la primera causa de ENI en la población pediátrica (**Figura 2**).

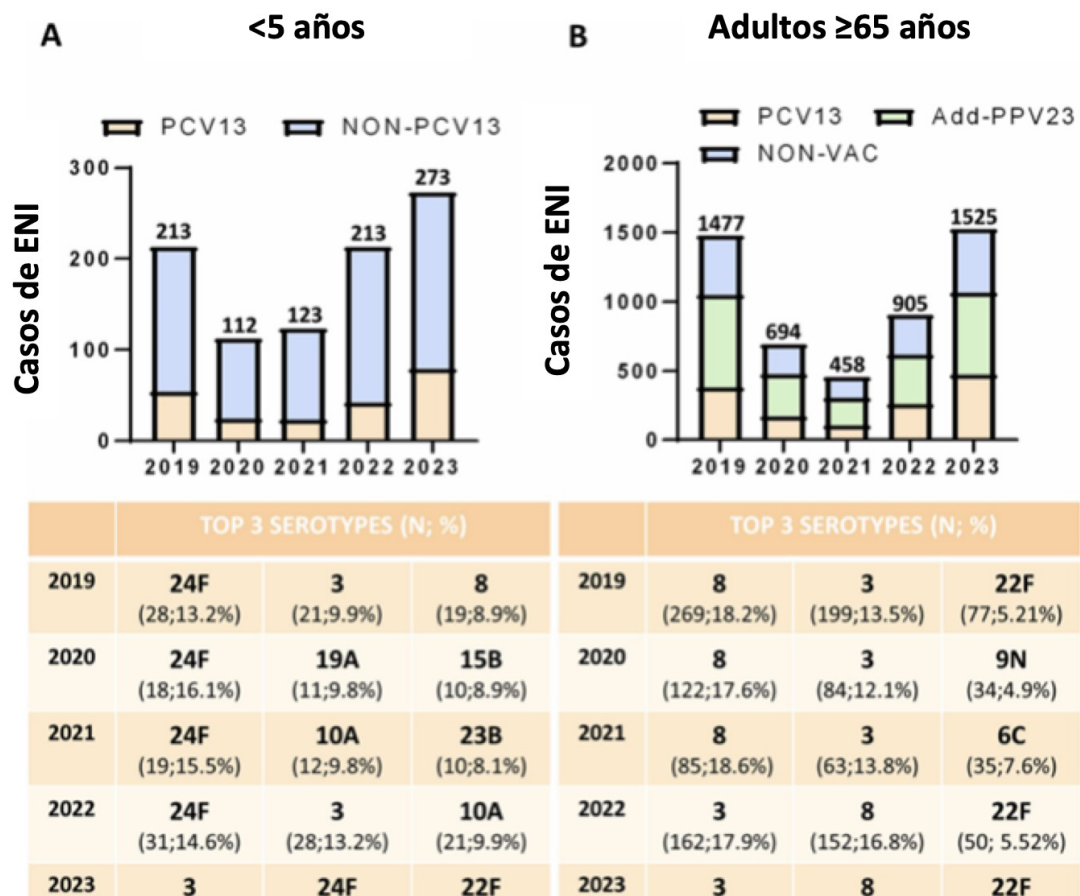


Figura 2. Dinámica de la ENI comparando el período 2019-2023. Los datos muestran casos de ENI por serotipos de PCV13 (naranja) y serotipos no incluidos en PCV13 (azul) en niños menores de 5 años, incluyendo los tres serotipos más prevalentes de cada año (A). Los datos muestran casos de ENI por serotipos de PCV13 (naranja), serotipos adicionales incluidos en la PPV23 (verde) y serotipos no incluidos en la vacuna (azul) en adultos mayores de 65 años, incluyendo los tres serotipos más prevalentes de cada año (B).

Identificación y caracterización de serotipos emergentes causantes de ENI.

El serotipo 8 se ha convertido en uno de los principales serotipos causantes de ENI en España, desde 2015 comenzó su ascenso sobre todo en menores de 2 años y mayores de 65 años, alcanzando su mayor incidencia en adultos mayores de 80 años en 2019 (Figura 3). Además, hemos realizado una caracterización molecular por secuenciación del genoma completo y estudios de patogénesis: adhesión, evasión del complemento/fagocitosis y formación de biofilms. El linaje dominante es el CC53/GPSC3, siendo el que mejor evade al sistema inmune, más se adhiere y más cantidad de biofilm forma.

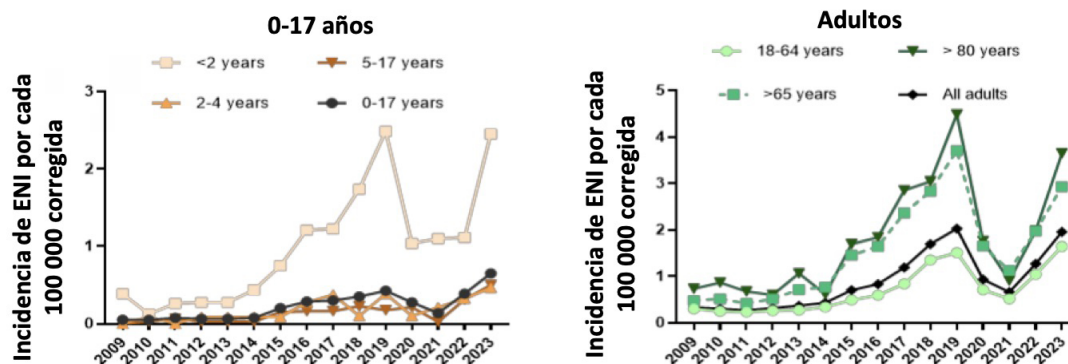


Figura 3. Incidencia del serotipo 8 en población pediátrica y adultos durante 2009-2023 causante de ENI.

Otro serotipo emergente causante de ENI es el serotipo 4, este serotipo incluido en la PCV13, aumentó de forma drástica en 2023 y ha seguido aumentando en 2024 (**Figura 4**). Tras la introducción de PCV13, los casos de ENI por el serotipo 4 se mantuvieron bajos en toda España, con un recuento anual de 20 a 30 casos. Durante el periodo 2020-2021, la implementación de medidas no farmacológicas debido a la pandemia de COVID-19 redujo aún más los casos, con solo 10 casos notificados en 2020 y 9 en 2021. Sin embargo, en el periodo pospandémico, se observó un fuerte aumento, con 35 casos en 2022, 81 en 2023 y 130 en 2024. Inicialmente, la mayoría de los casos se observaron en Sevilla en adultos jóvenes, aunque en los últimos años se han extendido por toda España afectando también a población adulta mayor de 65 años. Como se ha observado en otros países, el linaje responsable de este resurgimiento es el CC801/GPSC162. Además, hemos demostrado que este linaje exhibió mayor virulencia que otros linajes identificados en estos aislamientos.

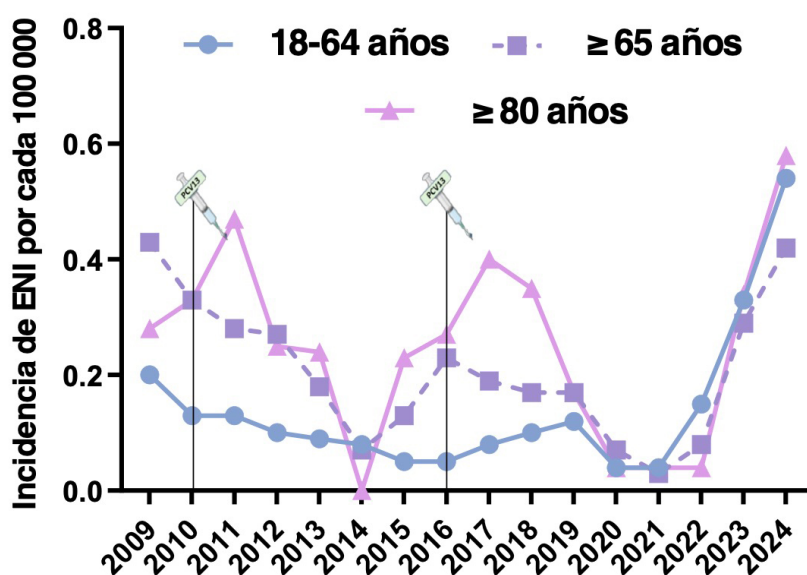


Figura 4. Evolución de la incidencia del serotipo 4 en población adulta de 2009-2024.

El serotipo 3, es un serotipo vacunal también incluido en la PCV13 y en las actuales vacunas comercializadas, PCV15 y PCV20. Antes de la pandemia de COVID-19, la introducción de la PCV13 provocó una reducción del 38 % en los casos de ENI por serotipo 3, aunque no se observó un efecto de inmunidad de grupo en adultos. Durante la pandemia, este serotipo disminuyó en los dos primeros años (2020-2021), pero resurgió en 2022-2023 como la principal causa de ENI tanto en niños como en adultos. Nuestro análisis reveló que CC180/GPSC12 reemplazó progresivamente al linaje clásico CC260/GPSC83 tras la introducción de la PCV13, y el clado I- α , designado por el Reino Unido dentro de GPSC12, se volvió dominante. La secuenciación del genoma completo mostró que GPSC12 porta profagos, determinantes antimicrobianos y diferencias en factores clave de virulencia en comparación con GPSC83.

CONCLUSIONES

- La introducción de la PCV13 ha logrado reducir la incidencia de ENI por serotipos vacunales no solo en población pediátrica vacunada sino también en población adulta gracias al fenómeno de inmunidad indirecta.
- La pandemia COVID-19 redujo los casos de ENI en población pediátrica y adulta, pero al reducir las medidas no farmacológicas se han recuperado los casos de ENI.
- El serotipo 8 es uno de los principales causantes de ENI especialmente en población pediátrica menor de 2 años y adultos mayores de 65 años.
- El serotipo 4 es un serotipo emergente que surgió en Sevilla después de la pandemia en adultos jóvenes y actualmente se ha diseminado por el resto del territorio nacional.
- En 2023, el serotipo 3 se ha convertido en la primera causa de ENI en población pediátrica y adulta.
- Desde la perspectiva de Salud Pública, es fundamental continuar con la labor de vigilancia microbiológica de la ENI para poder evaluar el impacto de las actuales y futuras vacunas antineumocócicas.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Sempere J, Llamosí M, López Ruiz B, Del Río I, Pérez-García C, Lago D, Gimeno M, Coronel P, González-Camacho F, Domenech M, Yuste J. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004-20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022 Oct;3(10):e744-e752. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00127-6.
2. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, Llorente J, Limia A, de Miguel AG, Sanz JC, Martín-Torres F, Ardanuy C, Domenech M, Yuste J. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023). *J Infect*. 2024 Aug;89(2):106204. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106204.
3. Pérez-García C, González-Díaz A, Domenech M, Llamosí M, Úbeda A, Sanz JC, García E, Ardanuy C, Sempere J, Yuste J. The rise of serotype 8 is associated with lineages and mutations in the capsular operon with different potential to produce invasive pneumococcal disease. *Emerg Microbes Infect*. 2025 Dec;14(1):2521845. doi: 10.1080/22221751.2025.2521845.
4. ECDC. Invasive pneumococcal disease Annual Epidemiological Report for 2022. ECDC, 2025. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022>

Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A

Informe elaborado por P. Villalón, M. J. Medina-Pascual, N. Garrido, M. Valiente y S. Valdezate.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Taxonomía Bacteriana y Tuberculosis. Unidad de Taxonomía. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La infección invasiva por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A (SGA) se sitúa entre las primeras causas de mortalidad infecciosa a nivel mundial (1). Su incidencia, lejos de disminuir, experimenta aumentos periódicos generalmente asociados a la aparición de nuevos clones hipervirulentos. Tras la pandemia de COVID-19, un conjunto de circunstancias epidemiológicas concurrentes como la retirada de las medidas de aislamiento para evitar la transmisión del virus, el aumento de la población susceptible por falta de inmunización y el aumento de infecciones respiratorias víricas han sido el detonante para el desarrollo de un brote de dimensión internacional de enfermedades invasivas por el SGA (2).

El CNM realiza la vigilancia microbiológica de los aislados invasivos del SGA a nivel nacional. La tipificación microbiológica de los aislados de *S. pyogenes* es necesaria para conocer las características de la población bacteriana que causa enfermedad invasiva en España, su evolución en el tiempo y también para detectar precozmente cualquier cambio que pueda tener repercusión en la salud pública. Los objetivos principales del Programa son detectar los principales *emm* tipos (tradicionalmente serotipos) y subtipos implicados, determinar el perfil de genes de exotoxinas de las cepas circulantes, y conocer la susceptibilidad a los antibióticos utilizados para el tratamiento y control de la infección.

El diseño del Programa está detallado en la página web del Instituto de Salud Carlos III (<https://cnm-laboratorios.isciii.es/Customization/News/Publicacion%20archivos/Page427.htm>) y también en las ediciones anteriores de este libro donde se reflejan los datos obtenidos hasta el 2022.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

Estos resultados muestran los importantes cambios epidemiológicos experimentados por la enfermedad invasiva por *S. pyogenes* en los últimos años. Tras la pandemia de COVID-19 se registró una disminución drástica en el número de casos durante 2021 y gran parte del año 2022 (ver anterior edición). A finales del 2022, comenzó un brote internacional que también afectó a España y que se prolongó hasta el primer trimestre del 2023. A partir de esa fecha y hasta el fin del 2024 se puede hablar de una situación con tendencia a la normalización caracterizada por una distribución de los *emm* tipos cada vez más similar a la registrada antes de la pandemia (3).

Este informe muestra el análisis de 1.276 aislados invasivos de *S. pyogenes* del periodo 2023-2024. Durante 2023 se recibieron 851 aislados y durante 2024 fueron 425. Se recibieron cepas de las 17 CCAA y de la ciudad autónoma de Melilla; siendo Madrid, Andalucía, Cataluña, País Vasco, y Castilla y León las que aportaron

más casos, por este orden. No se observaron diferencias entre sexos. Las edades extremas fueron las más representadas; el 19,1% de los casos tenían entre 0-9 años y el 15,4% eran mayores de 75 años. La mayoría de los aislados de *S. pyogenes* se obtuvieron de sangre (n=758, 59,4%). La presentación clínica más frecuente fue la sepsis, registrándose 650 casos y 110 casos adicionales de síndrome del shock tóxico estreptocócico. La neumonía fue la siguiente entidad clínica en frecuencia con 186 casos (14,6%). La puerta de entrada de la infección no fue informada en la mayoría de los casos (52,7%), aunque las vías respiratoria y cutánea sí se informaron en el 25,2% y 17,6% de los casos, respectivamente.

Se detectaron más de 40 *emm* tipos diferentes. Los más frecuentes fueron *emm1* (488, 38,2%), *emm12* (116, 9,1%), *emm3* (114, 8,9%), *emm4* (72, 5,6%), *emm89* (69, 5,4%), *emm6* (55, 4,3%), *emm28* (37, 2,9%), *emm87* (35, 2,7%), *emm77* (33, 2,6%) y *emm75* (31, 2,4%). La figura 1 muestra la distribución de los diez *emm* tipos más comunes desglosada en los años 2023 y 2024. Lo más destacable es que el número total de aislados enviados al CNM y el número de aislados de *emm1* y *emm12* fue muy superior en 2023. El número de aislados del 2023 duplica a los del 2024 debido a que el punto álgido del brote se situó a principios de dicho año. La epidemia fue causada por un aumento inicial de casos de *emm12*, seguida de una explosión de *emm1* responsable de la mayoría de los casos registrados (2).

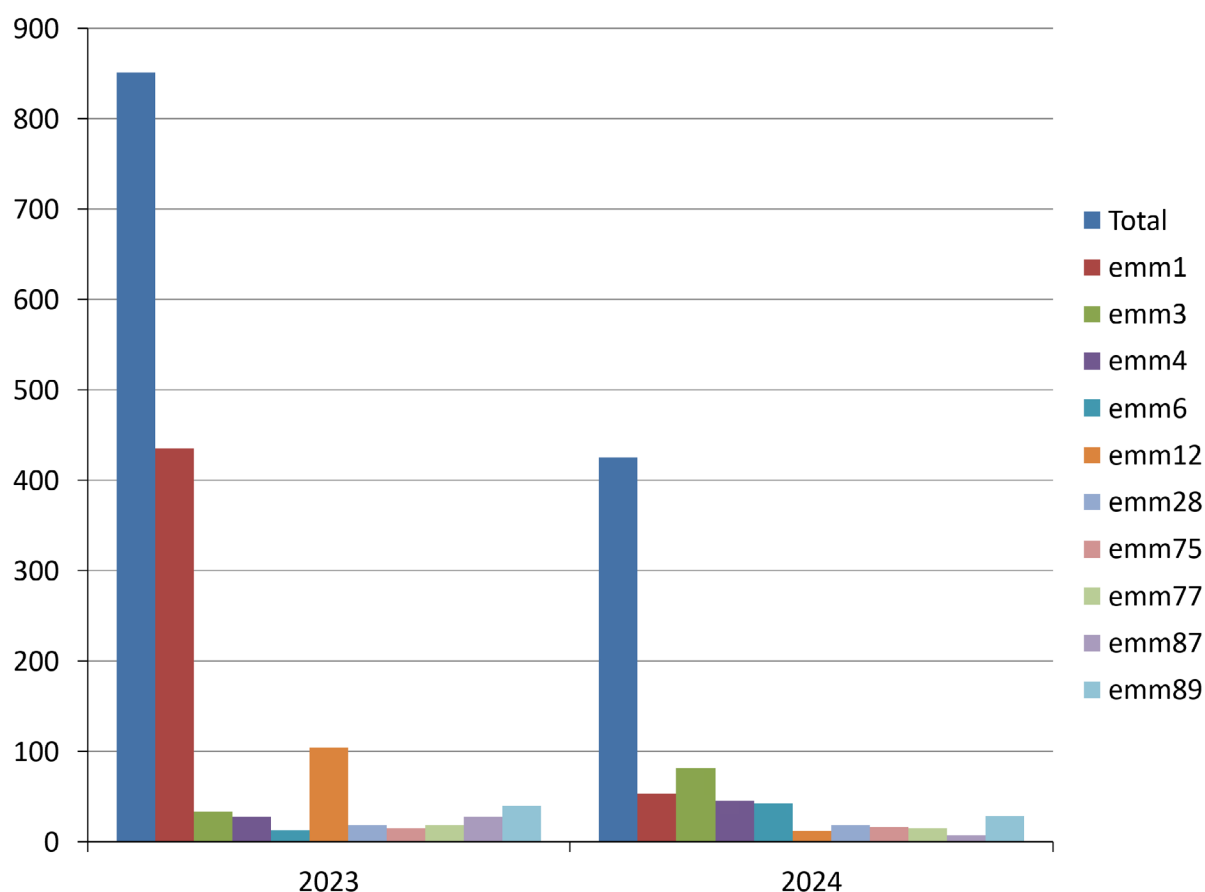


Figura 1. Distribución de los diez *emm* tipos más frecuentes en España, 2023-2024. El brote del 2022-2023 se produce fundamentalmente a expensas del aumento de *emm1* y de *emm12*.

Todos los aislados fueron sensibles a penicilina. En 2023, la resistencia a tetraciclina fue la más común (106, 12,5%), seguida de la resistencia a eritromicina (63, 7,4%) y clindamicina (23, 2,7%). En 2024, las tasas de resistencia a tetraciclina, eritromicina y clindamicina fueron 20,2% (n=86), 12,7% (54) y 4,7% (20), respectivamente. Las tasas de resistencia detectadas en 2023 fueron similares a las observadas en España en el periodo prepanémico (4). Sin embargo, la resistencia casi se duplicó en 2024. Estas diferencias podrían explicarse por la elevada representación de aislados sensibles de *emm1* y *emm12* en 2023, en contraposición a la presencia de una población más heterogénea y con una mayor representación de *emm* tipos resistentes en 2024. Para conocer la evolución de las tasas de resistencia es necesario una actividad de vigilancia continua de las cepas del SGA que circulan en nuestro país.

CONCLUSIONES

- El primer trimestre del 2023 registra el punto álgido del brote internacional por el SGA iniciado a finales del 2022. En España, este brote se caracteriza por un aumento inicial de *emm12* que posteriormente es reemplazado por *emm1*.
- El declive del brote 2022-2023 enlaza con la aparición de una población del SGA de nuevo representada por los *emm* tipos habitualmente frecuentes en España. Reaparecen *emm3*, *emm4*, *emm6* y *emm89*, entre otros *emm* tipos.
- En 2024, se observa un aumento de las tasas de resistencia a tetraciclina, eritromicina y clindamicina respecto al periodo prepanémico cuya vigilancia es de gran interés en Salud Pública.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Carapetis JR, Steer AC, Mullholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 685-694. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
2. Ramírez de Arellano E, Saavedra-Lozano J, Villalón P, Jové-Blanco A, Grandioso D, Sotelo J, Gamell A, González-López JJ, Cervantes E, González MJ, Rello-Saltor V, Esteva C, Sanz-Santaefemia F, Yagüe G, Manzanares Á, Brañas P, Ruiz de Gopegui E, Carrasco-Colom J, García F, Cercenado E, Mellado I, Del Castillo E, Pérez-Vazquez M, Oteo-Iglesias J, Calvo C; Spanish PedGAS-Net/CIBERINFEC GAS Study Group. Clinical, microbiological, and molecular characterization of pediatric invasive infections by *Streptococcus pyogenes* in Spain in a context of global outbreak. *mSphere.* 2024; 9(3):e0072923. doi: 10.1128/msphere.00729-23.
3. Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, Medina-Pascual MJ, Carrasco G, Pino-Rosa S, Valdezate S. Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40: 2295-2303. doi: 10.1007/s10096-021-04279-2.
4. Villalón P, Bárcena M, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Pino-Rosa S, Carrasco G, Valdezate S. National surveillance of tetracycline, erythromycin and clindamycin resistance in invasive *Streptococcus pyogenes*: a retrospective study of the situation in Spain, 2007-2020. *Antibiotics.* 2023; 12:99. doi: 10.3390/antibiotics12010099.

Haemophilus influenzae

B. Aracil *†, S. García-Cobos *†, N. Lara, V. Casquero, J.E. Cañada *†, J. Sotelo, M. Pérez-Vázquez *†.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

*CIBER de Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC.

†Red de Laboratorios para la Vigilancia de Microorganismos Resistentes. RedlabRA.

INTRODUCCIÓN

Haemophilus influenzae (Hi) es un cocobacilo gramnegativo que puede ser capsulado (serotipos a–f) o no tipificable. La vacuna frente a Hib redujo la enfermedad invasiva en niños, pero han emergido otros serotipos y aumentado los casos en adultos por cepas no capsuladas. Además, la resistencia antibiótica creciente exige una vigilancia continua para guiar el tratamiento.

Alineado con el ECDC, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) considera el seguimiento de las enfermedades bacterianas prevenibles mediante vacunación una de sus prioridades, constituyendo la temática de uno de los Programas de Vigilancia Microbiológica del Centro Nacional de Microbiología (PVHi-CNM) que financia el ISCIII. En la edición previa de “[Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología \(2022\)](#)” se detallan los aspectos relacionados con los objetivos y diseño del citado programa.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSION

Entre los años 2023-2024, el PVHi-CNM estudió un total de 576 cepas de *H. influenzae* implicadas en infecciones invasivas en humanos, los aislamientos procedieron de 107 hospitales distribuidos en 43 provincias. La distribución de edades y sexo de los pacientes se muestra en la Figura 1, se observa que en todos los grupos de edad hay un mayor número de hombres salvo en el grupo de 19-39 años (3,1% de mujeres y 2,6% de hombres) y el de 60-69 años (9,2% de mujeres y 7,5% de hombres).

El 96,69% (557) de las cepas se aislaron de muestras de sangre (486), LCR (54) u otros líquidos estériles (17); el 2,26% procedían de muestras respiratorias (13) y el 1,04% (6) incluían muestras minoritarias (biopsias pulmonares y abscesos cerebrales). Si comparamos la distribución de muestras con los datos de la memoria anterior, observamos que se mantiene la priorización establecida del estudio de cepas aisladas de sangre y LCR (93,77% en el periodo 2021-2022 a un 96,69% en el 2023-2024).

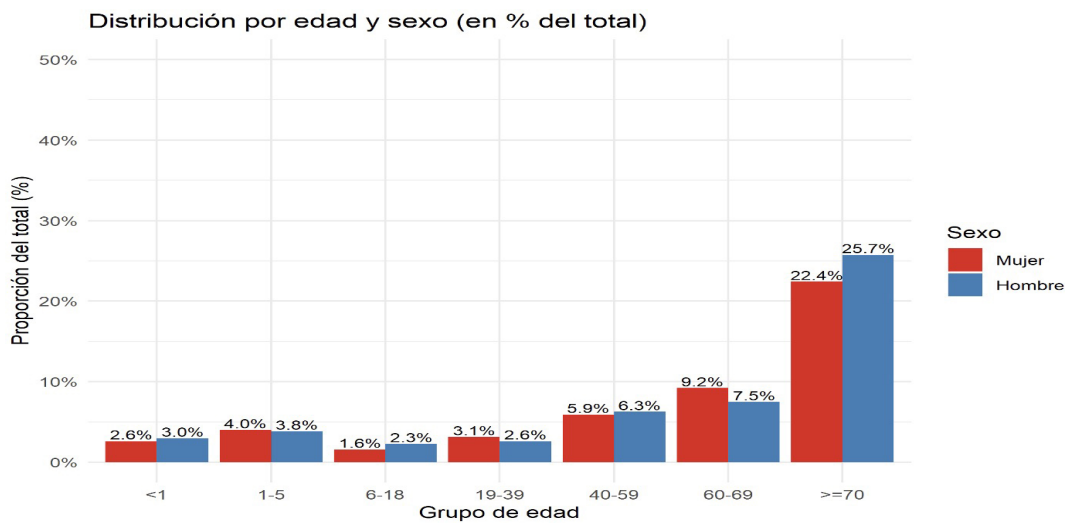


Figura 1. Distribución de casos de patología invasiva debida a *Haemophilus influenzae* según las edades y sexo de los pacientes (2023-2024).

La especie mayoritaria fue *H. influenzae* (576; 97,62%), que se clasificó, según serotipos, en 522 (90,62%) cepas no capsuladas, 22 (3,82%) del serotipo f, 16 (2,78%) del serotipo a, 9 (1,56%) del serotipo b y 7 (1,21%) del serotipo e, no se detectaron cepas de los serotipos c y d. El resto de los aislamientos pertenecieron a la especie *Haemophilus parainfluenzae* (14; 2,37%). Las cepas no capsuladas predominaron en todos los grupos de edad, siendo mayoritarias en el grupo de mayores de 70 años (24,07%, Figura 2). Observamos que el serotipo f mostró el mayor número de casos en mayores de 59 años y el serotipo a en niños menores de seis años. Además el serotipo a ha pasado a ocupar el primer lugar en frecuencia en niños menores de seis años, desplazando al serotipo b, que ocupaba esa posición en años previos (Figura 3).

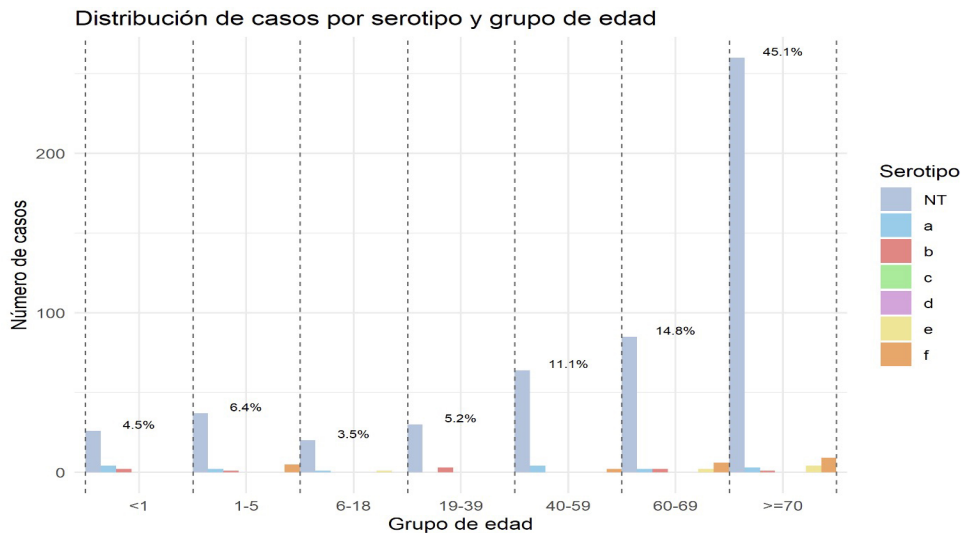


Figura 2. Distribución de casos de patología invasiva debida a *Haemophilus influenzae* según el tipo de cápsula y las edades de los pacientes (2023-2024).

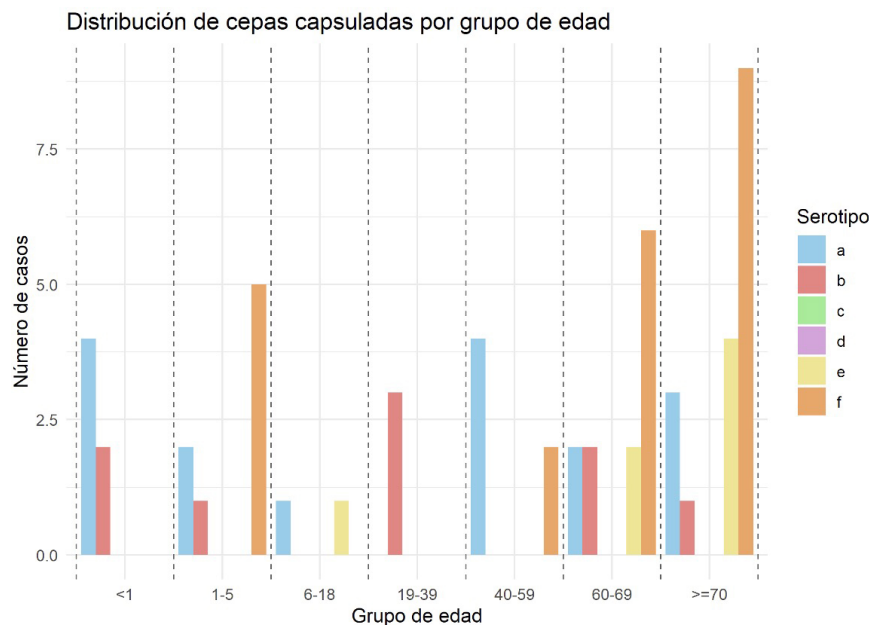


Figura 3. Distribución de casos de patología invasiva debida a *Haemophilus influenzae* capsulado según el tipo de cápsula y las edades de los pacientes (2023-2024).

El 100% de las cepas de Hia y Hib estudiadas produjeron infecciones invasivas, representando el 2,87% (16 /540) y el 1,44% (8/540), respectivamente, del total de las cepas de Hi implicadas en enfermedad invasiva que se estudiaron durante 2023-2024. La edad media de los pacientes infectados por Hib y Hia fue de 35,22 y 36,37 años, respectivamente. La distribución de casos, para Hib se correspondía con 3 (33,33%) en niños menores de 7 años, 3 (33,33%) en adultos (28-64 años) y 3 (33,33%) en mayores de 65 años. Para Hia 7 (43,75%), 6 (37,5%) y 3 (18,75%/, respectivamente para cada grupo de edad, lo que muestra un mayor número de casos en niños en comparación con el serotipo b.

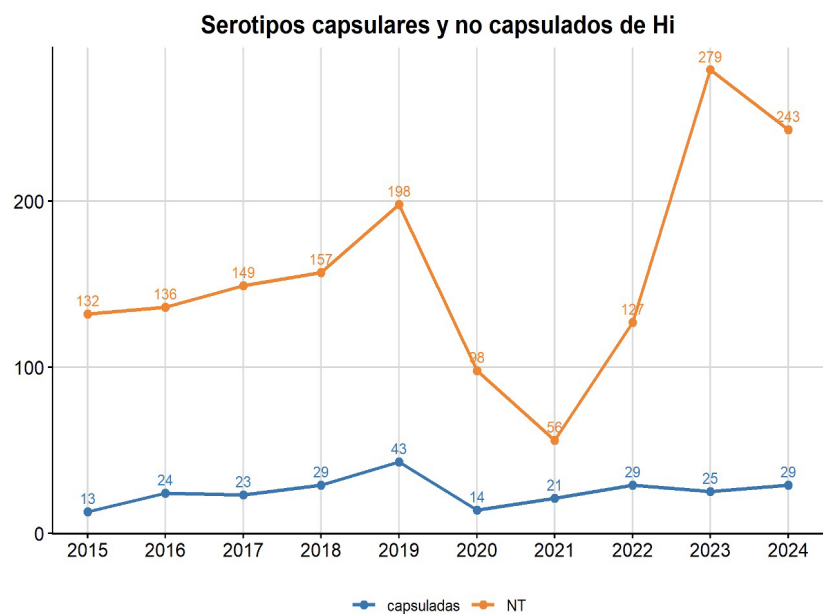


Figura 4. Evolución temporal de patología invasiva debida a *Haemophilus influenzae* capsulado y no capsulado (NT, 2015-2024).

En lo que se refiere a la evolución de los serotipos en el tiempo, hemos observado una tendencia al aumento de todas las cepas tanto capsuladas como no capsuladas hasta el 2023, este aumento es muy claro en los últimos años en cepas no capsuladas si descartamos el período de pandemia y post-pandemia (2020-2021), para las cepas capsuladas desde el 2021 se recupera el número de casos con respecto a la etapa prepandémica, con una ligera tendencia al alza no mantenida en el 2023. En el último año hemos detectado un descenso en el numero de cepas NT, que necesitará ser confirmado en años sucesivos. Cabe destacar la tendencia al aumento de casos en especial del serotipo a (Figuras 4 y 5).

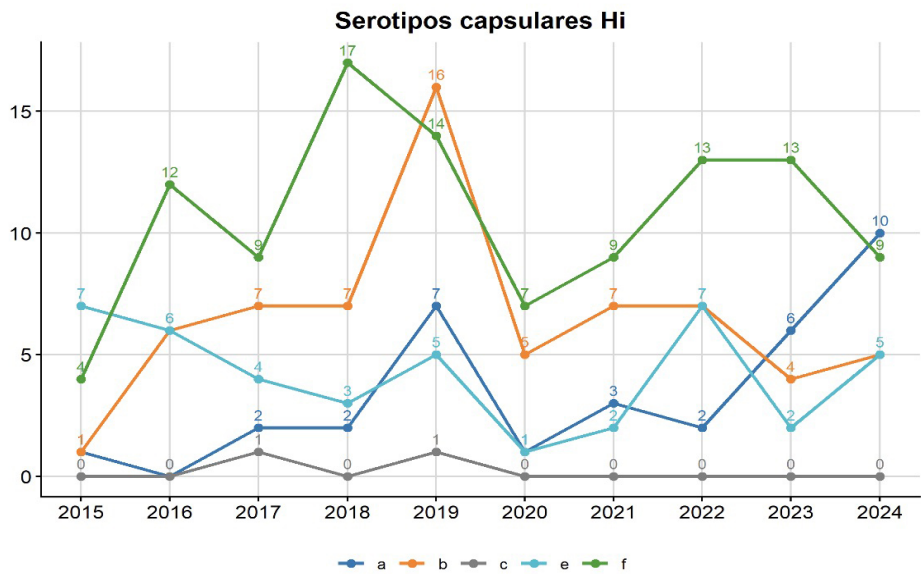


Figura 5. Evolución temporal de patología invasiva debida a *Haemophilus influenzae* capsulado (2015-2024).

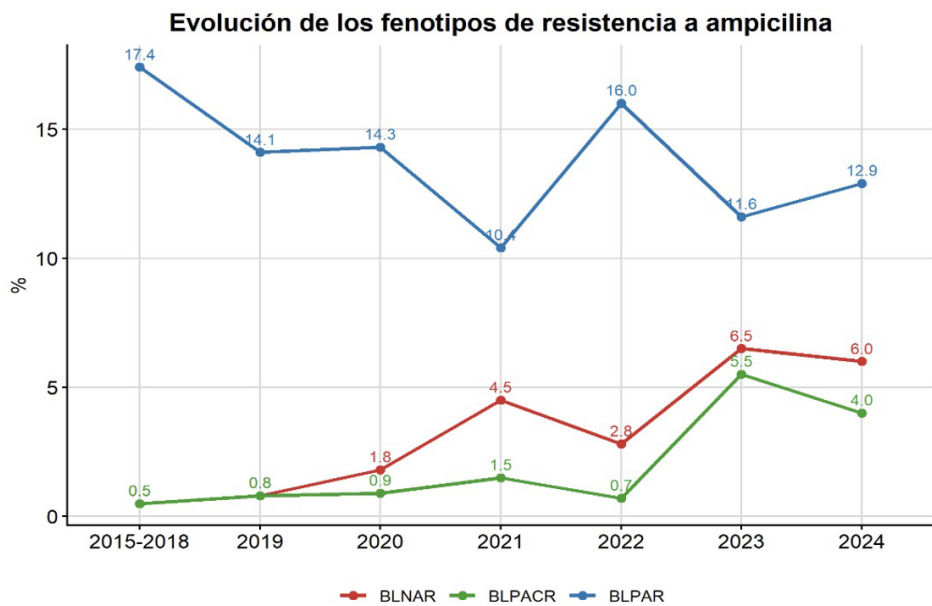


Figura 6. Distribución de los porcentajes de cepas de los fenotipos BLPAR, BLNAR y BLPACR en el periodo 2015 a 2024.

Se analizó la sensibilidad a antibióticos betalactámicos de forma conjunta incluyendo todos los aislados del período 2023-2024, observando que el 76,7% (415/576) de los aislados eran sensibles a ampicilina y no productores de β -lactamasa (fenotipo BLNAS); el 12,2% (66/576) eran productores de β -lactamasas, y por tanto resistentes a ampicilina, y sensibles a amoxicilina/clavulánico (fenotipo BLPAR), el 6,3% (34/576) eran no productores de β -lactamasa y resistentes a ampicilina (fenotipo BLNAR) y el 4,51% (26/576) eran productoras de β -lactamasa y no sensibles a amoxicilina/clavulánico (fenotipo BLPACR). Observamos una tendencia al aumento de la prevalencia de los fenotipos BLNAR y BLPACR si comparamos con los años pre-pandemia (2015-2019) y pos-pandemia (2020-2021) que se mantiene en el periodo 2023-2024. Cabe destacar también un ligero descenso del fenotipo BLPAR si comparamos la etapa prepandémica con los años 2023-2024 (Figura 6).

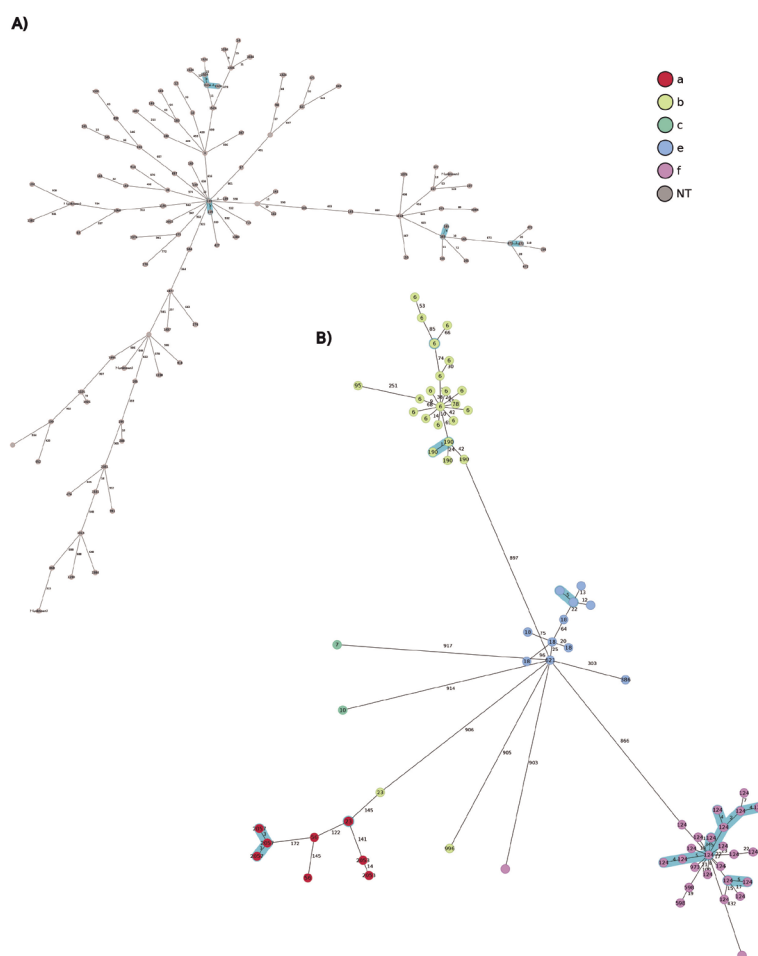


Figura 7. Minimum spanning tree que representa la estructura poblacional de 177 cepas de *Haemophilus influenzae* responsables de patología invasiva aisladas en el periodo 2019-2021. A) El esquema de cgMLST utilizado contiene 1026 genes y ha sido diseñado utilizando la totalidad de genomas completos de *Haemophilus influenzae* disponibles en el NCBI. A) Cepas no capsuladas B) Cepas capsuladas. Las sombras azules representan cepas con menos de cinco alelos de diferencia.

Los estudios realizados por secuenciación de genomas completos en todas las cepas de *H. influenzae* capsuladas y en una selección de cepas no capsuladas, todas ellas procedentes de pacientes con patologías invasivas y aisladas los años 2023-2024, nos muestran la estructura poblacional que se refleja en la Figura 7.

Al igual que habíamos observado en años previos, se detecta una mayor diversidad en de STs en cepas NT, mientras que en cepas capsuladas hay unos STs mayoritarios: ST23, Hia; ST6, Hib; ST124, Hif ya detectados en los años previos.

CONCLUSIONES

- La mayoría de los casos de enfermedad invasiva estudiados se deben a HiNT, seguido de los serotipos Hia, Hibf y Hib.
- La población más afectada por patología invasiva debida a Hi son pacientes adultos (> 65 años) y niños < 5 años.
- El serotipo a se instaura como un serotipo emergente en la patología invasiva, sobre todo en niños.
- Observamos una tendencia al descenso de los casos debidos al serotipo b, que puede deberse al reemplazamiento de este por cepas del serotipo a.
- Se observa en estos dos últimos años un aumento en cepas resistentes a betalactamicos no productoras de betalactamasas (BLNAR y BLPACR).
- Las cepas de HiNT asociadas a patología invasiva presentan una mayor diversidad genética que las cepas capsuladas.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Van Wessel K, Rodenburg GD, Veenhoven RH, Spanjaard L, van der Ende A, Sanders EA. Nontypeable *Haemophilus influenzae* invasive disease in The Netherlands: a retrospective surveillance study 2001-2008. Clin Infect Dis. 2011;53(12):1230-6.
 2. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, Mair R, Baumbach J, Bennett N, Gershman K, Harrison LH, Lynfield R, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Coronado F, Zell ER, Mayer LW, Clark TA, Messonnier NE. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989-2008. Clin Infect Dis. 2011;53(12):1230-6.
 3. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack MP, Ladhani SN. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales: who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? Clin Infect Dis. 2013; 57:1715–21.
 4. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP; European Centre for Disease Prevention and Control Country Experts for Invasive Haemophilus influenzae Disease. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007-2014. Emerg Infect Dis. 2017 Mar;23(3):396-404.
- Gastmeier P, Schwab F, Bärwolff S, Rüden H, Grundmann H. 2006. Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in

Resistencia a Antibióticos

Informe elaborado por M. Pérez-Vázquez*†, B. Aracil *†, V. Bautista, N. Lara, E. Ramirez de Arellano*, J. Sotelo*, J.E. Cañada*†, J. Oteo*†.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

*CIBER de Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC.

†Red de Laboratorios para la Vigilancia de los Microorganismos Resistentes (RedLabRA)

INTRODUCCIÓN

La resistencia a antibióticos (RA) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, que concierne tanto a la salud pública como a la salud individual de los pacientes. El reconocimiento de su impacto en la morbi-mortalidad de las enfermedades infecciosas bacterianas por las principales instituciones internacionales, como la Comisión Europea, el G7, el G20, el ECDC, la OMS y el CDC, entre otras, es unánime. Alineado con ellas, el ISCIII considera la RA una de sus prioridades, constituyendo la temática de uno de los Programas de Vigilancia Microbiológica del Centro Nacional de Microbiología (PVRA-CNM) que financia. En las ediciones previas de “Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología” (<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/02/2022-fc27d35665> y <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content>) se detallan los aspectos relacionados con los objetivos y diseño del PVRA-CNM, que se resume y sustenta en las siguientes ideas básicas:

- Dar soporte al SNS y guiar actuaciones de salud pública en función de los resultados obtenidos; así como servir de conexión con los programas y proyectos europeos impulsados al respecto por el ECDC (redes europeas *EARS-Net* y *EURGen-Net*)
- Detectar y caracterizar precozmente los mecanismos de resistencia emergentes, los clones de alto riesgo multirresistentes circulantes y los brotes que puedan generar.
- Alineado con el ECDC y *EURGen-Net*, promover la integración de la secuenciación de genomas completos (WGS) en la vigilancia de la RA.
- Según las recomendaciones de la OMS (1), el PVRA-CNM prioriza los problemas de multirresistencia relacionados con la resistencia a antibióticos carbapenémicos en bacilos gram-negativos como *Enterobacterales*, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp., y la resistencia a glucopéptidos y linezólido en enterococos.

Desde el PVRA-CNM estos objetivos se abordan a tres niveles que se complementan:

- Diseño abierto a la participación de todos los laboratorios de microbiología clínica y de salud pública del SNS. Los sujetos de estudio son aquellos pacientes infectados y/o colonizados por las bacterias multirresistentes sujetas a vigilancia (2).
- Coordinación de la red *EARS-Net* a nivel nacional filtrando, analizando y enviando al ECDC datos de sensibilidad a antibióticos de aislamientos invasivos de *Escherichia coli*, *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* procedentes de alrededor de 40 hospitales centinelas.

- En el contexto del Plan nacional contra la resistencia a antimicrobianos (PRAN), coordinación desde 2021 de la Red de Laboratorios para la Vigilancia de Microorganismos Resistentes (RedLabRA) (3), que en la actualidad vigila la dispersión de clones de *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Enterobacter cloacae* complex productores de carbapenemasas mediante WGS a nivel nacional.

Este documento presenta los resultados más relevantes obtenidos por el PVRA-CNM sobre las tendencias evolutivas de los principales problemas de multirresistencia en España en 2023-2024.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

Cepas estudiadas y principales mecanismos de resistencia detectados

Entre los años 2023-2024, el PVRA-CNM estudió un total de 4.219 aislamientos que procedieron de 105 hospitales de 36 provincias y las dos ciudades autónomas.

La mayor parte de ellos correspondieron a especies de *Enterobacterales* (3.108; 73,7%) distribuidas de la siguiente forma: *K. pneumoniae* (1.905; 61,3% de todos los *Enterobacterales*), *E. coli* (576; 18,5%), *Enterobacter cloacae* complex (399; 12,8%), *Klebsiella oxytoca* (63; 2%), *Citrobacter* spp. (56; 1,8%), *Proteus* spp. (31; 1%), *Klebsiella aerogenes* (20; 0,7%) y otros (58; 1,9%).

Otros géneros bacterianos estudiados incluyen *Pseudomonas* spp. (387; 9,2%), *Acinetobacter* spp. (119; 2,8%), *Enterococcus* spp. (484; 11,5%).

Producción de carbapenemasas en *Enterobacterales*. De los 3.108 aislados de *Enterobacterales* estudiados, 2.222 (71,5%) producían carbapenemasas distribuidas en los siguientes tipos: 1.357 (61,1%) producían OXA-48-like, 416 (18,8%) NDM, 329 (14,8%) KPC, 318 (14,3%) VIM, 7 (0,3%) IMP y 6 (0,3%) GES. Un total de 212 (9,5%) aislados produjeron más de una carbapenemasa, lo que supone un aumento significativo respecto al 1,67% del periodo 2021-2022; predominando la combinación de OXA-48-like/NDM en *K. pneumoniae* (113; 53,8%). La especie que se detectó con más frecuencia produciendo carbapenemasas fue *K. pneumoniae* (1455/2222; 65,5%), seguida de *E. coli* (342/2222; 15,4%). Cabe reseñar el aumento de la prevalencia relativa de las cepas productoras de NDM (18,8%) entre las cepas recibidas productoras de carbapenemasas, respecto al periodo 2021-2022 (0,7%)

Resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter* spp. multirresistente. Durante el periodo de estudio, un total de 109 *Acinetobacter* spp. (91,6% de los aislamientos recibidos) fueron resistentes a antibióticos carbapenémicos por la producción de carbapenemasas: 86 (78,9%) produjeron OXA-23-like, 18 (15,1%) OXA-24-like, 10 (8,4%) NDM, tres (2,5%) IMP y una (0,8%) OXA-58-like. En nueve (7,6%) cepas se detectó la producción de doble carbapenemasa, predominando la combinación OXA-23/NDM-1 (5; 55,6% de todos los aislamientos con dos carbapenemasas). Cabe destacar la constatación de la predominancia de OXA-23 así como la detección de NDM en 4 hospitales de tres zonas geográficas diferentes.

Resistencia a antibióticos carbapenémicos mediada por carbapenemasas en *Pseudomonas* spp. multirresistente. Un total de 128 (33,1% de los aislamientos recibidos) *Pseudomonas* spp. fueron resistentes a antibióticos carbapenémicos por la producción de carbapenemasas: 101 (78,9%) produjeron VIM, 13 (10,2%) IMP, 12 GES (9,4%), tres OXA-48-like (2,3%), y una (0,8%) de cada NDM y KPC. Dos cepas producían dos carbapenemasas (VIM/IMP y VIM/OXA-48-like) y una tres (VIM/IMP/KPC).

Resistencia a vancomicina y linezolid en enterococos. Se caracterizaron un total 352 cepas resistentes a glucopéptidos portadoras de los genes adquiridos *vanA* (263; 74,7%) o *vanB* (94; 26,7%); cinco cepas portaban ambos genes, cuatro de ellas eran *E. faecium* y una *E. faecalis*. El 95,7% de las cepas resistentes a vancomicina estudiadas fueron *E. faecium*, predominio que se detectó por igual en cepas portadoras del gen *vanA* o del gen *vanB*. Respecto al periodo previo 2021-2022, cabe resaltar el aumento significativo de la prevalencia relativa del gen *vanA* (56,3% en periodo previo) en cepas resistentes a vancomicina, en detrimento del gen *vanB* (43,7%). En relación con los genes transferibles *optrA* y *poxA* de resistencia a linezolid, en total se han estudiado 87 cepas resistentes a linezolid de los cuales el 50 (57,5%) tenía el gen *optrA*, 21 (24,1%) el gen *poxA*, y 20 (23%) la mutación G2576T en la subunidad 23S del ARNr; 4 (4,6%) cepas tenían más de un mecanismo de resistencia a linezolid. Ambos genes, *optrA* y *poxA*, fueron más frecuentes en *E. faecium*, 56% y 76,2%, respectivamente.

RedLabRA y clones de alto riesgo circulantes en España

Determinados clones multirresistentes exitosos se han mostrado claves en la diseminación de la resistencia a antibióticos. La integración de la WGS en la vigilancia a través de RedLabRA está permitiendo hacer análisis filogenéticos mediante *core genome* MLST de cepas representativas a nivel nacional con el objetivo de estudiar una posible diseminación de estos clones. RedLabRA vigila la producción de carbapenemasas en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae* complex. Para la realización de los análisis conjuntos por cgMLST, el CNM-ISCIII recibe tanto cepas representativas a nivel nacional como secuencias de WGS; la recepción de secuencias a través de GIPI se ha habilitado recientemente por este motivo. Durante 2023, el PVRA-CNM estudió finalmente 1.488 aislados: 795 Kpn, 371 Eco y 322 Eclo.

K. pneumoniae productora de carbapenemasas. En 2023, los cinco clones de alto riesgo de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas 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. El análisis filogenético mediante *core genome* MLST (cgMLST; esquema de 2358 genes), considerando agrupaciones a aquellas formadas por cepas con un máximo de 5 alelos de diferencia por cgMLST, detectó 26 agrupaciones que involucraron a tres o más hospitales, 19 de ellas fueron intercomunitarias. Los STs implicados en un mayor número de agrupaciones fueron ST512 (7), ST147 (5), ST307 (4) y ST11.

E. cloacae complex productor de carbapenemasas. Las cuatro combinaciones ST/tipo de carbapenemasas de *E. cloacae* complex detectadas en más de 10 hospitales fueron ST78/VIM-1, ST114/OXA-48 y ST90/VIM-1. Se detectaron tres agrupaciones intercomunitarias de *E. hormaechei*: 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).

E. coli productor de carbapenemasas. Las combinaciones ST/tipo de carbapenemasas de *E. coli* detectadas en más de 10 hospitales fueron ST131/OXA-48 y ST392/OXA-48. Se detectaron 7 agrupaciones intercomunitarias que afectaban a más de dos hospitales; tres de ellas 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).

Caracterización de brotes por bacterias multirresistentes

Durante el periodo 2023-2024, se caracterizaron 28 brotes producidos por las especies de bacterias multirresistentes incluidas en el PVRA-CNM. En total comprendieron 166 aislados con un rango de 2 a 23 aislados por brote. Estos brotes se detectaron en 16 hospitales de 11 provincias. Un total de 16 (57,1%) brotes fueron producidos por Enterobacterales, 15 productores de carbapenemasas (6 OXA-48, 4 NDM, 3 KPC-3, uno NDM-1/OXA-48 y uno NDM-1/KPC-3). Los brotes debidos a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa fueron mayoritarios (12) y pertenecieron a los clones ST147 (3; con OXA-48, NDM-14, y NDM-1/OXA-48), ST307 [4; OXA-48 (2), KPC-3, y NDM-1], ST11 (2; OXA-48), ST512 (1; KPC-3), ST15 (1; OXA-48), y ST101 (1; KPC-3).

En 9 (32,1%) brotes, las bacterias causantes fueron bacilos gram-negativos resistentes a carbapenémicos: 6 por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos (2 productores de VIM-1, una de VIM-2 y 3 sin producción de carbapenemasas) y 3 por *A. baumannii* (uno de cada, productor de OXA-23, OXA-24 y NDM-1/OXA-23).

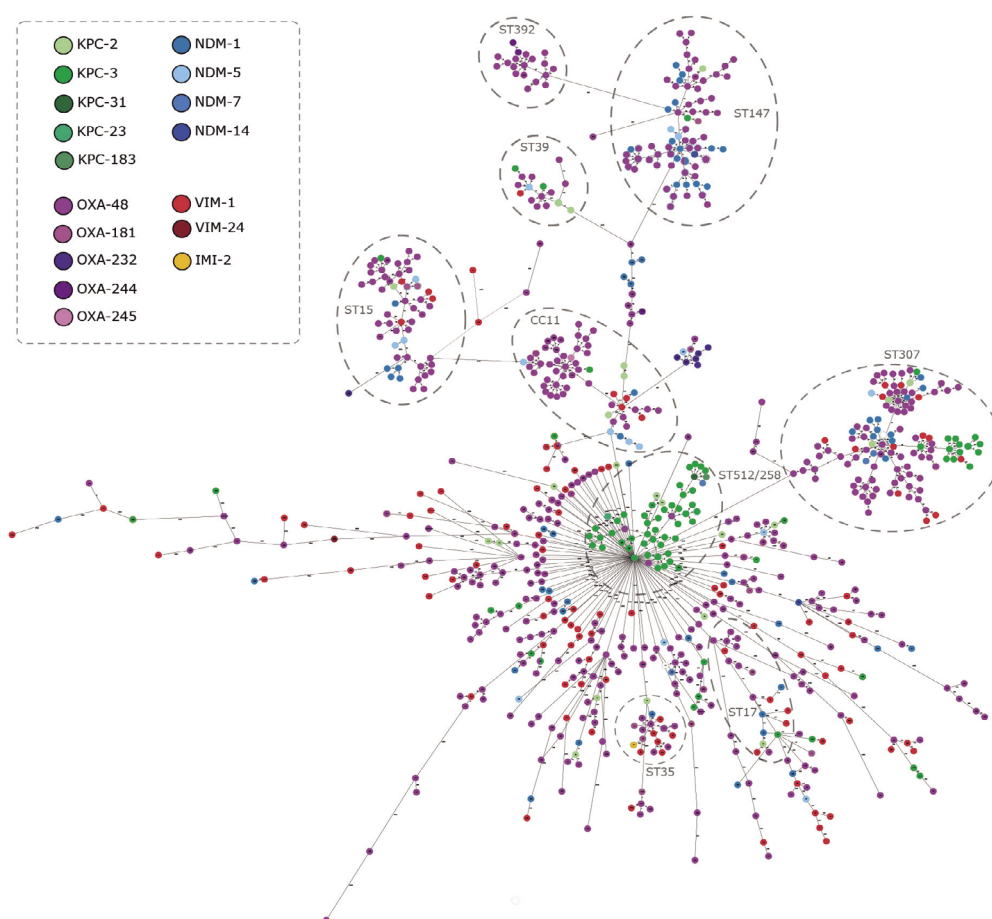


Figura 1. Estructura poblacional de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (RedLabRA 2023): árbol de expansión mínima. Se muestran las distancias genéticas basadas en cgMLST de 2.358 genes. El color del sombreado de los círculos indica el gen de la carbapenemasa que porta y mediante líneas discontinuas se señalan los principales secuenciotipos por MLST. En las cepas representantes que producen dos carbapenemasas el color del círculo marca la más frecuente.

Vigilancia de la sensibilidad a antibióticos en patógenos aislados de sangre y LCR: Red europea EARS-Net

El CNM-ISCIH coordina la sub-red española de EARS-Net formada por alrededor de 40 hospitales centinelas, filtrando y analizando los datos de sensibilidad de aislados de sangre y LCR procedentes de estos hospitales, previo a su envío al ECDC. Durante 2023-2024 se analizó información de 43.377 aislados: 19.991 aislados de *E. coli* (46,1%), 6.469 (14,9%) de *S. aureus*, 6.222 (14,3%) de *K. pneumoniae*, 2.869 (6,6%) de *E. faecalis*, 2.666 (6,1%) de *P. aeruginosa*, 2.569 (5,9%) de *S. pneumoniae*, 2.425 (5,6%) de *E. faecium* y 166 (0,4%) de *A. baumannii*. Los resultados de 2023 se pueden consultar en la memoria correspondiente (4). Algunos resultados relevantes incluyen el 16% de resistencia a carbapenémicos en *P. aeruginosa*, el 16,5% de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación en *E. coli* o el 25% de resistencia a meticilina en *S. aureus*. La resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* aumentó del 4,3% en 2023 al 5,3% en 2024, mientras que en *A. baumannii* descendió del 39,4% al 25,3% en el mismo periodo de tiempo.

CONCLUSIONES

La vigilancia microbiológica de la resistencia a antibióticos es imprescindible para dirigir las medidas encaminadas a su control. En este sentido, los datos obtenidos por el PVRA-CNM han dado soporte al SNS, a la vez que han servido como base para el desarrollo de diferentes iniciativas en las que el CNM participa activamente. Como ejemplo, a nivel internacional, la integración en la vigilancia de la secuenciación de genomas completos nos ha permitido alinearnos con el ECDC, con el que el PVRA-CNM colabora activamente a través de *EURGen-Net* participando en el estudio de brotes transfronterizos y en estudios multicéntricos de cortes temporales sobre Enterobacterales productores de carbapenemasas (CCRE-survey).

Tendencias reseñables detectadas por el PVRA-CNM en los dos últimos años han sido:

- Dispersión de cepas, principalmente de Enterobacterales pero también de *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp., productoras de dos o más carbapenemasas.
- Aumento significativo de la prevalencia de la carbapenemasa NDM en Enterobacterales, así como su detección en otras especies como *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.
- Detección de cepas de *K. pneumoniae* con una alta homología genética de secuenciotipos/tipos de carbapenemasas específicos en diferentes hospitales y regiones geográficas.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
2. Dahdouh E, Gómez-Marcos L, Cañada-García JE, de Arellano ER, Sánchez-García A, Sánchez-Romero I, López-Urrutia L, de la Iglesia P, Gonzalez-Praetorius A, Sotelo J, Valle-Millares D, Alonso-González I, Bautista V, Lara N, García-Cobos S, Cercenado E, Aracil B, Oteo-Iglesias J, Pérez-Vázquez M; Spanish Eco-Carba Study Group. Characterizing carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolates from Spain:

- high genetic heterogeneity and wide geographical spread. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1390966. doi: 10.3389/fcimb.2024.1390966.
3. RedLabRA. Cañada-García JE, 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 2021. Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología: 2023. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/03/2023-5129d36c2c>.
 4. Aracil García, Belén, Oteo Iglesias, Jesús y los participantes de la Red EARS-Net España. Resistencia a los Antibióticos en Aislados Invasivos en España: Memoria Anual 2023 de la Red Europea EARS-Net. Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología: 2025. Disponible en: <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/9d15ff01-6f67-42ef-9a99-6087bcba2d4a/content>.

Infecciones Estafilocócicas

Informe elaborado por S. García-Cobos*, V.M. Casquero, V. Bautista, E. Ramírez de Arellano*, J. Oteo*†.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

*CIBER de Enfermedades Infecciosas, CIBERINFEC.

†Red de Laboratorios para la Vigilancia de los Microorganismos Resistentes (RedLabRA)

INTRODUCCIÓN

El Programa de Vigilancia de Infecciones Estafilocócicas se ha ido actualizando desde el año 2023. Como parte de esta actualización se han revisado los objetivos y las técnicas moleculares ofertadas en función de la demanda observada desde los hospitales del Sistema Nacional de Salud, y acorde a las recomendaciones y hoja de ruta de organismos internacionales como el ECDC, y de redes nacionales como la Red de Laboratorios para la Vigilancia de los Microorganismos Resistentes (RedLabRA).

Por un lado, se ha aumentado la oferta de pruebas diagnósticas, con las siguientes determinaciones disponibles en la actualidad: PCR a tiempo real para la detección de genes codificantes de toxinas exfoliativas A y B (*eta*, *etb*), la leucocidina de Pantón-Valentine (*lukS-PV* y *lukF-PV*), la toxina-1 del síndrome de shock tóxico (*tsst-1*); PCR convencional para la detección de genes codificantes de enterotoxinas estafilocócicas (*sea*, *seb*, *sec*, *sed* y *see*); y tipificación molecular mediante secuenciación del gen codificante de la proteína A, *spa*-tipo.

Por otro lado, tal y como se propuso en el anterior número relativo a los años 2021-2022 (DOI: [10.4321/repisalud.16683](https://doi.org/10.4321/repisalud.16683)), se ha llevado a cabo el primer estudio de corte transversal para conocer la prevalencia de infección invasiva por *Staphylococcus aureus* en los hospitales españoles, potenciando la representatividad geográfica y utilizando la secuenciación completa de genomas para un análisis más detallado de los genes de resistencia a antibióticos, de los genes de virulencia y de la filogenia molecular de los aislados obtenidos. Además de recoger datos clínicos para el cálculo de la incidencia y prevalencia de infecciones invasivas por este patógeno.

Los resultados obtenidos por este programa de vigilancia del CNM mediante este abordaje se muestran a continuación.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

En el primer estudio de vigilancia basada en cortes temporales realizado entre el 15 de septiembre y el 15 de diciembre de 2023 participaron un total de 40 hospitales españoles, incluyendo representantes de todas las CC.AA., excepto País Vasco y la Rioja para las que no fue posible encontrar colaboradores. Los microbiólogos/as de los hospitales participantes recogieron los cinco primeros aislados de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y los cinco primeros aislados de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) procedentes de sangre durante septiembre y diciembre de 2023. Se recogieron un total de 296 aislados de *S. aureus*: SARM (n=120) y SASM (n=176). La prevalencia de bacteriemias por SARM, la incidencia acumulada y la densidad de incidencia de bacteriemias por *S. aureus* y por SARM se indica en la Tabla 1. Respecto al origen de la infección, la mayoría de las cepas tenían un origen hospitalario o relación con la asistencia sanitaria: 68,3% de las cepas SARM (82/120) y el 66% (116/176) de las cepas SASM. No obstante, las cepas de adquisición comunitaria alcanzaron cifras relevantes 26,7% (47/176) SASM y 25% (30/120) SARM.

Tabla 1. Prevalencia, incidencia acumulada y densidad de incidencia de bacteriemias por SARM y *S. aureus* en hospitales españoles del 15 septiembre al 15 diciembre 2023.

CC.AA.	Hospital	Prevalencia bacteriemias SARM (%)	Incidencia acumulada bacteriemias <i>S. aureus</i> x 100 pacientes ingresados	Incidencia acumulada bacteriemias SARM x 100 pacientes ingresados	Densidad incidencia bacteriemias <i>S. aureus</i> x 1000 habitantes	Densidad incidencia bacteriemias SARM x 1000 habitantes
Andalucía	H30	36,4	0,2	0,07	0,3	0,12
	H35	16,7	0,3	0,05	0,4	0,07
	H38	76,9	0,2	0,12	0,2	0,18
	H39	18,5	0,3	0,06	3,9	0,73
	H40	3,2	0,2	0,01	0,4	0,01
Aragón	H20	12,5	0,3	0,04	0,6	0,07
	H29	19,2	0,3	0,06	0,5	0,10
Canarias	H24	15,6	0,6	0,10	0,6	0,10
Cantabria	H28	50,0	0,3	0,13	0,4	0,18
Castilla y León	H1	25,0	0,2	0,05	0,3	0,07
	H7	28,6	0,3	0,09	0,5	0,13
	H10	35,7	0,3	0,10	0,5	0,16
	H13	76,0	0,8	0,64	1,2	0,95
	H14	41,7	0,4	0,17	0,7	0,31
	H22	43,3	0,5	0,21	0,7	0,31
	H41	50,0	0,1	0,07	0,3	0,13
Castilla-La Mancha	H4	35,7	0,4	0,13	0,5	0,19
	H18	38,5	0,4	0,14	0,9	0,36
Cataluña	H5	13,8	0,4	0,06	0,4	0,06
	H12	0,0	0,3	0,00	0,5	0,00
	H34	0,0	0,3	0,00	0,5	0,00
	H36	18,2	0,4	0,07	0,4	0,08
Comunidad de Madrid	H8	8,3	0,8	0,09	0,5	0,12
	H9	25,0	0,3	0,00	0,0	0,00
	H19	0,0	0,0	0,00	0,5	0,00
	H23	0,0	0,3	0,41	1,0	0,68
	H27	66,7	0,6	0,10	0,5	0,17
	H31	35,3	0,3	0,05	0,5	0,08
	H32	18,2	0,3	0,09	0,5	0,12
Comunidad Valenciana	H15	17,6	0,3	0,06	0,5	0,08
	H16	0,0	0,1	0,00	0,2	0,00
	H17	5,6	0,2	0,01	0,4	0,02
	H25	25,0	0,1	0,03	0,2	0,05
Extremadura	H2	29,2	0,3	0,09	0,5	0,14
Galicia	H3	22,2	0,2	0,05	0,4	0,09
Islas Baleares	H33	25,0	0,5	0,12	0,6	0,16
Principado de Asturias	H11	33,3	0,4	0,14	0,7	0,24
	H21	20,8	0,3	0,07	0,4	0,08
Región de Murcia	H37	26,3	0,2	0,06	0,4	0,11
Navarra	H26	19,0	0,2	0,05	0,3	0,06

En la **Figura 1** se muestra la sensibilidad antibiótica para todos los aislados SARM y SASM estudiada por microdilución. En cepas SARM se observó resistencia adicional a los siguientes antibióticos: levofloxacino, 75%; moxifloxacino, 73,3%; eritromicina 55%; tobramicina, 35%; gentamicina, 6,7%; clindamicina, 11,7%; resistencia inducible a clindamicina, 24,2%; tetraciclina, 13,3%; ácido fusídico, 10%; rifampicina, 1,7%; trimetoprim/sulfametoxazol, 0,8%. En cepas SASM se observó resistencia a eritromicina, 35,2%; resistencia inducible a clindamicina, 30,7%; levofloxacino y moxifloxacino, 3,4%; gentamicina, 2,8%; tobramicina, 5,1%; tetraciclina, 2,3%; ácido fusídico, 2,3%; y trimetoprim/sulfametoxazol, 1,1%.

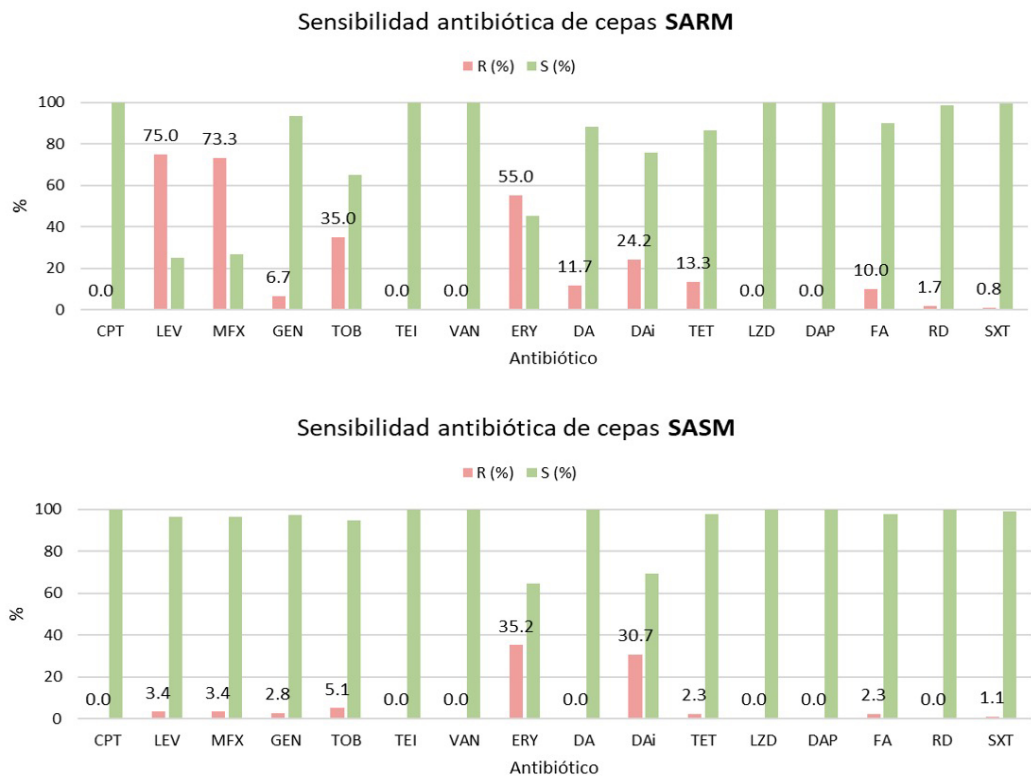


Figura 1. Sensibilidad antibiótica en cepas SARM y SASM, CPT, ceftarolina; LEV, levofloxacino; MFX, moxifloxacino; GEN, gentamicina; TOB, tobramicina; TEI, teicoplanina; VAN, vancomicina; ERY, eritromicina; DA, clindamicina; DAi, clindamicina inducible; TET, tetraciclina; LZD, linezolid; DAP, daptomicina; FA, ácido fusídico; RD, rifampicina; SXT, trimetoprim/sulfametoxazol.

Se observaron 47 STs diferentes, 24 de ellos estaban representados por una sola cepa. Los STs mayoritarios fueron: ST5 (17,2%, 51/296), ST398 (15,2%, 45/296) y ST8 (10,8%, 32/296) (**Figura 2**). En base al fenotipo de resistencia a meticilina, el ST5 fue más frecuente en cepas SARM, asociado mayoritariamente al t002 y el ST398 fue el más frecuente en cepas SASM, asociado mayoritariamente al t1451.

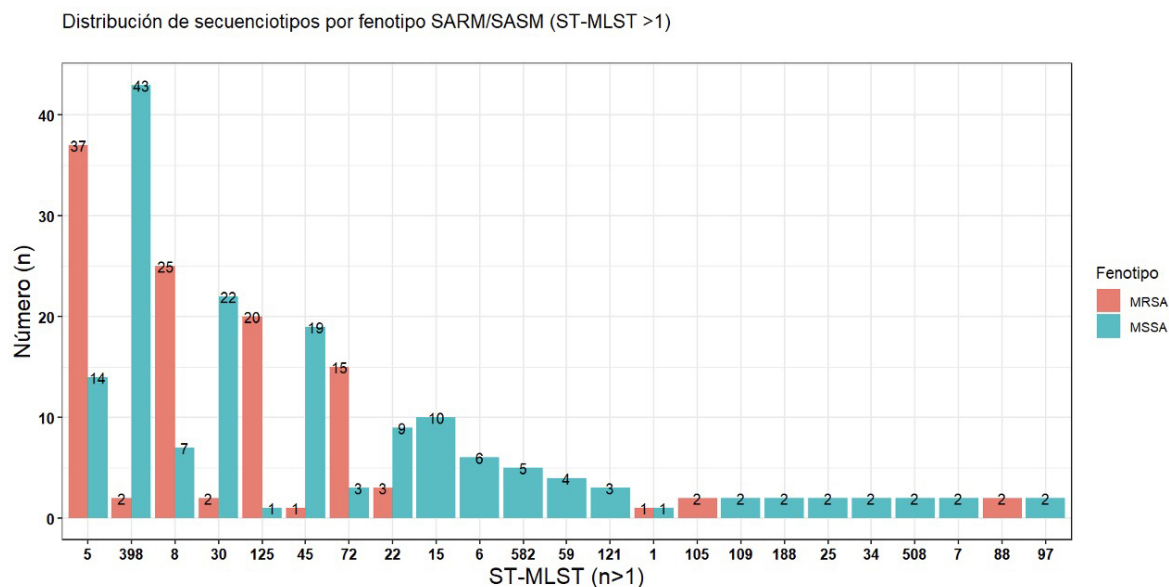


Figura 2. Distribución de secuenciotipos (STs) en base al fenotipo de resistencia a meticilina: SARM (en inglés MRSA) y SASM (en inglés MSSA), en las cepas de *S. aureus* causantes de enfermedad invasiva en hospitales españoles. En la figura se muestran aquellos STs representados por más de una cepa. MLST, *multilocus sequence typing*.

Todas las cepas resistentes a meticilina tenían el gen *mecA*. Se analizó el tipo de casete cromosómico portador de este gen (*SCCmec*, del inglés *staphylococcal chromosomal cassette*) y observamos que el *SCCmec-IVc* era el más común, asociado a diferentes STs: ST5, ST8, ST72, ST125. Dos cepas SARM del ST398, tenían el *SCCmec-Vc*, como se ha descrito previamente. La presencia del gen *tet(M)* y la ausencia del gen *scn* (relacionado con la evasión del sistema inmunológico humano) en las cepas SARM del ST398, se relaciona con un origen animal. El *SCCmec-IVc* fue además el más común independientemente del origen de la infección, origen comunitario, hospitalario o asociado a la asistencia sanitaria.

La relación filogenética de las cepas se estudió mediante análisis gen-a-gen denominado cgMLST (del inglés, *core-genome multilocus sequence typing*), con un esquema de 1.861 genes disponible en el programa Ridom SeqSphere+ v.9.0 (Münster, Alemania) (<https://www.cgmlst.org/ncs/schema/Saureus3594/>). La distribución geográfica por STs, *spa*-tipos y fenotipo de resistencia a meticilina se puede consultar en el siguiente enlace: <https://microreact.org/project/saures-23>. Los aislados que contenían ≤ 5 diferencias alélicas en el genoma central de *S. aureus* se consideraron genéticamente relacionados o clonales. Este punto de corte se basa en los resultados obtenidos de un estudio previo en el que investigaron la tasa de variación genómica de SARM en una colección de 95 aislados recogidos de 20 portadores de larga duración. Los autores concluyeron una media de 2 a 5 variaciones alélicas por año según análisis por cgMLST (Lagos *et al.* Sci Rep, 2022). Se observaron siete agrupaciones de dos cepas cada una con dos o ningún alelo de diferencia. Todas las agrupaciones, menos una, estaban formadas por cepas del mismo hospital y todas las agrupaciones, menos una, eran cepas SASM.

En las cepas de enfermedad invasiva recogidas durante el corte temporal observamos algunos factores de virulencia presentes en la mayoría de las cepas, por ejemplo, el gen *ebp* asociado a la adherencia, o el operón *icaABCD*, asociado a la formación de biopelículas. Otros factores de relevancia clínica, como la leucocidina de Pantón-Valentine se encontró en un 15% (18/120) de cepas SARM, siendo la mayoría de origen comunitario

(80%, 12/15) y pertenecientes al ST8 (80%, 12/15); y en un 0,6% (1/176) de cepas SASM. El gen *tsst-1* se encontró en 12,5% (22/176) de cepas SARM, la mayoría del ST30 (54,5%, 12/22) y en 3,3% de cepas SASM (4/120).

Por otro lado, durante los años 2023-2024 se llevaron a cabo 496 determinaciones para la presencia de genes de toxinas (PVL, TSST-1, exfoliativas y enterotoxinas). Las toxinas PVL y exfoliativas estaban mayoritariamente relacionadas con cepas de origen comunitario.

Investigación de brotes por *Staphylococcus* spp

Durante 2023-2024 se remitieron al Programa de Vigilancia de Infecciones Estafilocócicas cuatro brotes para su investigación mediante secuenciación genómica. Dos brotes estaban relacionados con intoxicaciones alimentarias por *S. aureus*, uno de los brotes debido a *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y productor de enterotoxinas (n=31); y otro por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) también productor de enterotoxinas (n=20). Un brote estuvo relacionado con un cuadro clínico de impétigo en pacientes pediátricos a nivel comunitario por *S. aureus* sensible a meticilina, resistente a mupirocina y ácido fusídico, y productor de las toxinas exfoliativas A y B (ETA, ETB) (n=10). Y otro brote estuvo relacionado con un cuadro clínico de endoftalmitis por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y productor de la toxina asociada al síndrome de choque tóxico (TSST-1) (n=2).

CONCLUSIONES

- La enfermedad invasiva por *S. aureus* afecta a una población de **cualquier edad**, con mayor prevalencia en **pacientes varones** y asociada mayoritariamente a un **origen hospitalario**. No obstante, la prevalencia de **cepas de origen comunitario** también es relevante, con una importante **asociación a determinadas toxinas**, como la PVL y toxinas exfoliativas.
- Se observó una **mayor prevalencia de bacteriemias por cepas SASM** durante el periodo de estudio. La prevalencia de bacteriemias por SARM varía entre hospitales de la misma C.A y entre CC.AA.
- El **ST5/t002** fue mayoritario entre las cepas **SARM**, siendo el **SCCmec-IVc** el casete cromosómico más observado, El **ST398/t1451** fue mayoritario entre las cepas **SASM**. La presencia/ausencia de marcadores específicos, indicaba un **origen animal** en las únicas dos cepas **ST398/SARM**.
- Las cepas **SARM** causantes de enfermedad invasiva presentan resistencia adicional destacada a **fluoroquinolonas** (levofloxacino y moxifloxacino), **macrólidos** (eritromicina) y **aminoglucósidos**. Las cepas **SASM** causantes de enfermedad invasiva presentan resistencia adicional destacada a **macrólidos** (eritromicina), asociadas al marcador *erm(T)* y al **ST398**.
- Existe una alta **diversidad genética** entre las cepas causantes de enfermedad invasiva por *S. aureus* en hospitales españoles. Se observa **cierta diseminación intrahospitalaria**, mayoritariamente de cepas SASM.

La actualización de pruebas diagnósticas para la detección de genes de toxinas ha permitido dar una respuesta más rápida y amplia, por el aumento de número de genes que pueden determinarse, a la demanda de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. La utilización de la secuenciación genómica en la investigación de brotes por infecciones por *S. aureus* ha permitido una trazabilidad con mayor resolución especialmente en las intoxicaciones alimentarias. Además, la implementación de esta tecnología de secuenciación en la vigilancia

molecular de este patógeno ha proporcionado un conocimiento más detallado sobre los clones circulantes y sus características a nivel genómico. Esta vigilancia basada en cortes temporales de tipo transversal continuará de forma anual o bianual, en función de los recursos disponibles, para establecer un mapa a nivel nacional que nos permita detectar cambios en la epidemiología molecular, así como en la diseminación o aparición de nuevos mecanismos de resistencia a antibióticos y de nuevos mecanismos de patogenicidad de *S. aureus*.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Denayer S, et al, Food-Borne Outbreak Investigation and Molecular Typing: High Diversity of *Staphylococcus aureus* Strains and Importance of Toxin Detection, *Toxins* 2017, 9(12), 407; <https://doi.org/10.3390/toxins9120407>
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. Lagos AC, Sundqvist M, Dyrkell F, Stegger M, Söderquist B, Mölling P, Evaluation of within-host evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by comparing cgMLST and SNP analysis approaches, *Sci Rep*, 2022 Dec 1;12(1),
4. Roer L, et al, Spread of the FAR-MRSA clone, a fusidic acid- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST121, Europe, 2014 to 2024, *Euro Surveill*, 2025 Jul 17;30(28):2500452, doi: [10.2807/1560-7917.ES.2025.30.28.2500452](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.28.2500452)

Infecciones entéricas bacterianas transmitidas por agua y alimentos

Informe elaborado por S. Herrera-León en nombre de V. Rodríguez-Paredes, S. del Pino, J. C. Torres y P. Carrizo.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Transmitidas por Agua y Alimentos.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de transmisión alimentaria (ETA) son un conjunto de enfermedades producidas por la ingestión de un alimento, incluido el agua, contaminado por diversos agentes, como bacterias, virus, parásitos o químicos. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades son generalmente de tipo gastrointestinal y cursan con calambres o dolor abdominal, diarrea (a veces con sangrado), vómitos y/o fiebre. El programa de vigilancia de infecciones entéricas transmitidas por agua y alimentos del Centro Nacional de Microbiología (CNM) se centra en las infecciones bacterianas y nace de la necesidad de vigilar tanto las zoonosis como los agentes zoonóticos desde el punto de vista microbiológico (resistencia antimicrobiana, detección de clones virulentos, etc.) como epidemiológico (detección e investigación de brotes, generación de información que permita la evaluación de las fuentes y tendencias pertinentes).

En el presente documento se presentan los datos recogidos en la Unidad de Enterobacterias durante los años 2023-2024 como continuación de los datos presentados en el anterior informe en el que se recogían los datos del período 2021-2022.

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y DISEÑO DEL PROGRAMA

La vigilancia de las enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos requiere de datos microbiológicos que apoyen a los sistemas epidemiológicos en la evaluación de las fuentes de infección, tendencias, investigación y detección temprana de brotes y en el seguimiento en la aparición y persistencia de las resistencias a antimicrobianos.

Tanto los objetivos y el diseño del programa se pueden consultar en el informe anterior donde se recogían los datos de 2021-2022 (1).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el fin de facilitar el análisis y debido a la gran heterogeneidad en la vigilancia de cada una de las enfermedades incluidas en el programa, éstas se analizan por separado indicando para cada una de ellas los resultados más relevantes. No se tuvieron en cuenta las muestras procedentes de alimentos/animales/medio ambiente, aquellas en las que no se recuperó el microorganismo esperado ni muestras procedentes del mismo paciente en las que se obtuvo el mismo resultado.

Salmonelosis

Se recibieron un total de 8.290 aislados, de los cuales 7.541 se incluyen en este análisis.

El programa de vigilancia presenta una amplia representación geográfica, con aislados procedentes de todas las comunidades autónomas, así como de Ceuta y Melilla. Las comunidades con mayor número de aislados remitidos fueron Andalucía (23,6%), Madrid (13,3%) y Cataluña (12,6%). En términos de representatividad poblacional, el CNM recibió el 32,6% y el 31,7% del total de casos confirmados notificados al ECDC en 2023 y 2024, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1. Aislados enviados al CNM en el periodo 2013-2021. (1) Casos confirmados notificados a la RENAVE. (2) Porcentaje de casos confirmados enviados al CNM.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Andalucía	133	189	279	390	308	241	153	126	99	515	924	858
Aragón	176	162	163	101	81	76	57	39	44	182	189	151
Asturias	159	284	253	681	249	80	49	83	58	107	144	91
Cantabria	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	2	0
Castilla La Mancha	153	111	126	155	199	241	139	47	72	112	143	149
Castilla y León	280	262	353	430	330	291	230	97	184	221	288	205
Cataluña	205	161	224	167	134	177	249	88	161	239	457	495
Ceuta	0	0	24	16	0	0	28	0	7	0	2	1
Comunidad Valenciana	535	565	661	430	431	479	529	244	181	279	337	341
Extremadura	27	31	20	28	22	6	12	0	5	4	5	5
Galicia	102	61	73	191	159	93	57	14	14	133	184	166
La Rioja	0	17	0	25	2	6	3	4	2	4	7	2
Islas Baleares	171	191	278	292	238	209	205	102	107	181	178	174
Islas Canarias	158	224	56	80	2	12	129	15	8	54	73	62
Madrid	765	641	876	990	720	552	455	292	336	412	531	469
Melilla	0	0	0	5	0	0	0	1	13	12	48	31
Murcia	20	3	29	53	27	42	12	11	20	41	34	37
Navarra	50	50	67	52	45	46	61	42	104	106	141	125
País Vasco	173	169	140	95	122	145	173	108	169	169	284	208
Total CNM	3.107	3.121	3.622	4.181	3.069	2.696	2.542	1.313	1.585	2.773	3.971	3.570
Total declarados ⁽¹⁾	4.762	7.342	9.134	10.212	9.810	8.940	8.348	4.553	6.182	8.861	12.203	11.260
Total (%) ⁽²⁾	65,24	42,51	39,65	40,94	31,28	30,16	30,45	28,83	25,64	31,30	32,54	31,70

No se observaron diferencias en la distribución por sexo, con una razón hombre/mujer de 1,05. La distribución de los casos se concentró principalmente en los siguientes grupos etarios: mayores de 65 años (23,4%), menores de 5 años (19,8%) y el grupo de 5 a 14 años (16,5%). De los 7.541 aislados analizados, el 90,2% procedían de muestras de heces, el 6,6% de sangre, el 2,1% de orina y el resto de otras localizaciones.

El 97,45% de los aislados de *Salmonella* correspondieron a la especie *S. enterica* subespecie *enterica*. Los cinco serotipos más frecuentes fueron: Enteritidis (29,3%), Typhimurium y su variante monofásica (26,5%), Chester (3,5%), Infantis (3,1%) y Poona (2,8%). Al igual que en el resto de Europa, los casos de fiebres tifoideas (causadas por *S. Typhi*, 0,8%) y fiebres paratifoideas (debidas a *S. Paratyphi* A, 0,3%; *S. Paratyphi*

S. B sensu stricto, 0,03%; y *S. Paratyphi C*, 0,03%) fueron anecdóticos y se asociaron mayoritariamente a viajes, principalmente a India, Pakistán y Bangladés.

El análisis de series temporales realizado en el laboratorio, a partir de la información epidemiológica y microbiológica recibida, contribuye a la vigilancia de la salmonelosis mediante la detección e investigación de brotes, así como la identificación de incrementos inusuales de determinados serotipos o clones. Un ejemplo destacado de esta actividad es el serotipo Chester, identificado por primera vez en nuestro país en 2014. Tras permanecer varios años en una proporción estable cercana al 1% del total de aislados, este serotipo mostró un aumento significativo durante el periodo analizado, representando el 3,6% en 2023 y el 3,5% en 2024. El análisis de genomas completos mediante cgMLST permitió diferenciar cuatro secuencio-tipos (ST) distintos, distribuidos en 13 clústeres (figura 1), lo que parece indicar que el incremento en su frecuencia no se explica por una única fuente de infección.

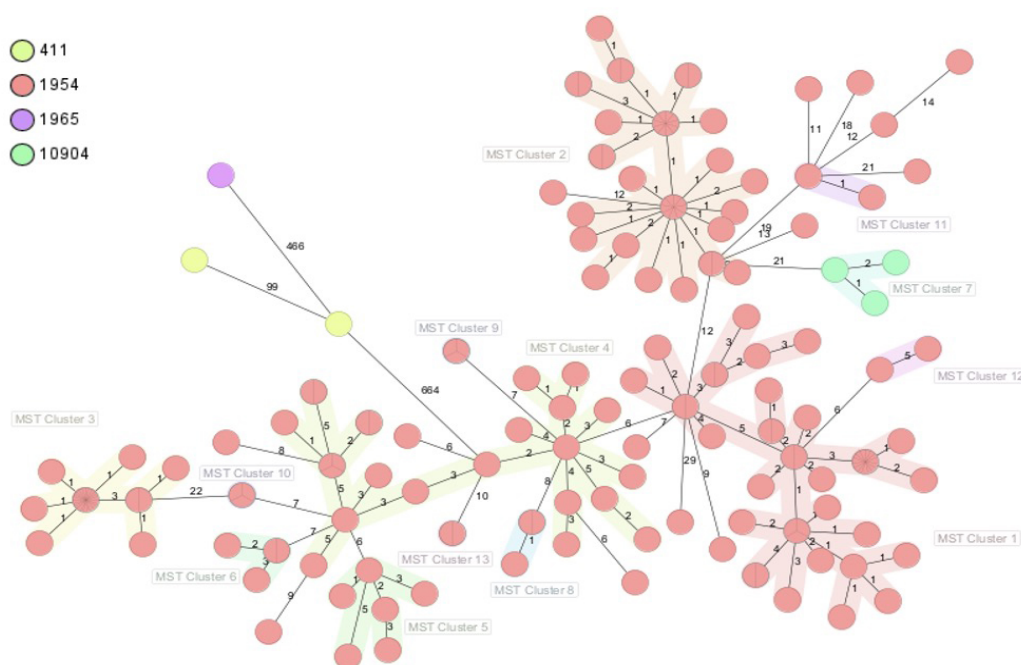


Figura 1. *Minimum spanning tree* que representa la estructura poblacional de 193 aislados de *S. Chester* seleccionados al azar en el periodo 2023-2024. Imagen obtenida aplicando un esquema de cgMLST de 3002 genes. Los diferentes colores indican los STs identificados.

Asimismo, se constató un aumento significativo en la proporción de casos humanos por *S. Choleraesuis* a partir de 2022 en comparación con el período 2009–2021 (0,5% frente a 0,1%; $p < 0,005$). Casi la mitad de los casos se registraron en personas de entre 60 y 80 años, la proporción hombre/mujer fue de 1,7 y el 85% correspondió a casos invasivos. El análisis mediante cgMLST no identificó ninguna asociación significativa.

Para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, el CNM realiza de forma sistemática el antibiograma a uno de cada dos aislados recibidos. Durante este periodo se efectuaron 4.457 ^{A)} antibiogramas. Los ^{B)} porcentajes de resistencia obtenidos, y su comparación con los del resto de países europeos, pueden consultarse en el último informe publicado por la EFSA y el ECDC con los datos correspondientes a 2023 (2). Es importante indicar

que, en el caso de la salmonelosis, el análisis de la resistencia a antimicrobianos debe realizarse teniendo en cuenta los distintos serotipos. Por razones de espacio, en este informe se presentan los datos más relevantes. Los mayores porcentajes de resistencias se obtuvieron a ampicilina (25,8%), tetraciclina (24,6%), sulfametoxazol (25,2%), estreptomicina (26,6%) y fluoroquinolonas (19,4%). Estos porcentajes reflejan la prevalencia de la variante monofásica del serotipo Typhimurium ST-34 cuyo perfil de resistencia incluye ampicilina, sulfametoxazol, tetraciclina y estreptomicina. La asociación entre resistencia a fluoroquinolonas y serotipo es más heterogénea. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación se sitúa en el 1,3%. Se identifica una asociación de *bla*_{CTX-M-14} con el serotipo Kentucky y de *bla*_{CTX-M-65} con Infantis.

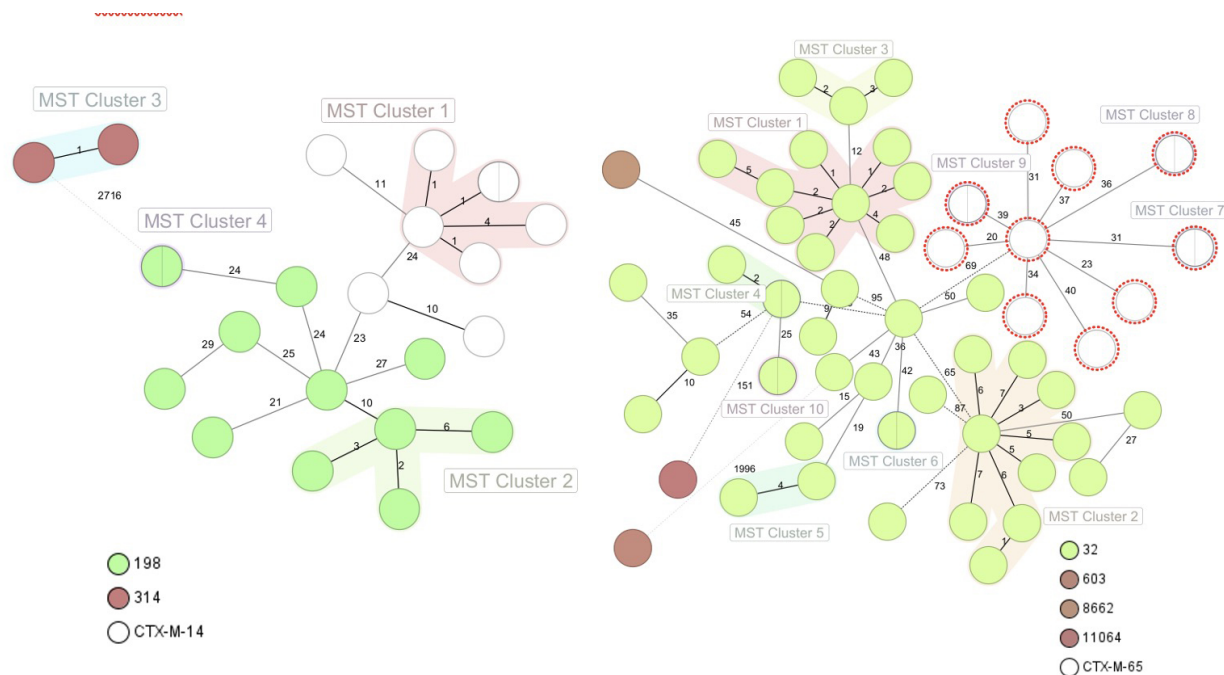


Figura 2. Minimum spanning tree que representa la estructura poblacional de 23 aislados de *S. Kentucky* (A) y de 61 aislados de *S. Infantis* (B) seleccionados al azar en el periodo 2023-2024. Imagen obtenida aplicando un esquema de cgMLST de 3002 genes. Los diferentes colores indican los STs identificados.

La distribución de estas resistencias sugiere una diseminación clonal en el caso de Kentucky y a una diseminación plasmídica en el caso de Infantis (figura 2). En relación con la resistencia a carbapenémicos, durante el periodo estudiado se identificó únicamente un aislado del serotipo Bredeney, portador del gen *bla*_{OXA-48}.

El CNM participó en la investigación de 63 brotes (el 75,5% causados por *S. Enteritidis*) que englobaban al 7,06% de los aislados recibidos en el 2023-2024. La integración de datos epidemiológicos con cgMLST permitió asociar brotes locales y muestras humanas, alimentarias o animales, así como vincular brotes nacionales e internacionales para su evaluación conjunta.

Infecciones gastrointestinales producidas por *Escherichia coli*

Aunque los sistemas de vigilancia del ECDC y de la RENAVE solo registran los casos atribuibles al grupo productor de toxina Shiga (STEC), la Unidad de Enterobacterias analiza todos los grupos de *E. coli* productores

de diarrea. Durante el periodo de estudio se recibieron 1.712 muestras humanas (heces, coprocultivos primarios y/o aislamientos); de ellas, 1.022 (59,7%) fueron positivas a alguno de los principales grupos patógenos de *E. coli*. De estas, en 800 (78,3%) los grupos patógenos de *E. coli* constituyeron el único agente identificado (Tabla 2), mientras que en 222 (21,7%) se identificaron coinfecciones, ya fuera entre distintos grupos patógenos de *E. coli* o con otros microorganismos. En 2024 el laboratorio introdujo un panel sindrómico para el análisis de muestra clínica identificando 41 (2,4%) muestras positivas a patógenos gastrointestinales distinto de *E. coli* (tabla 2).

Tabla 2. Número de muestras de cada uno de los grupos de *E. coli* productores de diarrea, no productores de diarrea (ECND), coinfecciones y número de muestras positivas a otros patógenos en el periodo estudiado. STEC: *E. coli* productores de toxina Shiga; ECEP: *E. coli* enteropatógeno; ECET: *E. coli* enterotoxigénico, ECEA: *E. coli* enteroagregativo; ECEI: *E. coli* enteroinvasivo.

	ECVT	ECEP	ECET	ECEA	ECEI	ECND	Coinfecciones	Otros patógenos	Total
2023	141	155	17	161	31	412	65	0	982
2024	147	54	26	40	28	237	157	41	730
Total	288	209	43	201	59	649	222	41	1.712

Durante este periodo se recibieron muestras de 16 CC.AA. y de Melilla. El 67,8% de las muestras analizadas fueron enviadas por Castilla y León (30,2%), Madrid (27,6%), y País Vasco (10,1%).

Si nos centramos en el único grupo de declaración obligatoria, el grupo STEC, el CNM recibió muestras clínicas o aislamientos correspondientes al 18,4% y al 23,8% del total de casos confirmados notificados a la RENAVE en 2023 y 2024, respectivamente. No se observaron diferencias por sexo, con una razón hombre/mujer de 1,04. La distribución por edad se concentró en los siguientes grupos: menores de 5 años (19,4%), 5–14 años (19,4%) y mayores de 64 años (15,5%). La manifestación clínica más frecuente fue la diarrea (53,9%), seguida de la diarrea sanguinolenta (26,7%) y del síndrome urémico hemolítico (SUH) (7,6%). En el 2,8% de los casos, los casos eran asintomáticos. Se realizó la caracterización de 199 aislados (55,9%) ya que no siempre es posible recuperar la cepa patógena a partir de todas las muestras positivas por métodos moleculares. En total, se identificaron 48 serotipos diferentes; los más frecuentes fueron O157:H7 (41,2%), O128:H2 (6%), O146:H21 (6%), O26:H11 (5,5%) y O91:H14 (5%), coincidiendo con los detectados durante el período 2021–2022.

El análisis de los genomas completos del serotipo O157:H7 mostró una amplia diversidad genética. Se identificaron 24 clústeres, la mayoría compuestos por 2–3 genomas. El clúster de mayor tamaño incluyó 6 genomas, de los cuales 5 presentaban un vínculo epidemiológico relacionado con la asistencia a un mismo evento culinario. En el 53,6% de los aislados se detectó *stx1* y en el 95,1% *stx2*. El perfil más frecuente fue *stx1a/stx2c* (67,1%). Los aislados portadores de *stx2c* se consideran altamente virulentos, dado que este subtipo se asocia a la evolución hacia cuadros clínicos más graves, como diarrea sanguinolenta y SUH (3). En el periodo estudiado se recibieron aislados de este serotipo de 12 CC.AA., los casos de diarrea y de diarrea sanguinolenta representaron cada uno el 44%, mientras que los casos de SUH correspondieron al 6,1%. En el serotipo O128:H2, el análisis de genomas completos no mostró cambios sustanciales respecto al periodo anterior (2021–2022). En el 16,7% de los aislados se detectó *stx1* (todos *stx1c*) y en la totalidad de ellos se identificó *stx2b*, un subtipo asociado a cuadros clínicos leves (3). En el periodo estudiado, se recibieron

aislados de este serotipo de cinco CCAA. El 75% de los casos con este serotipo presentó diarrea, mientras que el resto fueron asintomáticos o manifestaron dolor abdominal de curso crónico. En el serotipo O146:H21, todos los aislados presentaron stx1c y stx2b. Los aislados de este serotipo fueron remitidos por tres CCAA, el 66,7% de los casos cursó con diarrea, el 16,7% con diarrea sanguinolenta y el 16,7% correspondió a casos asintomáticos. El serotipo O26:H11 mostró una amplia diversidad genética. Se identificaron dos clústeres, cada uno integrado por dos casos con relación epidemiológica. El 81,1% de los aislados presentó stx1 (todas del subtipo stx1a), mientras que solo el 27,3% expresó stx2 (subtipo stx2a). Los aislados de este serotipo procedían de siete comunidades autónomas. En cuanto a la presentación clínica, el 63,6% de los casos cursó con diarrea, el 27,3% con diarrea sanguinolenta y el 9,1% desarrolló síndrome urémico hemolítico. Por último, los aislados del serotipo O91:H14, remitidos por cinco comunidades autónomas, presentaron stx1a; el 70% expresaba stx2b, el 10% stx2c y otro 10% no poseía stx2. Este tipo de toxinas Shiga se ha asociado a cuadros clínicos leves (3). En nuestra población, el 80% de los casos presentó diarrea, el 10% diarrea sanguinolenta y el 10% abdominalgia.

Shigelosis

Este análisis incluye únicamente los aislados confirmados como *Shigella* spp. Durante los periodos 2023 y 2024 se recibieron 207 y 225 aislados, respectivamente, lo que representa el 19,1% y el 18,5% de los casos declarados a la RENAVE en esos mismos años. Las muestras procedían de 15 comunidades autónomas. Las regiones con mayor aportación fueron Madrid (18,8%), Navarra (16,7%), Andalucía (14,6%) y Castilla y León (11,1%). La razón hombre/mujer fue de 2,5. El grupo de edad más afectado fue el de 25–34 años (29,9%), seguido de los grupos de 35–44 años (15,5%), 45–54 años (13,2%) y 15–24 años (11,4%)

Las dos especies mayoritarias fueron *Shigella flexneri* (56,5%) y *Shigella sonnei* (41,7%), no existiendo diferencias significativas en la distribución de especie por sexo o grupo de edad afectados.

En el periodo estudiado se realizó el antibiograma y la secuenciación de genomas completos a todos los aislados recibidos. A continuación, se detalla el análisis de las dos especies mayoritarias. En los aislados estudiados, *S. flexneri* y *S. sonnei* mostraron perfiles de resistencia distintos. La mayor resistencia se observó a trimetoprim, con un 78,9% en *S. flexneri* y un 95,4% en *S. sonnei*, predominando el determinante *dfrA1* en ambos (71,2% y 63,4%, respectivamente). La resistencia a amoxicilina-clavulánico y cloranfenicol en *S. flexneri* alcanzó el 77,3%, con *bla_{OXA-1}* y *catA1*, respectivamente, como únicos determinantes, mientras que *S. sonnei* mostró una alta resistencia a sulfonamidas (76,7%) con *sul2* (56,7%) como mecanismo principal. Respecto a quinolonas, el 48,5% de los aislados de *S. flexneri* y el 61,1% de *S. sonnei* fueron resistentes, con *qnrS1* como el mecanismo más común (47,1% y 57,1%, respectivamente). La resistencia a azitromicina se observó en el 47,5% de *S. flexneri* y en el 35,1% de *S. sonnei*, predominando los determinantes *mphA/erm(B)* en ambos casos (62,6/1,5% y 55,5%). Finalmente, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue del 9,1% en *S. flexneri* (7,8% *bla_{CTX-M-27}* y 2,8% *bla_{CTX-M-15}*) y del 35,6% en *S. sonnei* (70,4% *bla_{CTX-M-15}* y 20,5% *bla_{CTX-M-27}*).

Tabla 3. porcentaje de resistencia a diferentes antimicrobianos sobre el total de aislados de *Sh. sonnei* recibidos en los años 2023 y 2024.

AÑO	Trimethoprim	Sulfametoxazol	Quinolonas	Cefalosporinas 3ª generación	Azitromicina	# Aislados
2023	95,3	81,3	55,7	40,6	34,7	106
2024	95,9	70,3	68,9	28,4	65,3	74

Tabla 4. Porcentaje de resistencia a diferentes antimicrobianos sobre el total de aislados de *S. flexneri* recibidos en los años 2023 y 2024.

AÑO	Trimethoprim	Sulfametoxazol	Quinolonas	Amoxicilina-clavulánico	Azitromicina	# Aislados
2023	70,1	19,6	47,4	78,3	15,8	97
2024	84,8	24,8	49,3	76,5	42,9	147

Estos datos junto con el análisis de secuencias de genomas completos quedan reflejados en la evaluación rápida de riesgo “Aumento de casos de shigelosis en España, 2023-2024” publicada el 20 de diciembre de 2024 en la página web del Ministerio de Sanidad (4).

Campilobacteriosis

Se recibieron 2.071 aislados, que representaron el 3,6% y el 3,2% de los casos confirmados notificados a la RENAVE en 2023 y 2024, respectivamente. Las muestras procedían de ocho CC.AA. y de Melilla, con mayor participación de la Comunidad de Madrid (55,05%), Andalucía (22,6%) y Castilla y León (14,8%). El 99% de los aislados se obtuvieron a partir de heces. Como ya se ha descrito en informes anteriores, los hombres resultaron ligeramente más afectados que las mujeres, con una razón hombre-mujer de 1,3 siendo los menores de 14 años el grupo donde está diferencia es más acentuada con una razón hombre-mujer de 1,6. El grupo de edad con mayor número de casos fue el de menores de 5 años; a partir de ahí, la incidencia disminuyó progresivamente con la edad, para aumentar de nuevo en el grupo de mayores de 55 años.

La especie más frecuente fue *Campylobacter jejuni* (82,6%), seguida de *Campylobacter coli* (16,4%). También se identificaron *Campylobacter upsaliensis* (0,4%) y *Campylobacter fetus* (0,3%). Se realizó el antibiograma a 1.262 aislados (61%), dado que *Campylobacter* spp. es un microorganismo lábil y no siempre es posible recuperar crecimiento para llevar a cabo la caracterización fenotípica de las resistencias. Se presentan los resultados correspondientes a los cuatro antimicrobianos prioritarios, dado que los opcionales experimentaron un cambio a mitad de la serie. En *C. coli*, las tasas de resistencia fueron elevadas para fluoroquinolonas (85,5%) y tetraciclina (81,7%), mientras que la resistencia a eritromicina alcanzó el 14,5% y la de gentamicina el 6,1%. En *C. jejuni*, los porcentajes fueron similares para fluoroquinolonas (87,3%) y algo inferiores para tetraciclina (69,2%), con resistencias notablemente bajas a eritromicina (2,4%) y gentamicina (1,5%). Estos datos se envían anualmente al ECDC para la elaboración del informe “*The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food*”. El último informe, publicado en 2024 con datos correspondientes a 2023, mostraba que, al evaluar la serie temporal 2014–2023, en España se observaban tendencias descendentes estadísticamente significativas tanto en *C. jejuni* como en *C. coli*. No obstante, España fue también uno de los pocos países que registraron un aumento significativo en la resistencia a la eritromicina en aislamientos de *C. jejuni*. En cuanto a la resistencia a la tetraciclina, el país presentó una tendencia descendente significativa tanto para *C. jejuni* como para *C. coli* (5).

Yersiniosis

En el periodo estudiado se recibieron 539 aislados, lo que representa el 18,42% y el 21% de los casos confirmados notificados a la RENAVE. Las muestras procedían de 12 CC.AA., siendo las más representadas Cataluña (34,9%), Navarra (11,9%), País Vasco (9,8%) y Madrid (9,6%). La razón hombre/mujer fue de 0,86, prácticamente idéntica a la observada en la serie 2021-2022. Nuestros datos no muestran diferencias en la distribución por edad.

La especie más frecuentemente identificada fue *Yersinia enterocolitica* (87,9%), seguida de *Yersinia frederiksenii* (5,9%) y *Yersinia intermedia* (1,7%). En proporciones menores se detectaron *Yersinia pseudotuberculosis* (0,6%), *Yersinia kristensenii* (0,4%), *Yersinia massiliensis* (0,4%), *Yersinia aleksiciae* (0,2%) y *Yersinia bercovieri* (0,2%). De las doce especies que componen este género bacteriano, solo *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* se consideran claramente patógenas para el ser humano, aunque el resto pueden causar infecciones oportunistas. Es la primera vez que se identifica *Y. pseudotuberculosis* en esta vigilancia. Los tres casos detectados procedían de distintas CC.AA. y, aunque dos coincidieron temporalmente, el análisis de genomas completos no evidenció relación genética entre ellos. *Y. enterocolitica* es un grupo heterogéneo cuya clasificación tradicional comprende seis biogrupos, de los cuales cinco (1B y 2–5) se consideran patógenos. El ECDC recomienda determinar el biotipo y/o caracterizar los factores de virulencia. En nuestro estudio, el 50,1% de los aislados correspondió al biotipo 1A, carente tanto del plásmido de virulencia como de la enterotoxina *yst*. Dado que el biotipo 1A se excluye de la definición europea de caso, la notificación de casos confirmados a la RENAVE podría estar sobreestimada.

Los aislados con factores de virulencia detectables pertenecieron a los serotipos O:3 (92,8%), O:9 (5,5%), O:5 (1,3%) y O:8 (0,4%). En comparación con la serie anterior (2021–2022), se observó un incremento significativo de aislados O:9 BT2, aunque el análisis de genomas completos no identificó agrupaciones.

Vibriosis

Se recibieron 55 aislados de *Vibrio* spp., procedentes principalmente de heces (74,5%), seguidos de sangre (10,9%), exudado de oído (7,3%), exudado de herida (3,6%), líquido sinovial (1,8%) y orina (1,8%). Las muestras fueron remitidas por las 17 comunidades autónomas y Melilla, con mayor participación del País Vasco (20,0%), Madrid (16,4%), Andalucía (12,7%) y Cataluña (10,9%). La razón hombre-mujer fue de 1,1, y los grupos de edad más afectados fueron los mayores de 65 años (38,1%) y, en menor medida, el de 15–24 años (16,4%). El 47,3% de los casos requirieron hospitalización, registrándose un único desenlace fatal en un hombre de 87 años.

La especie identificada con más frecuencia fue *Vibrio cholerae* (76,3%), *Vibrio fluviales* (9,1%), *Vibrio parahaemolyticus* (5,45%), *Vibrio alginolyticus* (1,8%), y *Vibrio metschnikovii* (1,8%). En tres muestras clínicas de heces (5,45%) se detectó la presencia de *Vibrio* no *cholerae* por métodos moleculares. Al no recuperarse en cultivo no pudo determinarse la especie.

Se identificó un único caso de cólera por *Vibrio cholerae* O1 serotipo Ogawa en una mujer con antecedente de viaje reciente a Egipto. La cepa mostró un perfil multirresistente y el análisis filogenético evidenció su relación con cepas circulantes en el sur de África, constituyendo la primera notificación al norte del continente. Se realizó el análisis de genomas completos de todos los aislados de *V. cholerae* no O1 no O139, identificándose múltiples factores de virulencia, incluidas citotoxinas y hemolisinas.

Limitaciones

El envío de muestras al programa de vigilancia se realiza de manera voluntaria por lo que la representatividad geográfica y poblacional no es homogénea para las distintas enfermedades.

CONCLUSIONES

- Las enfermedades con mayor y menor representatividad geográfica y poblacional fueron la salmonelosis y la campilobacteriosis, respectivamente. Debido a la elevada incidencia de la campilobacteriosis, es necesario un refuerzo económico para alcanzar una representatividad adecuada en el programa.
- La representatividad del programa de *E. coli* productor de toxina Shiga (STEC) es menor que en series anteriores, consecuencia de la mejora diagnóstica en los hospitales clínicos tras la implantación de los paneles sindrómicos. Se anima a las comunidades autónomas a mantener su participación para garantizar la adecuada caracterización de los aislados.
- En la salmonelosis, STEC y shigelosis, la vigilancia de laboratorio ha permitido un seguimiento continuo de la evolución de serotipos, mecanismos de resistencia y clones circulantes, contribuyendo a la detección precoz de alertas y a una mayor eficacia en las medidas de control.
- La resistencia a antimicrobianos supone un desafío de salud pública en algunos serotipos de *S. enterica*, *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. por lo que se recomienda su continua monitorización.
- Dado que las vibriosis presentan el mayor porcentaje de hospitalización entre las enfermedades incluidas en el programa, y considerando el aumento reciente de aislamientos de *V. cholerae* no toxigénico asociado al cambio climático, se insta a las CC.AA. a mantener su participación en esta vigilancia.
- La incorporación de la secuenciación de genomas completos se ha consolidado como una herramienta esencial para la detección e investigación de brotes o acúmulos de casos. Como línea de mejora, sería deseable disponer de una herramienta compartida entre administraciones que facilitara la comparación de genomas obtenidos en animales, alimentos y humanos.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Echevarria Mayo J. E.; Oteo Iglesias J.; Jado Garcia I. (editores). Programas de Vigilancia Microbiológica Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022 Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología; 2023.
2. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), (2025). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2022–2023. *EFSA Journal*, 23(3), e9237. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9237>.
3. Veneti L, Lange H, Brandal L, Danis K, Vold L (2019). Mapping of control measures to prevent secondary transmission of STEC infections in Europe during 2016 and revision of the national guidelines in Norway. *Epidemiology and Infection* 147, e267, 1–10.
4. https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/shigella/docs/20241220_ERR_Shigelosis.pdf
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and European Food Safety Authority (EFSA). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2022–2023. Stockholm, Parma: ECDC, EFSA; 2024. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9237>.

Legionelosis

Informe elaborado por J.M. González-Rubio, F. González-Camacho, L. del Estal, A. Cascajero y C. Crisóstomo.

Unidad de *Legionella*. Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Transmitidas por Agua y Alimentos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La legionelosis es una enfermedad provocada por diversas especies del género *Legionella*, siendo *Legionella pneumophila* (*Lpne*) la principal responsable de la mayoría de los casos diagnosticados. Esta patología puede manifestarse con neumonía grave, pudiendo llegar incluso a un desenlace fatal. Desde 1996, esta enfermedad es de notificación obligatoria en España. En este marco, resulta fundamental disponer de los resultados microbiológicos de los aislamientos, tanto de origen clínico como de los procedentes del medio ambiente, vinculados con casos o brotes o de instalaciones que, por su naturaleza, están sujetas a vigilancia para la prevención de la enfermedad.

En este apartado se presentan los resultados correspondientes a los años 2023 y 2024 de acuerdo con los objetivos y la metodología de los Programas de Vigilancia de la legionelosis en el CNM publicados con anterioridad (1, 2).

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

En este documento se analizan los resultados obtenidos de las 1.367 muestras recibidas durante los años 2023 y 2024 para su caracterización (Tabla 1). Se analizaron en el laboratorio 192 muestras clínicas de origen humano (esputo, lavado bronco alveolar, aspirado traqueal, líquido pleural, etc.), 121 cepas bacterianas aisladas de pacientes y 1.054 cepas aisladas de fuentes ambientales.

Tabla 1. Muestras recibidas a través del Programa de Vigilancia de la Legionelosis en los años 2023-2024 desglosado por años y tipo de muestra.

MUESTRAS DE ORIGEN HUMANO	2023	2024	Total
Muestras clínicas	92	100	192
Aislados recibidos	67	54	121
Total	159	154	313
MUESTRAS DE ORIGEN AMBIENTAL			
Aislados ambientales	551	503	1054
Total	710	657	1367

Análisis de muestras de origen humano

En 2023-2024 se recibieron 192 muestras clínicas de las que se cultivaron el 98 %, obteniendo aislados de *Legionella* en un 38 % de los cultivos. En las muestras con cultivo negativo (n= 117), se realizó una extracción de DNA y posterior análisis de su perfil alélico mediante genotipado (*Sequence-Based Typing-SBT*) (3), obteniendo resultado interpretable en un 24,8 % de los casos (Tabla 2). Del total de cepas humanas recibidas, se obtuvo información genotípica en el 97 % de los casos.

Tabla 2. Muestras de origen humano recibidas a través del Programa de Vigilancia de la Legionelosis para los años 2023-2024 desglosado por años y tipo de muestra.

MUESTRAS DE ORIGEN HUMANO	2023	2024	Total
Muestras clínicas	92	100	192
Cultivos realizados	90	98	188
Cultivo positivo	35	36	71
Nested-PCR SBT interpretable	14	15	29
Cepas humanas	67	54	121

El 99 % de los aislados de origen humano (n = 188) se identificaron como *Lpne*, y de ellos, el 90,4 % se correspondieron con el serogrupo 1 (SG1). Estos datos coinciden con los descritos previamente donde se indica que *Lpne* SG1 es el principal causante de enfermedad del legionario.

El 5,8 % de los aislados se caracterizaron como SG2-15 y se repartieron en proporciones minoritarias entre SG2, SG3, SG5, SG6, SG8 y SG10.

Un porcentaje minoritario (1 %) de los aislados se caracterizaron como otras especies de *Legionella* diferentes a *L. pneumophila* por la secuenciación del gen *mip* (4) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de aislados de origen humano por especies y serogrupos.

Especie y serogrupo (SG)	Nº muestras 2023	Nº muestras 2024	%
<i>L. pneumophila</i>	98	89	98,94
SG1	88	82	90,43
SGs 2-15:	7	4	5,85
SG2	1	0	0,53
SG3	1	0	0,53
SG5	1	1	1,65
SG6	2	1	1,60
SG8	1	1	1,06
SG10	1	1	1,06
No tipable	3	2	2,66
Otras especies:	1	1	1,06
<i>L. bonzemanae</i>	0	1	0,53
<i>L. longbeachae</i>	1	2	0,53

El análisis de tipificación por inmunofluorescencia mediante el empleo de anticuerpos monoclonales correspondientes al panel de Dresde (5) para *Lpne* SG1 mostró que la mayoría de los aislados (78,24 %) fueron MAb 3/1 positivos lo que se relaciona con el grupo Pontiac (Tabla 4). Estos datos coinciden con los resultados previamente publicados en los que se muestra que *Lpne* SG1 grupo Pontiac es el grupo más frecuente en los casos clínicos.

Tabla 4. Asignación de grupos y subgrupos de *Lpne* SG1 mediante tipificación con anticuerpos monoclonales.

Subgrupo de <i>L. pneumophila</i> SG1	Nº muestras 2023	Nº muestras 2024	%
MAb 3/1 (+)			78,24
Subgrupo no determinado	34	34	40
Knoxville	23	20	25,29
Philadelphia	4	1	2,94
Benidorm	8	3	6,47
Allentown/France	2	4	3,53
MAb 3/1 (-)			21,76
Olda			
OLDA	3	1	2,35
Camperdown	0	2	1,18
Olda/Bellingham	14	14	16,47
Bellingham	0	3	1,76

El análisis SBT mostró que el ST más frecuente en cepas de origen humano fue el ST1 con un 17,2 % (n= 32) del total de casos, seguido de los ST20, ST23, ST42 y ST37 (9,1 %; 8,6 %; 7,5 % y 4,3 %, respectivamente) (Tabla 5), mostrando la misma tendencia que se describió para los períodos anteriores donde los ST más frecuentes fueron el ST1, ST23 y ST42. Sin embargo, estos análisis reflejan que más de la mitad de las muestras genotipadas se distribuyeron entre STs infrecuentes con un número bajo de casos y presentes en un único año de los estudiados. Estos datos indican que existe una gran diversidad genética con 68 STs diferentes.

Tabla 5. Secuenciotipos obtenidos para *L. pneumophila*.

Secuenciotipo (ST) de <i>L. pneumophila</i>	Nº muestras 2023	Nº muestras 2024	%
ST1	15	17	17,2
ST20	9	8	9,14
ST23	7	9	8,60
ST42	4	10	7,53
ST37	4	4	4,3
STs nuevos	1	9	5,38
STs incompletos	0	2	1,08
Otros STs (n=62)	48	37	46,77
Total	88	96	

Análisis de muestras de origen ambiental

Por otro lado, durante estos dos años de estudio se recibieron en el laboratorio 1.054 aislados de *Legionella* de origen ambiental. El 84 % de estos aislados se identificaron como *Lpne* siendo el SG1 el más frecuente (77,2 %), seguido del SG8, SG6 y SG3 con semejante representación (24,4 %, 20,9 % y 16,4 % respectivamente) y SG10 con una menor representación (13,4 %) (Tabla 6).

Un 14,9 % de las muestras de origen ambiental se identificaron como otras especies diferentes a *Lpne*, siendo *Legionella anisa* la más frecuente con un 51,6 % de los casos, seguido de la especie *Legionella rubrilucens* con un 11,46 %.

Se observa por tanto una gran diversidad en los aislados ambientales, tanto a nivel de serogrupos como de especies diferentes a *Lpne* aunque la mayoría están presentes con una baja frecuencia.

Tabla 6. Distribución de los aislados de origen ambiental de *Legionella* en serogrupos y especies.

MUESTRAS DE ORIGEN AMBIENTAL	2023	2024	Total
Nº muestras	552	503	1055
Especie y serogrupo (SG)			%
<i>L. pneumophila</i>	462	423	83,97
<i>L. pneumophila</i> no tipable	1	1	0,19
SG1	371	312	77,18
SGs 2-15	91	110	22,71
SG2	1	0	0,5
SG3	17	16	16,42
SG4	8	4	5,97
SG5	11	5	7,96
SG6	12	30	20,90
SG8	20	29	24,38
SG9	2	1	1,49
SG10	15	12	13,43
SG13	1	1	1,00
SG14	1	3	1,99
No tipable	3	9	5,97
Otras especies de <i>Legionella</i>	81	76	14,90
<i>L. anisa</i>	43	38	51,59
<i>L. dumofii</i>	5	3	5,1
<i>L. erythra</i>	1	4	3,18
<i>L. londiniensis</i>	5	2	4,46
<i>L. maceachernii</i>	4	2	4,46
<i>L. nautarum</i>	1	2	1,91
<i>L. navarrensis</i> *	0	1	0,64
<i>L. oakridgensis</i>	0	1	0,64
<i>L. quateirensis</i>	1	0	0,64
<i>L. quinlivanii</i>	2	0	1,27
<i>L. rubrilucens</i>	6	12	11,46
<i>L. santicrucis</i>	1	0	0,64
<i>L. taurinensis</i>	8	2	6,37
Sin identificar	1	5	3,82
Sin determinar	8	3	1,04

*Descrita en el laboratorio de *Legionella*. González-Rubio, JM *et al.*, Int. J. Syst. Evol. Microbiol. En revisión.

Los aislados de *Lpne* se tipificaron mediante anticuerpos monoclonales (Tabla 6). En los aislados de origen ambiental son más frecuentes los resultados negativos a MAb 3/1 (57,5 %) (Grupos Olda o Bellingham), al contrario de lo que se describe en muestras de origen humano donde el principal grupo es el Pontiac. Estos datos muestran la concordancia con años previos donde se observa la mayor frecuencia de aislados pertenecientes al grupo Olda en muestras ambientales (6).

Tabla 7. Tipificación de grupos y subgrupos del SG1 y genotipificación de *Lpne* para muestras ambientales.

Subgrupo de <i>L. pneumophila</i> SG1	Nº muestras 2023	Nº muestras 2024	%
MAb 3/1 (+)			41,29
Subgrupo no determinado	117	123	35,14
Knoxville	11	19	4,39
Philadelphia	1	1	0,29
Benidorm	2	2	0,59
France/Allentown	4	2	0,88
MAb 3/1 (-)			57,54
Olda			
OLDA	23	6	4,25
Oxford	2	2	0,59
Camperdown	0	8	1,17
Olda/Bellingham	199	140	49,63
Bellingham	5	8	1,90
No tipables / No determinado	7	1	1,17

Un 14 % del total de las muestras ambientales (relacionadas con casos y brotes) de *Lpne* fueron genotipadas (n = 125 aislados). Los resultados muestran que el ST que aparece con mayor frecuencia es el ST1 con un 36 % de los casos (n = 45) seguido del ST20 (15,20 %, n = 19).

Tabla 8. Secuenciotipo de cepas ambientales relacionadas con estudio de brotes.

Secuenciotipo de <i>L. pneumophila</i>	Nº muestras 2023	Nº muestras 2024	%
ST1	14	31	36
ST20	12	7	15,2
ST42	2	7	7,20
ST212	0	7	5,60
Otros	25	20	36

CONCLUSIONES

L. pneumophila SG1 continúa siendo el principal agente etiológico de la legionelosis en España, con un claro predominio en los casos clínicos, especialmente dentro del grupo Pontiac (MAb 3/1 positivo). Esta tendencia se mantiene de forma consistente desde 2012 hasta 2024, lo que confirma la relevancia de este serogrupo como el responsable mayoritario de la enfermedad del legionario.

El ST1 sigue siendo el más frecuente en aislados tanto clínicos como ambientales, seguido por ST23, ST42 y ST20. Sin embargo, más de la mitad de los aislados corresponden a STs minoritarios, lo que refleja una elevada diversidad genética en las cepas circulantes y sugiere que la susceptibilidad individual de los pacientes desempeña un papel importante en el desarrollo de la infección.

En los aislados ambientales se observa una notable diversidad en serogrupos y especies. Mientras que en los aislados clínicos predominan las cepas grupo Pontiac, en el medio ambiente son más frecuentes los grupos Olda/Bellingham, lo que pone de manifiesto una clara discrepancia entre las cepas presentes en el entorno y las que ocasionan enfermedad en humanos.

Los resultados de ambos periodos refuerzan la necesidad de seguir fomentando la obtención de aislados clínicos, ya que su caracterización completa resulta esencial para el estudio epidemiológico, la comparación con cepas ambientales y el control efectivo de brotes de legionelosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellido B y Pelaz C: Programa de Legionelosis. En Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología. Echevarría Mayo JE y Oteo Iglesias J (Editores). Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, 2021.
2. González-Camacho F y Cascajero A. Programa de Legionelosis. En Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología Echevarría Mayo JE, Oteo Iglesias J y Jado García I (Editores). Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, 2023; Volumen 2: 2021-2022.
3. Gaia V, Fry NK, Afshar B, Lück PC, Meugnier H, Etienne J, et al. Consensus sequence-based scheme for epidemiological typing of clinical and environmental isolates of *Legionella pneumophila*. J Clin Microbiol. Mayo 2005;43(5):2047-52.
4. Ratcliff RM, Lanser JA, Manning PA, Heuzenroeder MW. Sequence-Based Classification Scheme for the Genus *Legionella* Targeting the *mip* Gene. J Clin Microbiol. Junio 1998;36(6):1560-7.
5. Helbig JH, Bernander S, Castellani Pastoris M, Etienne J, Gaia V, Lauwers S, et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: Distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2002; 21(10): 710–716.
6. González-Rubio JM, Cascajero A, Baladrón B, González-Camacho F. Characterisation of *Legionella* Clinical Isolates in Spain from 2012 to 2022. Microorganisms. Junio 2024; 21;12(7):1253.

Especies toxigénicas del género *Corynebacterium*

Informe elaborado por L. Herrera-León* y S. Herrera-León. Centro Nacional de Microbiología.

*CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP.

INTRODUCCIÓN

La difteria es una enfermedad potencialmente letal que está causada por cepas toxigénicas del patógeno humano *Corynebacterium diphtheriae* y con menos frecuencia por cepas toxigénicas de los patógenos zoonóticos *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Recientemente se han identificados dos especies nuevas: *Corynebacterium belfantii* (se corresponde con la biovariedad Belfanti de la especie *C. diphtheriae*) y *Corynebacterium rouxii*. El principal factor patógeno del género *Corynebacterium* es su capacidad de producir una exotoxina causante de las manifestaciones locales y de los efectos tóxicos sistémicos (1).

En España, la difteria es una enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) muy poco frecuente gracias a la elevada cobertura de vacunación (1).

El objetivo final de la vigilancia de la difteria es detectar, investigar, caracterizar y controlar todos los casos aislados y los brotes de difteria así como identificar agrupaciones de individuos susceptibles frente a esta enfermedad. Desde el CNM se ofrece la posibilidad, a los laboratorios del Sistema Nacional de Salud, de realizar el estudio de toxigenicidad de los aislados pertenecientes a las especies potencialmente toxigénicas, ya que en los protocolos de vigilancia de la RENAVE se define como caso confirmado aquel que satisface los criterios clínicos y de laboratorio siendo los criterios de laboratorio el “aislamiento en una muestra clínica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* productores de toxina”.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA

A pesar de ser una enfermedad infrecuente es necesario mantener la vigilancia para la detección temprana de posibles casos o brotes, así como incrementar el conocimiento científico de estas infecciones en relación con factores de riesgo, emergencia y dispersión de nuevos clusters, mecanismos de resistencia y factores de virulencia.

El estudio de expresión de la toxina requiere una metodología difícil de implementar en los laboratorios por la dificultad de adquisición de los reactivos necesarios para llevarla a cabo. Atendiendo a los resultados del último control externo realizado por el ECDC, en el año 2017 se publicó un informe en el que se alertaba de la escasa capacidad diagnóstica para este tipo de aislados y la importancia de mantener los laboratorios de referencia para estos ensayos (2).

Por todo ello, los objetivos de este programa son:

- Proporcionar al Sistema de Vigilancia datos de laboratorio para elaborar los diferentes indicadores epidemiológicos.
- Proporcionar a los hospitales y laboratorios de salud pública la caracterización microbiológica de casos individuales especialmente en la realización del test Elek para el estudio de toxigenicidad.
- Dar respuesta a la Red de Vigilancia de Difteria del ECDC.

DISEÑO DEL PROGRAMA

Sujetos de estudio: paciente con sospecha de difteria respiratoria, cutánea o de otras localizaciones (lesión en conjuntiva o mucosas).

Participantes: abierto a los hospitales y laboratorios de salud pública. En el estudio de casos y contactos, se analizarán también las cepas procedentes de otros orígenes, sospechosos de ser la fuente de infección (por ejemplo, muestras de animales o alimentos involucrados). La información proporcionada en el cuestionario de envío debe ser cumplimentada de forma completa y veraz.

Muestras, condiciones de envío y análisis de laboratorio: recogida de una muestra clínica en cuanto se sospeche difteria, incluso en los casos en los que ya se haya iniciado el tratamiento antibiótico, aunque preferiblemente se deben recoger antes.

Idealmente, las muestras deben recolectarse al inicio de los síntomas y antes de administrar terapia antimicrobiana o antitoxina. Todas las muestras deben transportarse al laboratorio inmediatamente después de la recolección, o mantenerse a una temperatura de 4-8 °C si se espera un retraso en el transporte. Se deben recolectar dos hisopos con aplicadores de Dacron o flocados de cada caso sospechoso y colocarlos en un medio de transporte semisólido rutinario inmediatamente después de la recolección para enviarlos al laboratorio. Las muestras recolectadas pueden utilizarse tanto para el cultivo como para pruebas moleculares dirigidas a la detección e identificación de las especies potencialmente toxigénicas y su gen *tox*. Para el estudio de los casos en el laboratorio, se recogerán muestras de exudado faríngeo y nasal, muestras de las membranas si las hubiere y de las lesiones si se sospecha difteria cutánea; se recogerán siempre dos hisopos de cada muestra (3).

Mediante una PCR a tiempo real se lleva a cabo de manera simultánea la identificación a nivel de especie y la presencia del gen *tox*. Para confirmar la expresión del gen *tox* y la capacidad toxigénica en las cepas identificadas como *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*, se realiza el método de referencia Elek, ya que existen cepas portadoras del gen incapaces de expresar la toxina.

La tipificación molecular se realiza mediante secuenciación del genoma completo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Muestras recibidas

El diagnóstico de la difteria lleva en servicio en el CNM desde el año 2007. En este informe se incluye el análisis de los resultados obtenidos en el periodo 2023-2024. En el periodo se han recibido en el Laboratorio de Difteria del CNM 170 muestras clínicas o aislados para su identificación, confirmación, estudio de toxigenicidad y/o caracterización molecular. Los aislados procedieron de muestras respiratorias (frotis nasofaríngeo, aspirados, esputos, biopsia nasal y faríngea), muestras cutáneas, exudado óticos y/o abscesos de pacientes con sospecha clínica de difteria, de estudios de contactos o de pacientes sin criterio clínico de difteria.

Identificación de especies potencialmente toxigénicas

De las 170 muestras clínicas o aislados recibidos, en 37 (21,8%) se identificó *C. diphtheriae* (18 en 2023 y 9 en 2024) y en uno *C. ulcerans*. Estos casos procedían de 11 CC.AA.: Andalucía (2), Canarias (14), Cantabria (2), Castilla La Mancha (2), Castilla y León (2), Cataluña (1), Galicia (5), Madrid (3), Murcia (1), País Vasco (1) y Comunidad Valenciana (5).

Estudio de toxigenicidad y características de los aislados toxigénicos

Sobre los 36 aislados de *C. diphtheriae* totales (uno se correspondía al exudado nasofaríngeo de un paciente con un aislamiento cutáneo), el estudio de toxigenicidad (PCR + Elek) identificó 33 como no-toxigénicos y 2 como toxigénicos. Uno de los aislados no-toxigénicos tenía el gen de la toxina, pero no la expresaba. El aislado identificado como *C. ulcerans* fue toxigénico. El rango de edad de los pacientes con cepas toxigénicas varió de 8 a 79 años y 2 de los 3 eran hombres.

En la tabla 1 se detallan las características de los casos toxigénicos estudiados en el Laboratorio de Difteria.

Tabla 1. Características de los aislados toxigénicos notificados a la RENAVE.

Especie	Año	CCAA	Edad	Sexo	Muestra	País	Biovariedad	ST
<i>C. diphtheriae</i>	2023	Valencia	55	Hombre	Cutánea	Costa de Marfil	Mitis	941
<i>C. ulcerans</i>	2023	Galicia	79	Mujer	Cutánea	España	NA	325
<i>C. diphtheriae</i>	2024	Canarias	8	Hombre	Cutánea/ Nasofaríngea	Senegal	Mitis	377

NA: no aplica

En cuanto al país de origen, los dos casos toxigénicos identificado como *C. diphtheriae* procedían de África (Costa de Marfil y Senegal) mientras que el caso de *C. ulcerans* fue autóctono.

Tipificación molecular

La tipificación mediante secuenciación del genoma completo mostró tres secuenciotipos (STs) diferentes (Tabla 1). Todos los ST identificados habían sido descritos con anterioridad. El ST377 fue uno de los secuenciotipos identificados en el brote simultáneo que ocurrió en varios países europeos en personas migrantes (4). En España, este ST fue descrito por primera vez en un caso de difteria respiratoria con desenlace fatal en 2015 y desde entonces se ha identificado en varias ocasiones. El ST377 ha mostrado subgrupos con perfiles de resistencia preocupantes, incluyendo resistencias a antibióticos de primera línea (betalactámicos o macrólidos). En el caso de 2024 no se identificaron resistencias a estos fármacos. El ST325 ha sido ampliamente descrito tanto en aislamientos humanos como en aislamientos procedentes de mascotas (gatos y perros). No existe información relevante del ST941 (5). El análisis mediante cgMLST de los datos generados mediante secuenciación masiva de todos los aislados identificados como *C. diphtheriae* (Figura 1) y *C. ulcerans* (Figura 2) toxigénicos del período 2014-2024 no mostró agrupamientos genómicos compatibles con vínculo epidemiológico entre los casos (el aislamiento 2024015 y 2024009 procedían de un exudado cutáneo y un exudado nasofaríngeo del mismo paciente).

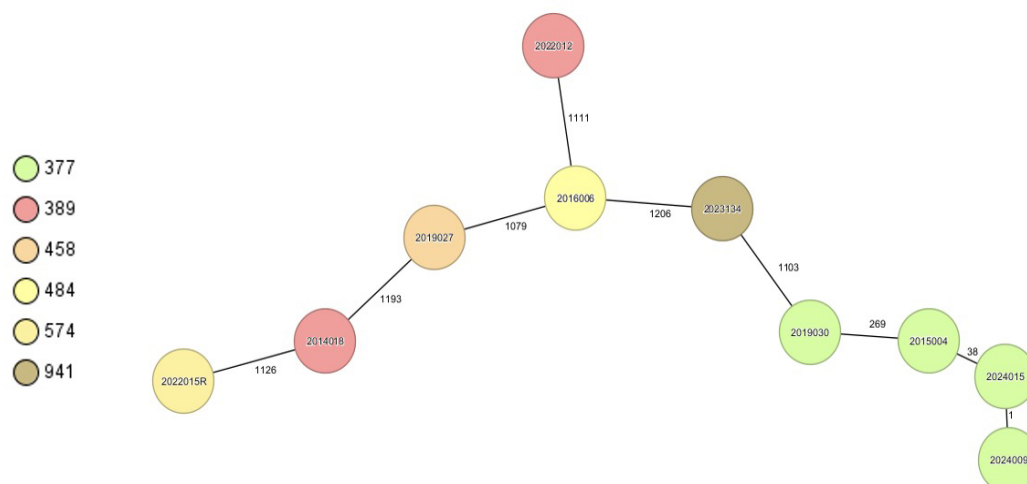


Figura 1. Árbol MST (*Minimum Spanning Tree*) generado con Ridom SeqSphere+. Esquema basado en 1363 loci, sin valores ausentes, en escala logarítmica. La distancia se calculó a partir de los loci del esquema cgMLST de *C. diphtheriae* (1431 dianas) tomando como referencia la cepa NCTC 13129 (1363). Los nodos se encuentran coloreados en base al secuenciotipo.

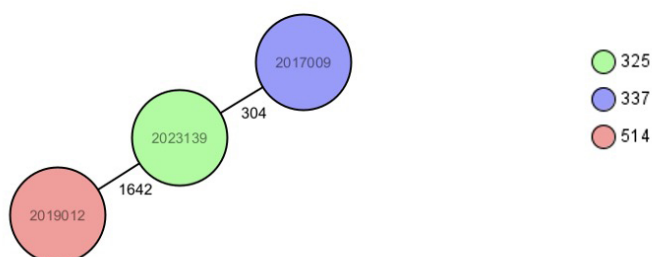


Figura 2. Árbol MST (*Minimum Spanning Tree*) generado con Ridom SeqSphere+. Basado en 1780 loci, sin valores ausentes, en escala logarítmica. La distancia se calculó a partir de los loci del esquema cgMLST de *C. ulcerans* (1837 dianas) tomando como referencia la cepa 809 (1780). Los nodos se encuentran coloreados en base al secuenciotipo.

CONCLUSIONES

- La frecuencia de aislamiento de especies toxigénicas en nuestro país es baja. Muchos de estos aislamientos son casuales sin que haya una sospecha clínica de difteria.
- Existe un predominio de casos importados en el caso de *C. diphtheriae*.
- La tipificación molecular no muestra agrupamientos compatibles con transmisión directa entre casos, evidenciando que no existen cadenas de transmisión sostenidas en nuestro país. Sin embargo, la información disponible es limitada debido al bajo número de muestras recibidas y caracterizadas. Por el momento resulta difícil estimar cual es la transmisión real de las cepas de *Corynebacterium* potencialmente toxigénicas en nuestro país.
- Se han identificado STs previamente asociados a brotes por lo que resulta recomendable mantener una vigilancia basada en la secuenciación del genoma completo coordinada por el ECDC dada las características de los casos.
- Es necesario mantener la capacidad diagnóstica y aumentar la sospecha clínica ante heridas de tórpida evolución.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Gap analysis on securing diphtheria diagnostic capacity and diphtheria antitoxin availability in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017.
3. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. *Corynebacterium diphtheriae* Outbreak in Migrant Populations in Europe. N Engl J Med. 2025 Jun 19;392(23):2334-2345. doi: 10.1056/NEJMoa2311981. Epub 2025 Jun 4. PMID: 40466062.
5. BIGSdb-Pasteur web platform

Resistencias en el complejo tuberculoso

Informe elaborado por L. Herrera-León, E. Abascal, P. Saiz, M. Herrero-Rodríguez, R. Ramiro, y M.J. Casas.

Unidad de Micobacterias. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). Puede afectar a cualquier órgano, siendo la forma pulmonar la más frecuente. Fue declarada emergencia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la 44 Asamblea Mundial de la Salud (1). En España, la TB es una enfermedad de declaración obligatoria. Las autoridades de salud pública de las Comunidades Autónomas (CCAA) notifican de forma individualizada los casos sospechosos, probables y confirmados al Centro Nacional de Epidemiología (CNE), a través de la RENAVE y envían la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso con una periodicidad semanal (2). Adicionalmente, una vez al año, se completa la información de las variables contenidas en la encuesta epidemiológica. Ante la detección de un caso bacilífero multirresistente que requiera medidas especiales de seguimiento, la detección de un brote o si el patrón de difusión de la enfermedad requiere medidas de coordinación, el Servicio de Vigilancia de la CA lo comunica al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias (CCAES) y al CNE. El CCAES valora junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si es necesario, se notifica al portal de vigilancia europeo EPIPULSE y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (3).

La TB-MDR¹ y XDR² representa una de las mayores amenazas para los planes de prevención y control de la TB. El sistema de vigilancia basado en la realización rutinaria de pruebas de susceptibilidad a todos los pacientes con diagnóstico de TB es la mejor manera de alcanzar un sistema de vigilancia *sistemático y continuo*, tal y como recomienda la OMS. De esta forma se suministra información sobre las características de la farmacoresistencia en los diferentes grupos de pacientes y por consiguiente se reconocen con exactitud las tendencias en el transcurso del tiempo, así como la evolución de la incidencia. Además, permite identificar grupos de alto riesgo y ámbitos donde se produce la transmisión e identificar brotes. Los laboratorios de microbiología desempeñan un papel clave suministrando resultados que constituyen una fuente de información de excelente sensibilidad y valor predictivo positivo, imprescindible para cumplir eficazmente los objetivos de un sistema de vigilancia.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA

La aparición de la resistencia a los fármacos antituberculosos, y en particular la TB-MDR/XDR, se ha convertido en un problema de salud pública y en un obstáculo al control eficaz de la TB en el mundo. La encuesta epidemiológica recogida en el protocolo de la RENAVE recoge los resultados de las pruebas de

1 TB-MDR: Tuberculosis multirresistente: resistente al menos a rifampicina e isoniazida

2 TB-XDR: Tuberculosis extremadamente resistente: MDR más resistencia a fluoroquinolona y, al menos, a uno de los restantes fármacos del grupo A (levofloxacin/moxifloxacin, bedaquilina y linezolid).

sensibilidad, datos requeridos anualmente por el ECDC y la OMS para monitorizar y analizar la situación de la TB a nivel europeo y mundial. Por otro lado, la introducción de nuevas pautas terapéuticas con la utilización de nuevos fármacos hace que sea imprescindible vigilar la aparición de resistencias que pudieran afectar a los fármacos que se utilizan en el tratamiento de estas formas resistentes.

Por todo ello, los objetivos del programa son:

- Apoyar al Sistema Nacional de Salud realizando las técnicas fenotípicas y moleculares necesarias para la caracterización de las cepas resistentes.
- Identificación a nivel de especie los aislados MTBC.
- Detección temprana de brotes y clones emergentes, diferenciación entre recaídas/reinfecciones o descartar posibles contaminaciones cruzadas.
- Proporcionar al Sistema de Vigilancia datos de laboratorio con los que poder elaborar los diferentes indicadores epidemiológicos descritos en el Plan de Control y Prevención de la TB.

DISEÑO DEL PROGRAMA

Sujetos de estudio: pacientes con infección tuberculosa sometidos a tratamiento antituberculoso.

Participantes: abierto a los laboratorios de microbiología de la red de hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud y los laboratorios de Salud Pública de las Comunidades Autónomas.

Muestras, condiciones de envío y análisis de laboratorio: se reciben aislados previamente caracterizados como *Mycobacterium tuberculosis* complex. Las condiciones de envío deben cumplir con las medidas de bioseguridad y no es necesario el envío refrigerado.

El estudio fenotípico de sensibilidad se realiza mediante el método de las proporciones en Lowenstein-Jensen para el estudio de la sensibilidad frente a isoniacida, rifampicina, estreptomina, etambutol, y etionamida y, el sistema BACTEC 960 (sistema de lectura automática utilizando medio líquido MGIT) para la pirazinamida, amikacina, moxifloxacino, levofloxacino, linezolid, clofazimina, bedaquilina, delamanida y pretomanid siguiendo las indicaciones de la OMS (4). El estudio molecular de las mutaciones asociadas a resistencia (5) se realiza mediante diversas técnicas dirigidas a la detección de mutaciones puntuales mientras que para los estudios de tipificación molecular y la detección de mutaciones a los nuevos fármacos se emplea la secuenciación del genoma completo (WGS).

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

Durante el periodo 2023-2024 se estudiaron 1.348 aislados únicos pertenecientes al complejo tuberculoso. En aquellos casos en el que un mismo paciente tuviera más de un aislamiento positivo, únicamente se ha considerado aquel con fecha de toma más temprana.

Se han recibido aislados de 75 hospitales diferentes de 13 CCAA y Ceuta. El 42,4% proceden de la Comunidad de Madrid, seguido por Castilla y León (16,5%), Comunidad Valenciana (9,4%), Castilla la Mancha (8,0%), Navarra (5,0%), Canarias (4,5), País Vasco (3,6%), y Andalucía (3,0). El resto de CCAA tiene una representación menor al 1% sin que se hayan recibido aislados de Asturias, Cataluña, Galicia, Murcia o Melilla. Un total de 22 aislados (1,6%) procedían de centros privados con laboratorios centralizados por lo

que se desconoce la CCAA de origen. En la tabla 1 se muestra el número de aislados recibidos con respecto al total de casos declarados a la RENAVE.

Tabla 1. Aislados enviados al CNM en relación con el número de casos notificados por cada Comunidad Autónoma a la RENAVE (datos del Centro Nacional de Epidemiología).

RENAVE/CNM	2023	2023 (%)	2024	2024 (%)	Total	Total (%)
ANDALUCIA	623/22	3,5	647/19	2,9	1270/41	3,2
ARAGON	100/3	3,0	130/3	2,3	230/6	2,6
ASTURIAS	80/0	0	82/0	0	162/0	0
ISLAS BALEARES	103/4	3,9	106/3	2,8	209/7	3,3
CANARIAS	159/28	17,6	170/33	19,4	329/61	18,5
CANTABRIA	159/10	0,6	170/5	2,9	329/15	4,6
CASTILLA LA MANCHA	150/63	42,0	116/45	38,8	266/108	40,6
CASTILLA Y LEON	164/115	70,1	171/107	62,6	335/222	66,7
CATALUÑA	1.023/0	0	1.222/0	0	2.245/0	0
VALENCIA	244/39	16,0	247/88	35,6	491/127	25,9
EXTREMADURA	63/5	7,9	89/11	12,4	152/16	10,5
GALICIA	316/0	0	323/0	0	639/0	0
MADRID	582/280	48,1	634/291	45,9	1216/571	47,0
MURCIA	102/0	0	128/0	0	230/0	0
NAVARRA	39/31	79,5	35/36	100	74/67	90,5
PAIS VASCO	244/19	7,8	247/29	11,7	491/48	9,8
LA RIOJA	23/1	4,3	33/16	48,5	56/17	30,4
CEUTA	27/4	14,8	23/1	4,3	50/5	10
MELILLA	14/0	0	7/0	0	21/0	0
Total	4.205/646	15,4	4.623/702	15,2	8.828/1.348	15,3

Características de los casos

El mayor número de los casos se produjo en hombres (894 casos, 66,4% del total), con una razón hombre/mujer de 2,0. La media de edad fue de 50 años (RIC: 33-66) en hombres y 43 (RIC: 30-64) en mujeres. La distribución de casos por edad y sexo se muestra en la Figura 1. Durante el periodo 2023-2024 se estudiaron 49 aislados de menores de 15 años (10 menores de un año, 12 entre 1 y 4 años, 11 entre 5 y 9 años y 16 entre 10 y 14 años).

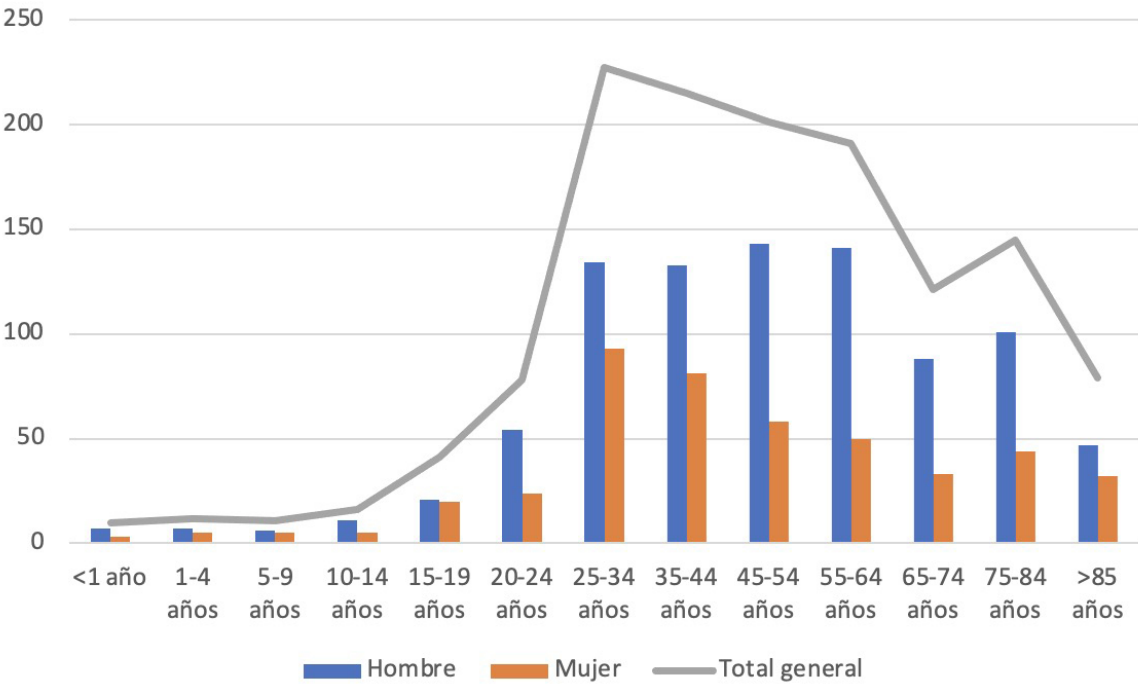


Figura 1. Número de casos por grupo de edad y sexo.

De los 1.348 aislados recibidos, el 79,1% procedían de muestras respiratorias, el 6,3% de muestras ganglionares y el 0,7% de muestras meníngeas. El resto de los aislados (14,0%) procedían de otras localizaciones.

El 94,5% de los casos eran nuevos (sin tratamiento previo antituberculoso), mientras que el 5,4% restante había recibido tratamiento con anterioridad.

De los 1.348 aislados estudiados se informó del país de origen en 1.028. El 31,5% (424) procedía de un país distinto de España. Las personas nacidas en Marruecos (80) y Perú (75 casos) representaron el grupo más numeroso. Se recogieron 41 nacionalidades diferentes. El porcentaje de los nacidos fuera de España fue de un 27,9% en 2023 frente a un 34,8% en el 2024.

En el 88,7% de los casos no se especifica ningún factor de riesgo asociado. En el 7,5% se indica inmunosupresión, en el 1,9% SIDA y en igual porcentaje, alcoholismo.

Características de los aislados

El 91,1% de los aislados fueron identificados como *M. tuberculosis*, el 3,5 como *M. bovis*, el 3,0% como *M. bovis*-BCG, el 1,9 como *M. africanum*, el 0,2% como *M. caprae*, y un aislado fue identificado como *M. pinnipedii*. La instilación con BCG se utiliza para conseguir la estimulación de la inmunidad celular, aunque puede provocar efectos adversos locales y, en un pequeño porcentaje de casos, reacciones sistémicas. El 85,4% de los aislados identificados como *M. bovis*-BCG procedían de orina, el 7,3% de biopsias de diversas procedencias y el otro 7,3% procedía de sangre completa. Tanto *M. bovis* como *M. caprae* están consideradas como zoonosis. En España, los casos de TB en humanos debido a estas dos especies representan una baja proporción de los

casos totales. De los 50 casos en los que se identificó una de estas dos especies, se conocía el país de origen en 35. De estos 20, (57,1%) fueron aislados de casos autóctonos mientras que los 15 restantes procedían de Marruecos (11), Bulgaria (1), Cuba (1), El Salvador (1) y Mali (1). Los casos de TB humana producidos por *M. africanum* están principalmente localizados en África Occidental donde causan hasta la mitad de los casos de TB pulmonar. De los 26 aislados identificados como *M. africanum*, se conoce el país de origen en 20. De estos veinte, 8 procedían de Senegal, 2 de Guinea Ecuatorial, 2 de Marruecos, uno de Gambia, uno de Mali, y uno de Nigeria. El resto de los casos procedían de España (3), Perú (1) y Rusia (1).

Estudio de sensibilidad

Se realizó el estudio de sensibilidad a 1.267 aislados. No se realizó el antibiograma de primera línea a aquellos aislados en los que se solicitaba estudios parciales (identificación, relación epidemiológica, estudio de recaída/reinfección, etc). El 83,6% fueron sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea. El estudio de sensibilidad a fármacos de los grupos A, B y/o C se realiza solo cuando se detecta alguna resistencia frente a fármacos de primera línea, o bajo petición del clínico por problemas de intolerancias, efectos adversos, etc. El porcentaje de TB-MDR, pre-XDR y XDR global fue de un 3,2% (41), 0,3% (4) y 0 respectivamente. De los 41 casos MDR, 30 no habían recibido tratamiento previo. Analizando la información disponible atendiendo al origen del caso, el 76% de los casos por MDRs, y el 100% de los casos pre-XDR, habían nacido fuera de España, identificándose 11 nacionalidades diferentes. Si comparamos los casos de TB-HR (resistencia solo a isoniácida), TB-RR (resistencia solo a rifampicina) y TB-MDR notificados en la RENAVE, vemos que el programa de vigilancia recoge el 33,5%, el 30% y el 63,5% de los casos, respectivamente. En el caso de los pre-XDR, la RENAVE únicamente recoge dos de los cuatro casos estudiados en nuestra Unidad. No se ha podido realizar la comparativa con los casos XDR ya que en la RENAVE no se recogen los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento antituberculosos y que entran en la definición de la categoría XDR.

Estudio de mutaciones

Con respecto a los fármacos de primera línea, se estudió la región determinante de resistencia del gen *rpoB* en 52 de los 54 aislados resistentes a **rifampicina**. El 100% presentaba alguna mutación siendo las mayoritarias la mutación *rpoB*_p.Ser450Leu (64,8%) y *rpoB*_p.Asp435Val (11,1%). De los 129 aislados con resistencia a **isoniácida**, se estudió el gen *katG* y la zona promotora del operon *inhA* en 122. En el 51,6% de ellos se detectó una mutación que provocaba el cambio de la Ser localizada en el codón 315 asociadas a un alto nivel de resistencia, mientras que el 35,2% presentaba alguna mutación en la zona promotora del operon *mabA-inhA* asociada a bajo nivel de resistencia. El 11,5% de los aislados presentaron mutaciones en las dos regiones estudiadas. Todos los aislados identificados como *M. bovis* o *M. bovis*-B.C.G tenían la mutación específica *pncA*_p.His57Asp que les confiere resistencia a **pirazinamida**. Once aislados identificados como *M. tuberculosis* tenían alguna mutación en el gen *pncA* sin que se observe una mutación predominante identificándose 11 mutaciones diferentes a lo largo de todo el gen. El 46,4% de los aislados resistentes a **etambutol** presentaban alguna substitución en el codón 306 o 406 en el gen *embB*.

Para los fármacos utilizados como segunda línea de tratamiento, se han analizado 8 aislados resistentes a **fluoroquinolonas**. Todos ellos excepto uno, presentaban alguna mutación en el gen *gyrA*.

Estudio de agrupaciones mediante cgMLST

Durante el periodo 2023-2024 se han secuenciado 1.049 aislados de todas las especies del complejo excepto la BCG. De estos, 672 aislados eran únicos mientras que los 377 restantes se encontraban localizados en 201 agrupamientos. De estos agrupamientos, 38 incluían aislados pansensibles o con resistencias que no afectaban ni a INH ni a RIF, 20 a aislados mono-INH, 4 aislados mono-RIF, 14 a MDR y 2 a pre-XDR. La mayoría de los agrupamientos estaban formados por aislados identificados como *M. tuberculosis*, 4 como *M. africanum*, 2 como *M. bovis*, y uno como *M. caprae*.

CONCLUSIONES

- La representatividad territorial del programa es desigual lo que limita la capacidad para obtener conclusiones nacionales.
- Se observa un incremento en los casos nacidos fuera de España, pasando del 27,9% en 2023, al 34,8% en 2024.
- Un alto porcentaje de aislados MDR (76%) y la totalidad de pre-XDR proceden de personas nacidas fuera de España, lo cual coincide con tendencias europeas de movilidad y transmisión.
- La secuenciación del genoma completo permitió identificar un gran número de agrupamientos. La vigilancia basada en la secuenciación, facilita la detección de brotes y posibles cadenas de transmisión.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Asamblea Mundial de la Salud, 44. (1991). 44a Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 6-16 de mayo de 1991: resoluciones y decisiones anexas. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/202551>
2. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf.
3. Reglamento Sanitario Internacional (2005). Tercera Edición. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/areas/sanidadExterior/controlHS/docs/RSI-2005_3_EDICION.pdf.
4. Web Annex C. Technical manual for culture-based drug susceptibility testing of anti-tuberculosis drugs used in the treatment of tuberculosis. In: WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2nd ed. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>

Gripe

Informe elaborado por I. Casas*, F. Pozo*, S. Vázquez-Morón*, M. Iglesias-Caballero, M. Molinero, S. Camarero, N. Reyes, S. Moreno, V. Montero

Unidad de Virus Respiratorios y Gripe, Centro Nacional de Gripe de OMS, Laboratorio de Referencia e Investigación en Virus Respiratorios. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. *CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP.

INTRODUCCIÓN

Tras la pandemia de SARS-CoV-2, los sistemas de vigilancia epidemiológica sufrieron una transformación profunda ya que las consecuencias derivadas de las medidas de salud pública requeridas para su control supusieron un cambio en el comportamiento estacional de los virus respiratorios. En 2020 se alteró el funcionamiento de la vigilancia de la gripe, obligando a replantear su estructura tanto en atención primaria como en hospitales.

El histórico modelo centrado en la “Vigilancia de la gripe en España”, que integraba diferentes sistemas (SVGE, ScVGE, EDOs, vigilancia hospitalaria de casos graves, brotes y mortalidad), se adaptó para la vigilancia conjunta de gripe y COVID-19, además de otros patógenos como el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) plasmada en la actual “Estrategia de Vigilancia Centinela de Infección Respiratoria Aguda” que engloba la Infección Respiratoria Aguda leve (IRAs) en Atención Primaria, y la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en hospitales y que define el nuevo Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), con carácter centinela. SiVIRA está basado históricamente en redes centinela, busca mantenerse en el tiempo y servir para vigilar otros virus respiratorios emergentes que puedan aparecer en el futuro. Esta estrategia empezó en la temporada 2021-22^{1,2} con idea de consolidarse definitivamente en sucesivas temporadas. La implementación de SiVIRA supone un reto para los sistemas asistenciales en atención primaria y hospitalarios de las CC.AA. Hoy en día las CC.AA. se han ido incorporando progresivamente a esta estrategia de vigilancia centinela de IRAs e IRAG, y actualmente se sigue avanzando en su consolidación. En Europa, la vigilancia de los virus respiratorios, incluida la gripe, se realiza durante todo el año iniciándose la semana 40 (principios de octubre) de un año hasta la semana 39 del año siguiente. Los datos incluidos en este capítulo corresponden a esos periodos de tiempo que abarcan las sucesivas temporadas epidemiológicas de circulación de los virus respiratorios.

La justificación, objetivos y actividades a realizar como Centro Nacional de Gripe de OMS (TOR) se incluyeron en versiones anteriores. A partir de 2021 los sujetos de estudio son: 1. Casos seleccionados con criterios de vigilancia centinela que presentan un cuadro de IRA y acuden a médicos centinela en atención primaria o ingresan en hospitales centinelas IRAG; 2. Casos en brotes epidémicos; 3. Casos de pacientes vulnerables con IRA/IRAG; 4. Casos hospitalizados positivos que requieran un estudio virológico.

Las técnicas virológicas utilizadas forman parte de la cartera de servicios en la Unidad de Virus Respiratorios y Gripe del CNM junto con la inclusión de la vigilancia genómica realizada mediante secuenciación NGS de genomas completos de Gripe A, B y C.

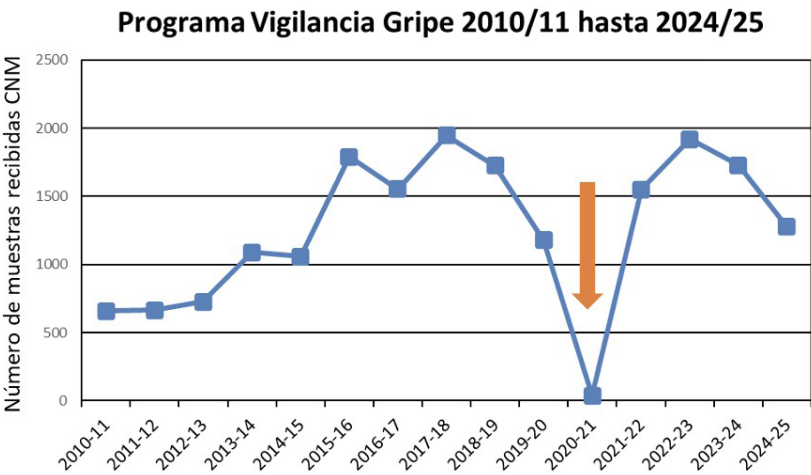
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El sistema ofrece información centinela de IRAs y de IRAG. Además, se recoge la información no centinela que procede de otras fuentes, hospitales no centinela, laboratorios, centros institucionales y ayuda al conocimiento de forma más completa de la circulación. La coordinación del sistema se lleva a cabo de manera conjunta entre CNE y el CNM. Está integrado en la European Influenza Surveillance Network (EISN-ECDC). Las actividades de vigilancia virológica se coordinan a través de la Red Europea de Laboratorios de Referencia para la Gripe Humana (ERLI-Net), una subred dentro del EISN. La información relacionada con el funcionamiento de SiVIRA y con los resultados de la vigilancia están disponibles en <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>.

La información histórica del sistema de vigilancia de gripe previo a 2020 está accesible en el siguiente enlace <https://cne.isciii.es/es/gripe-historico>. Se almacena en la página web del ISCIII que recoge los informes semanales y los documentos de inicio y cierre de temporada. En la temporada 2019-20, la disminución del número de muestras respiratorias estudiadas se debió a la instauración de medidas para evitar la propagación de SARS-CoV-2 que desplazaron la circulación de otros virus respiratorios de circulación epidémica. Este número de caracterizaciones aumentó en las siguientes temporadas y se estabilizó en 2023-24 y 2024-25 debido a la implementación cada vez más consolidada de la vigilancia de IRAs e IRAG (Tabla 1 y Figura 1). Desde la temporada 2023-24 y en la 2024-25 la vigilancia genómica de los virus gripales ha ido aumentando en los laboratorios RELECOV (<https://relecov.isciii.es/es/>) designados por los respectivos servicios de salud pública de las diferentes CCAAs para la vigilancia genómica de SARS-CoV-2. En el CNM se realiza una integración mediante un análisis genómico de todos los virus gripales secuenciados y depositados en la base de datos GISAID.

Tabla 1 y Figura 1: Muestras recibidas en el Programa de Vigilancia de la gripe desde el 1/09/2010 hasta 30/09/2025. Se destaca la distorsión asociada a la pandemia por SARS-CoV-2.

Programa de Vigilancia Gripe	
2010-11	659
2011-12	665
2012-13	727
2013-14	1088
2014-15	1059
2015-16	1791
2016-17	1555
2017-18	1948
2018-19	1725
2019-20	1177
2020-21	38
2021-22	1551
2022-23	1919
2023-24	1730
2024-25	1278



Vigilancia de la gripe tras la pandemia de COVID-19

La temporada 2020-21 (semana 40/2020 hasta 39/2021)³ fue la primera en la que se puso en marcha SiVIRA. En IRAs se notificaron 20.232 casos en atención primaria, con 4.814 muestras, de ellas 2.727 fueron positivas a SARS-CoV-2, 2 fueron positivas a gripe. En IRAG se notificaron 31.321 casos hospitalizados, con 6.497 muestras, de ellas 3.813 detecciones positivas de SARS-CoV-2 y una positiva a gripe A no subtipado. En la vigilancia no centinela de gripe se notificaron 35 virus de la gripe, 23 de tipo A (5 A(H3N2), 3 A(H1N1)pdm09 y 15 A no subtipados), 11 virus tipo B y un virus tipo C.

La temporada 2021-22 (semana 40/2021 hasta 39/2022)⁴ fue la segunda temporada con el sistema SiVIRA, y se fueron incorporando más CCAAs. El objetivo se centró en conocer la situación epidemiológica por la co-circulación de SARS-CoV-2, gripe y VRS. La circulación de gripe tuvo dos ondas epidémicas, la segunda más intensa que la primera y su presentación fue más tardía y duradera que en otras temporadas prepandémicas. En IRAs se notificaron 18.710 muestras, de ellas 1952 fueron positivas a gripe. En las IRAG se notificaron 5.468 muestras de hospitalizados, de ellas 224 fueron positivas a gripe. En la vigilancia no centinela de gripe se notificaron 9.353 casos de gripe, de las cuales, 9.263 fueron tipo A, 7.010 A no se subtiparon, 2.244 fueron A(H3) y 9 A(H1)pdm09, 76 fueron de tipo B y 14 de tipo C. En la unidad de Gripe y Virus Respiratorios del CNM se secuenció gripe A y gripe B mediante NGS. Se caracterizaron 1266 virus A(H3N2), la mayoría del grupo 3C.2a1b.2a.2 (grupo Bangladesh) antigénicamente diferente al componente H3 vacunal de la temporada 2021-22. Además, se caracterizaron 43 virus A(H1N1)pdm, 30 pertenecientes al grupo 6B.1A.5a.1 (A/GuangdongMaonan/SWL1536/ 2019), y 13 pertenecen al grupo 6B.1A.5a.2 (vacunal A/Victoria/2570/2019) presentando mutaciones adicionales que los hacen antigénicamente diferentes. Los 6 virus B son linaje Victoria, 2 del grupo del virus vacunal B/Washington/02/2019, y los 4 restantes del grupo B/Austria/1359417/ 2021. De los 616 virus AH3, 26 AH1 y 3 virus B estudiados no ha evidenciado mutaciones asociadas con resistencia a oseltamivir, zanamivir o baloxavir.

La temporada 2022-23 (semana 40/2022 hasta 39/2023)⁵ se observaron menores tasas de incidencia de IRAs y de IRAG que en la temporada previa 2021-22 y con un patrón temporal de circulación diferente. En IRAs se presentaron dos periodos de marcado ascenso, semanas 49 y 50/2022 y en la semana 7/2023, sobre todo en menores de 15 años. Se identificó gripe tipo A, 67,5% de A(H3) y 32,5% de A(H1N1)pdm09 aunque un 9,1% de virus A no se subtiparon, y un 39% de virus de la gripe tipo B. En IRAG se presentaron dos picos máximos en las semanas 50/2022 y 7/2023 con las mayores tasas de hospitalización en los mayores de 79 años. El porcentaje de virus A no subtipados en IRAG positivas a gripe ascendió a 31,5% y se recomendó al sistema que dado el aumento de brotes de gripe aviar el subtipado de gripe A se debería estresar. La caracterización genética se realizó en 1180 virus de la gripe A(H3N2), el 65% pertenecían al grupo 2b, el 7% al grupo 2a.3, el 5% al grupo 2a.1 y el 23% al grupo 2a.1b. No se detectaron variaciones antigénicas significativas entre estos grupos de virus y el virus vacunal. Además, se caracterizaron 583 virus A(H1N1)pdm, el 78% pertenecientes al grupo 6B.1A.5a.2 renombrado 5a.2a en febrero de 2023 y el 22% del grupo 3C.2a1b.2a.2 renombrado 5a.2a.1. Los 616 virus B caracterizados pertenecían al linaje Victoria.

La temporada 2023-24 (semana 40/2023 hasta 39/2024)⁶ la gripe mostró una epidemia gripal típica entre las semanas 50/2023 y 04/2024, con un pico de IRAs en la semana 52/2023, y un pico de IRAG en la semana 01/2024. La epidemia de gripe fue predominantemente tipo A (95,4% en IRAs, 98,9% en IRAG) siendo, entre los subtipados, A(H1N1) el 65,6% en IRAs y 72,3% en IRAG y A(H3N2) el 34,4% en IRAs y el 27,7% en IRAG. Se detectó un 4% de virus tipo B. En la caracterización genética de 466 virus de la gripe A(H3N2), 463 de ellos fueron del grupo 2a.3a.1 (A/Thailand/8/2022-like). También se caracterizaron 991 virus

A(H1N1), 410 de ellos pertenecientes al grupo 5a.2a.1 (grupo del virus vacunal A/Victoria/4897/2022). Además, se caracterizaron 90 virus del linaje Victoria, 83 de ellos del grupo V1A.3a.2 (B/Catalonia/2279261NS/2023) y 7 del grupo V1A.3a.2 (B/Connecticut/01/2021). Se identificaron 12 casos de niños vacunados en los que se detectó virus B del linaje Yamagata, presentando una secuencia idéntica a los virus utilizados para la elaboración de las vacunas (B/Phuket/3073/2013), sugiriendo un origen vacunal en estos 12 casos. La OMS consideró durante esta temporada al linaje Yamagata extinto.

CONCLUSIONES

1. La emergencia de COVID-19 produjo una distorsión del sistema de vigilancia de gripe en las redes de vigilancia centinela tanto en atención primaria como en hospitales, afectando su funcionamiento en todas las CCAA.
2. Siguiendo las recomendaciones del ECDC y OMS se estableció un nuevo sistema centinela en atención primaria (IRA) y hospitalaria (IRAG) cuyo objetivo fue vigilar la infección respiratoria aguda asociada a la co-circulación de gripe, SARS-CoV-2 y VRS. La distorsión en las temporadas 2020-21 y 2021-22 fue desapareciendo y la vigilancia centinela se va consolidando en las temporadas 2022-23 y 2023-24. (Figura 2)
3. La vigilancia IRAs e IRAG se ha implementado con éxito y a finales del 2024 todas las CCAA están implicadas en este nuevo sistema, reorganizando los servicios de salud pública y los laboratorios que trabajan en red. (Figura 3)

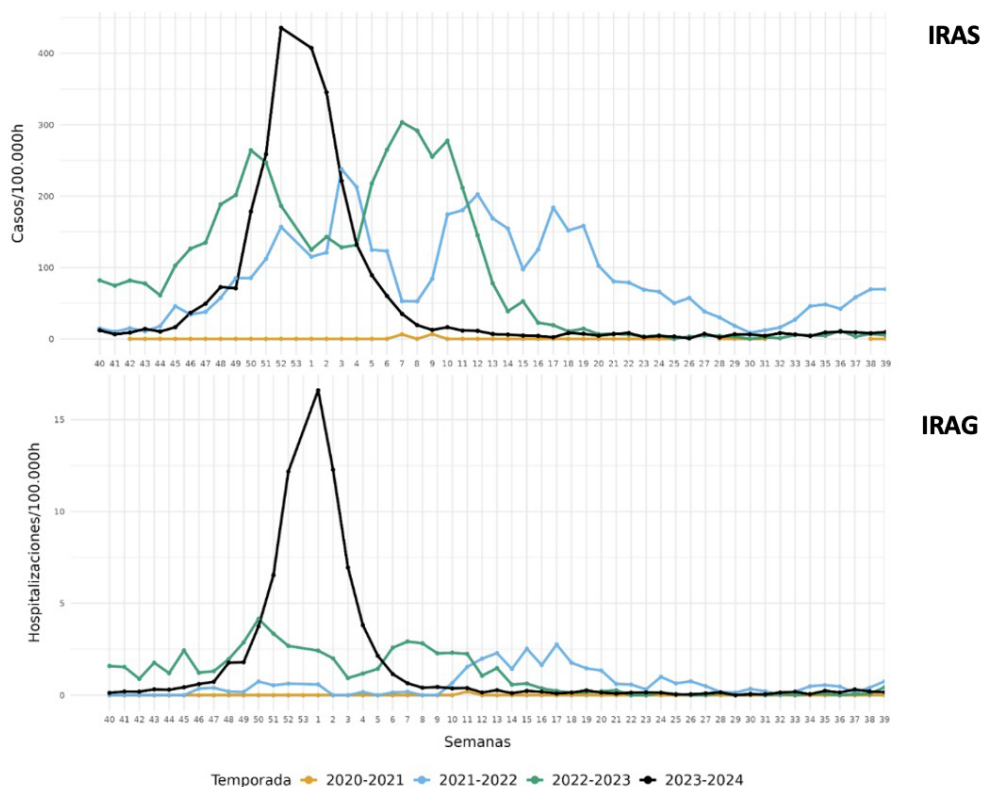


Figura 2. Tasa estimada de IRAs e IRAG por temporadas. SiVIRA, temporadas 2020-21 a 2023-24.

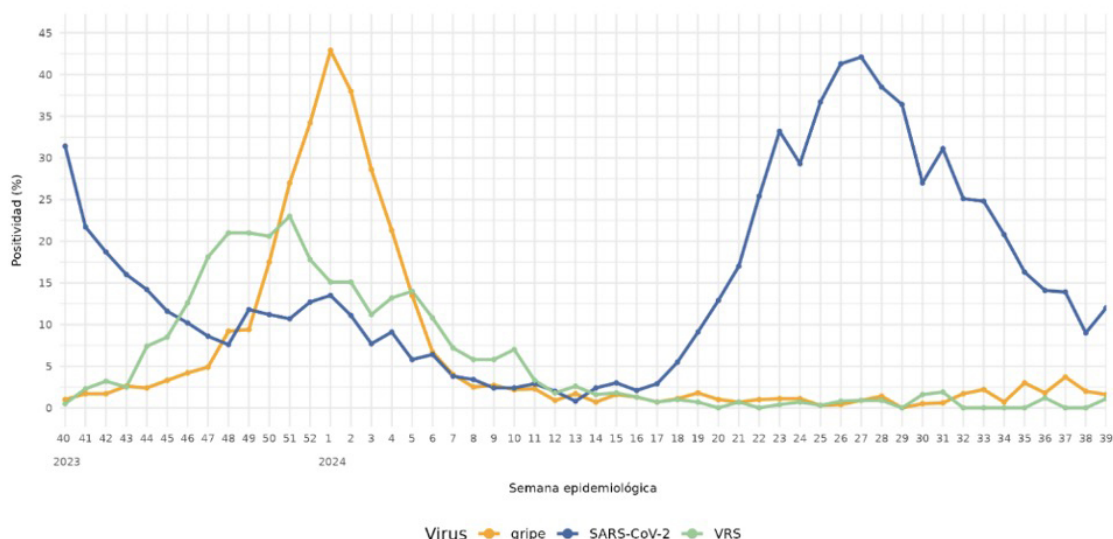


Figura 3. Porcentaje de positividad semanal a gripe, SARS-CoV-2 y VRS en pacientes hospitalizados por IRAG. SiVIRA, temporada 2023-24.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: revised interim guidance. 31 January 2022. COVID-19: Surveillance, case investigation and epidemiological protocols. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Integrated_sentinel_surveillance-2022.1
2. Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe, 18 July 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-europe>
3. Instituto de Salud Carlos III. Informe Anual de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España. Temporada 2020-2021. SiVIRA. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_vigilancia_ira_4020-3921_16nov2021-pdf
4. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS. Temporada 2021-22. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe-sivira-de-vigilancia-de-gripe-covid-19-y-vrs_temporada-2021-22_v14112022
5. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS. Temporada 2022-23. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-az/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>
6. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria y Hospitales. Gripe, COVID-19 y VRS. Informe Anual Temporada 2023-2024. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>

SARS-CoV-2

Informe elaborado por I. Casas*, F. Pozo*, S. Vázquez-Morón*, M. Iglesias-Caballero, V. Mas, M. Molinero, S. Camarero, N. Reyes, S. Moreno, O. Cano, M. Vázquez.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Virus Respiratorios. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

*CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP.

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 surgió un nuevo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causante del síndrome respiratorio agudo severo, que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Hasta septiembre de 2024, se habían notificado más de 280 millones de casos y casi 2,3 millones de muertes en la Región Europea de la OMS.

La biología del virus SARS-CoV-2, al igual que el resto de los virus, lleva implícita cambios constantes en su genoma a través de mutaciones, por lo que la aparición de variantes fue un hecho esperado desde el principio de la pandemia. La adaptación evolutiva y la diversificación de SARS-CoV-2 se ha ido observando a nivel global a lo largo de la pandemia¹. Existe preocupación acerca de la aparición de una variante que escape al control de los anticuerpos neutralizantes generados tras una infección previa o tras la vacunación, lo que podría condicionar reinfecciones y una pérdida de la eficacia vacunal.

Las vacunas frente a la COVID-19 autorizadas son efectivas para prevenir enfermedad grave, hospitalización y fallecimiento causados por las variantes dominantes a lo largo del tiempo. Sin embargo, la protección adquirida desciende a lo largo del tiempo a medida que surgen nuevas variantes de SARS-CoV-2 y la inmunidad va decayendo. Existe una correlación entre la composición de las vacunas y la mejoría de la protección frente a las variantes/linajes de SARS-CoV-2 circulantes, por ello la composición de las vacunas frente a la COVID-19 se ha ido adaptando a las nuevas variantes en los últimos 4 años.

El Programa de vigilancia SARS-CoV-2, se basa en el estudio las variantes de preocupación, interés y bajo monitorización; VOC, VOI y VUM, por sus siglas en inglés *Variant of Concern, of Interest y under monitoring*, y ya fue descrito en la edición 1ra.

En España, la vigilancia de las variantes de SARS-CoV-2 comenzó a través de la integración de información genómica en la base de datos nacional de casos individualizados SiViEs, que fue imprescindible para el seguimiento de la situación epidemiológica y la toma de decisiones de Salud Pública². Actualmente, siguiendo las recomendaciones internacionales del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los sistemas de vigilancia se han adaptado para la vigilancia conjunta de gripe y COVID-19, además de otros patógenos como el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) plasmada en la actual “Estrategia de Vigilancia Centinela de Infección Respiratoria Aguda” que engloba la Infección Respiratoria Aguda leve (IRAs) en Atención Primaria, y la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en hospitales y que define el nuevo Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), con carácter centinela^{3,4}. La implementación de SiVIRA supone un reto para los sistemas asistenciales en atención primaria y hospitalarios de las CC.AA. Hoy en día las CC.AA. se han ido incorporando progresivamente a

esta estrategia de vigilancia centinela de IRAs e IRAG, y actualmente se sigue avanzando en su consolidación. En Europa, la vigilancia de los virus respiratorios, incluida la gripe, se realiza durante todo el año iniciándose la semana 40 (principios de octubre) de un año hasta la semana 39 del año siguiente.

La justificación, objetivos y actividades del Programa de Vigilancia de SARS-CoV-2 se incluyeron en versiones anteriores. El diseño del programa a partir de 2021-22 cambia en cuanto a los sujetos de estudio que son: 1. Casos seleccionados con criterios de vigilancia centinela que presentan un cuadro de IRA y acuden a médicos centinela en atención primaria o ingresan en hospitales centinelas IRAG; 2. Casos en brotes epidémicos; 3. Casos de pacientes vulnerables con IRA/IRAG; 4. Casos hospitalizados positivos que requieran un estudio virológico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Unidad de Gripe y Virus Respiratorios del CNM coordina las actividades de la red nacional de laboratorios de secuenciación genómica de SARS-CoV-2 (RELECOV, <https://relecov.isciii.es/es/>) que en la actualidad incluye la secuenciación de Gripe y de VRS. Desde su creación se han ejecutado dos proyectos EU: 1. HERA-Incubator Grant/2021/PHF/23776/RELECOV, *Enhancing Whole Genome Sequencing (WGS) national infrastructures and capacities to respond to the COVID-19 pandemic in Spain*, 01/09/2021-30/09/2022, y 2. EU4Health Programme EU4H/2023/101113109/RELECOV 2.0, *Consolidation of WGS for SARS-CoV-2 in Spain towards sustainable use and integration of enhanced infrastructure and capacities in the RELECOV network*, 01/07/2023-31/03/2026. Actualmente, RELECOV está constituida por 49 laboratorios, distribuidos en todas las CC.AA. y las dos ciudades autónomas. La información de la red y sus miembros se puede consultar en <https://relecov.isciii.es/es/relecov-partners-2/> y en <https://cnm.isciii.es/relecov>.

Uno de los objetivos de la red es la capacitación de los laboratorios mediante la implementación de protocolos de laboratorio estandarizados y optimizados para mejorar el rendimiento, la calidad y la eficiencia técnica de la secuenciación completa de virus respiratorios. Se ha ampliado la capacidad de dicha secuenciación para incluir la gripe y el VRS, además del SARS-CoV-2. Se desarrollan programas de capacitación continua del personal para mantener la competencia técnica en las metodologías de secuenciación y se realizan controles de calidad mediante pruebas periódicas de competencia para garantizar la precisión y la comparabilidad de los datos genómicos generados por todos los laboratorios de la red. La red realiza una vigilancia activa basada en el análisis del genoma completo de las variantes del SARS-CoV-2 que se integra en SiVIRA. La información sobre el funcionamiento de SiVIRA y los resultados de la vigilancia de SARS-CoV-2 están disponibles en <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>.

En 2021-22, la vigilancia genómica demostró cambios muy relevantes tanto en la epidemiología de la pandemia como en la estrategia de vigilancia en nuestro país. El dominio de la variante Ómicron fue absoluto y solamente se secuenciaron algunos virus de la variante Delta en las primeras semanas del año. En marzo de 2022, tras el mayor pico de incidencia registrado de toda pandemia, se puso en marcha una nueva estrategia que centró la realización de pruebas diagnósticas a los grupos más vulnerables, incluyendo pacientes con enfermedad grave. Estos cambios se reflejaron en la secuenciación. Durante las temporadas 2022-23, 2023-24 y la reciente 2024-25, RELECOV ha realizado las actividades de vigilancia genómica de SARS-CoV-2 incorporando los datos necesarios de secuenciación al sistema. Estas actividades son: 1. Seguimiento de las secuencias de las variantes/linajes en España depositadas en GISAID; 2. Seguimiento de mutaciones de la variante Ómicron; 3. Implementación de netxclade, <https://clades.nextstrain.org/about>, como herramienta de análisis filogenético.

Temporada 2021-22 (desde 06/12/2021 a 08/03/2022): se recuperaron un total de 28.143 secuencias disponibles en GISAID depositadas por 30 laboratorios miembros de la red, correspondiendo a 172 linajes diferentes: 72 Alfa, 2 Beta, 12.733 Delta, 4 Gamma, 15 Mu, y la importancia del comienzo de la circulación de Ómicron con un total de 15.251 secuencias. Con estos análisis se pudo vigilar la co-circulación de las variantes Ómicron y Delta, y la rápida propagación de la variante Ómicron desde los 2 primeros meses de 2022. La imposición de Ómicron tuvo como consecuencia que en 2022 las vacunas incluyeran 2 componentes: el virus original y Ómicron (variantes BA.4 y BA.5).

Temporada 2022-23 (desde 40/2022 a agosto 2023): se secuenciaron un total de 27.003 virus con asignación a 614 linajes de Ómicron diferentes a nivel nacional por RELECOV. Desde el inicio, las variantes de SARS-CoV-2 que circularon en mayor proporción entre los casos de COVID-19 en atención primaria fueron las pertenecientes a los linajes XBB.1.5 (45,4%), BQ.1 (28,3%) y BA.5 (8,8%) y entre los casos hospitalizados fueron XBB.1.5 (45%), BQ.1 (25%). En las últimas cinco semanas de la temporada en atención primaria fueron los linajes XBB.1.5-like+F456L (50,8%) y XBB.1.5 (32,3%) y en ese periodo en hospitalizados fueron los linajes XBB.1.5-like+F456L (47%) y XBB.1.5 (36%) (Figura 1).

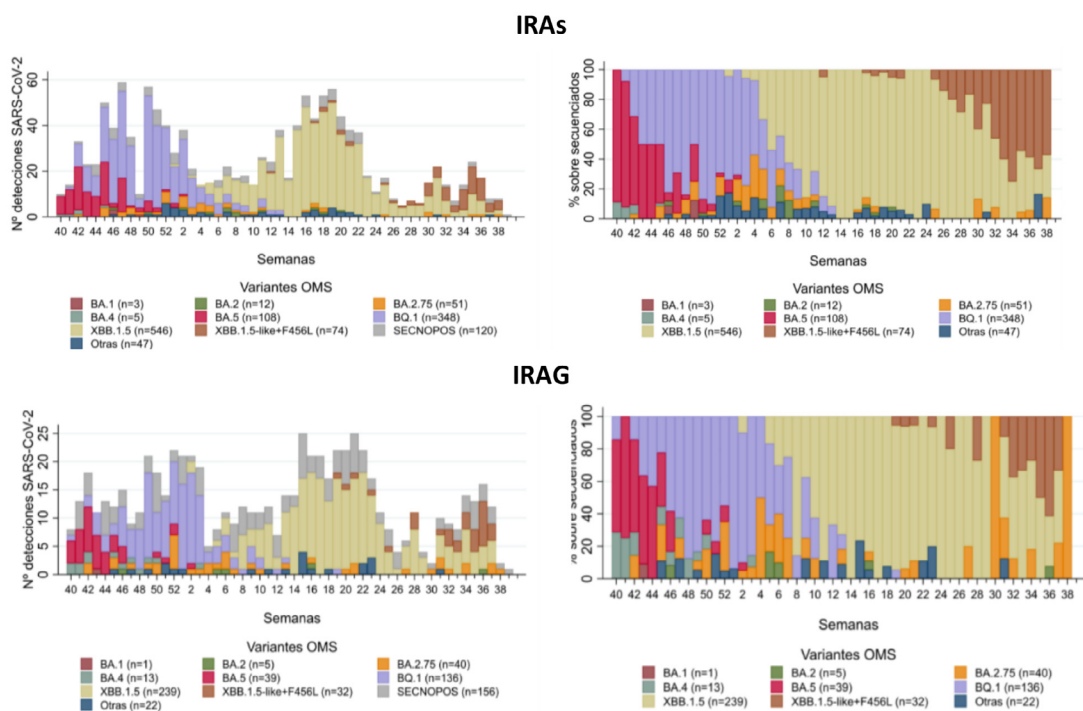


Figura 1. Número semanal de variantes de SARS-CoV-2 y porcentaje de cada una sobre el total, 2022-23.

Con la información de vigilancia de IRAG se estimó el beneficio de la campaña de vacunación COVID-19 en el otoño de 2022, sobre la administración de vacunaciones previas, en un 67% para prevenir la hospitalización en pacientes de ≥ 60 años. La efectividad disminuyó hasta un 24% después de 4 meses de la vacunación en 2023, si bien en pacientes de ≥ 80 años se mantuvo en un 37% de protección adicional. Tras los estudios genómicos la OMS recomendó el cambio del componente vacunal para la siguiente temporada 2023-24 que incluyó la variante ómicron XBB.1.5 monovalente⁵.

Temporada 2023-24 (semana 40/2023 a semana 39/2024): se secuenciaron un total de 29.858 virus con asignación a 549 linajes de Ómicron diferentes a nivel nacional por RELECOV. Poco después del inicio de la temporada, en noviembre, se estableció una circulación dominante de una nueva variante BA.2.86 que evolucionó a JN.1, siendo sustituida progresivamente hacia el final de la temporada por la variante KP.3 (Figura 2), que en las últimas semanas de la temporada supuso un 87,1% de los virus caracterizados en atención primaria y un 63,6% en hospitales. El 26 de abril de 2024, la OMS publicó una declaración sobre la composición de las vacunas frente a COVID-19⁶ donde se recomendó la administración de vacunas monovalentes con linaje JN.1 (derivada de BA.2.86) como antígeno. El 30 de agosto de 2024 el ECDC instó a monitorizar dos variantes de interés, KP.3, y BA.2.86 y sus derivados. Así mismo, indicó la vigilancia de variantes bajo monitorización BA.2.86+F456L, BA.2.86 +R346T y BA.2.86 +R346T +F456L.

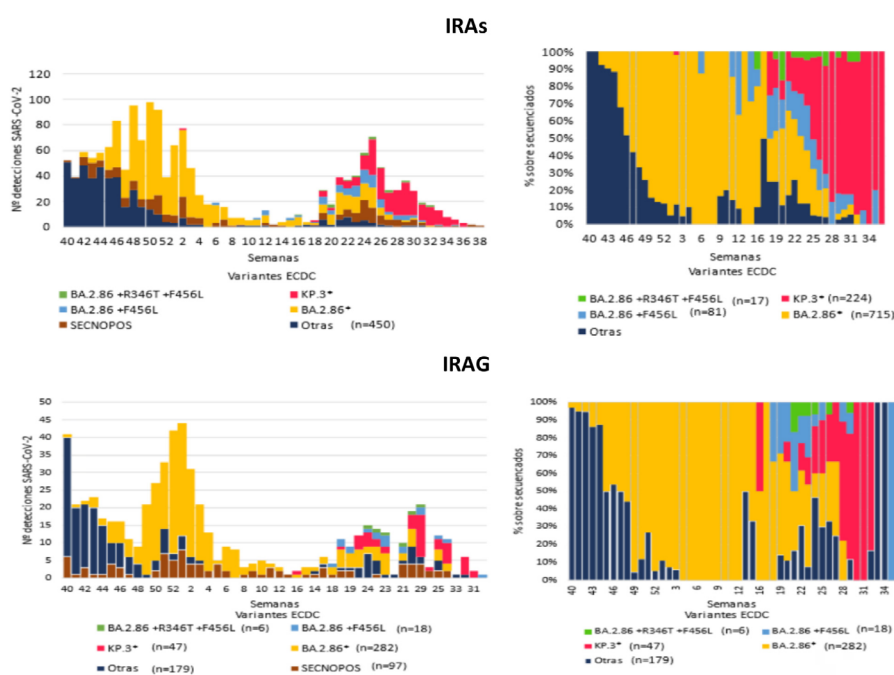
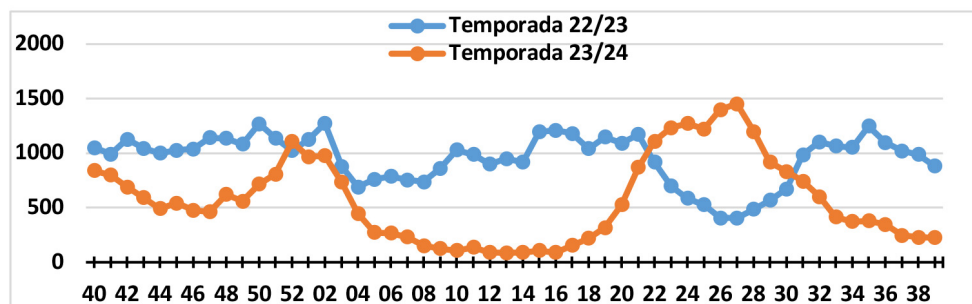


Figura 2. Número semanal de variantes de SARS-CoV-2 y porcentaje de cada una sobre el total, 2023-24.

En la Figura 3 se muestran los resultados comparativos de las 2 temporadas incluidas en este capítulo 2022-23 y 2023-24 según los resultados de secuenciación de RELECOV.



CONCLUSIONES

1. La detección precoz de la circulación de las variantes/linajes proporciona una información esencial y crítica para la vigilancia de SARS-CoV-2 a nivel nacional, europeo y mundial. Esta información se debe integrar en los sistemas de Vigilancia que en España es SiVIRA.
2. La mejora de los laboratorios RELECOV y la sostenibilidad de sus actividades a largo plazo son prioridades para el ECDC y la OMS, y constituyen una herramienta clave para el control de enfermedades transfronterizas emergentes. A nivel nacional, resulta esencial garantizar el mantenimiento y funcionamiento continuo de RELECOV en el futuro.
3. El conocimiento genómico proporciona la base para una correcta evaluación del impacto de las variantes a nivel de su transmisibilidad, la asociación con la gravedad de la enfermedad y el posible escape a la inmunidad proporcionada por las vacunas.
4. Es básico evaluar desde el punto de vista virológico la causa de cualquier variación en los porcentajes de cobertura vacunal/dosis de refuerzo en poblaciones diana con los beneficios que se adquieren por la protección a la enfermedad grave. La vigilancia de las variantes a través de la integración de información genómica en SiVIRA es esencial para el seguimiento de la situación epidemiológica del SARS-CoV-2 en España.
5. Los linajes dominantes de Ómicron se van sucediendo y tienen repercusión en la incidencia, originando nuevas ondas epidémicas de diferentes magnitudes y gravedad similar o menor que la de la primera onda de Ómicron de 2022.
6. Desde 2022 a 2024, no se han detectado nuevas VOC diferentes a Ómicron, aunque la enorme diversidad de sus linajes genera nuevas VOIs y VUMs que están en continuo seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. WHO World Health Organization- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Situation Report-83 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf>
2. Informes anuales de la red de laboratorios de secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV) <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/variantesSARS-COV-2/informeRELECOV.htm>
3. End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: revised interim guidance. 31 January 2022. COVID-19: Surveillance, case investigation and epidemiological protocols. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Integrated_sentinel_surveillance-2022.1
4. ISCIH. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Disponible en <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>
5. WHO. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. 13 December 2023. Disponible en https://www.who.int/news/item/13-12-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines;https://cdn.who.int/media/docs/default-source/vaccines-and-immunization/tag-co-vac-annex_12122023_final.pdf?sfvrsn=9e22c2a5_1
6. WHO. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. 26 April 2024. Disponible en <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>

Virus Respiratorio Sincitial (VRS)

Informe elaborado por I. Casas*, F. Pozo*, S. Vázquez-Morón*, M. Iglesias-Caballero, V. Mas, J.A. Infantes, A. Campoy, S. Camarero, N. Reyes, S. Moreno, O. Cano, M. Vázquez, M. Molinero.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Virus Respiratorios (LRI-VR). Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. *CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP.

INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones del tracto respiratorio inferior y de hospitalización en lactantes y niños menores de un año. También afecta a adultos mayores de 65 años, que pueden presentar desde síntomas leves similares a un resfriado hasta cuadros graves con insuficiencia respiratoria. En niños, provoca bronquiolitis y, en casos severos, puede asociarse posteriormente con asma y otras enfermedades respiratorias. La primoinfección ocurre en los primeros años de vida y las reinfecciones son frecuentes, generalmente leves. El ser humano es su único reservorio, con una incidencia estacional entre octubre y marzo. Se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias o indirectamente a través de superficies contaminadas.

VIGILANCIA MICROBIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VRS

Desde la temporada 2006-07, en el marco del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), se obtenía información no centinela sobre la circulación del VRS en España. El objetivo era complementar la vigilancia de la gripe¹ y permitir conocer la estacionalidad del VRS con su patrón temporal en relación con la circulación de virus gripales. En las diferentes temporadas una serie de laboratorios integrados en el SVGE pertenecientes a 13 CCAA, Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y Ceuta, notificaban las detecciones de VRS. A lo largo de las temporadas se analizaba el aumento de las tasas de detección, la máxima tasa de positividad y la disminución de su circulación.

Tras la pandemia de SARS-CoV-2, los sistemas de vigilancia epidemiológica sufrieron una transformación profunda ya que las consecuencias derivadas de las medidas de salud pública requeridas para su control supusieron un cambio en el comportamiento estacional de los virus respiratorios. El modelo histórico integraba diferentes sistemas (SVGE, ScVGE, EDOs, vigilancia de casos graves, brotes y mortalidad), y tuvo que adaptarse a la vigilancia conjunta de gripe y COVID-19, además de otros virus respiratorios como el VRS. Surge así la actual “Estrategia de Vigilancia Centinela de Infección Respiratoria Aguda” que engloba la Infección Respiratoria Aguda leve (IRAs) en Atención Primaria, y la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en hospitales y que define el nuevo Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), con carácter centinela. SiVIRA, permite la vigilancia de todos los virus respiratorios, incluidos los emergentes. Inició su implementación en la temporada 2020-21² con el objetivo de consolidarse en años posteriores. En Europa, esta vigilancia se realiza de forma anual, desde la semana 40 (octubre) hasta la 39 del año siguiente. Los datos incluidos en este capítulo corresponden a las sucesivas temporadas epidemiológicas de circulación de los virus respiratorios.

El 31 octubre de 2022 se autorizó en la UE la comercialización de nirsevimab (Beyfortus), el primer anticuerpo monoclonal frente a VRS indicado para prevenir enfermedad de las vías respiratorias inferiores en neonatos y lactantes durante su primera temporada de exposición a VRS. En España, se incorporó en la temporada 2022-2023 como inmunoprofilaxis pasiva en bebés de hasta 1 año. Para la temporada 2023-2024, la Comisión de Salud Pública recomendó su uso en población infantil de alto riesgo y en bebés de menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS (nacidos entre el 1 de abril de 2023 y el 31 de marzo de 2024).

PATÓGENOS INVOLUCRADOS

El virus respiratorio sincitial (VRS) pertenece al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae*. Es un virus envuelto con un genoma de ARN monocatenario negativo de unos 15 kb, que codifica para 11 proteínas. Se clasifica en dos grupos antigénicos: VRS-A y VRS-B y posee dos glicoproteínas de superficie principales, G y F. Tradicionalmente, la clasificación se basaba en la proteína G, altamente variable. Actualmente se emplean secuencias completas o, al menos, el análisis de la proteína F. En 2024 se propuso una nomenclatura estandarizada que usa letras para indicar subgrupos y duplicaciones, y números para grupos monofiléticos con más de 10 secuencias y al menos 5 cambios de aminoácidos respecto al linaje parental³.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA

La proteína F del VRS es la diana de las nuevas medidas de inmunoprofilaxis y nuevas vacunas desarrolladas recientemente frente a este virus. Su estudio es clave para comprender cómo estas medidas preventivas de la infección influyen en la evolución viral. Se han descrito seis sitios antigénicos principales (Ø y de I a V) en la conformación de prefusión de la proteína F. Los sitios Ø, II, IV y V son cruciales para las estrategias inmunoprolácticas. El sitio Ø, en el ápice distal de la membrana del trímero, es el objetivo principal de potentes anticuerpos neutralizantes como nirsevimab y RSM01.

Las dos unidades del LRI-VR del CNM participan en el Programa de la siguiente manera:

- La unidad de Gripe y Virus Respiratorios realiza la caracterización genómica desde las muestras clínicas enviadas por los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de secuenciación genómica de Virus Respiratorios (RELECOV) y otros laboratorios incluidos en SiVIRA, con objeto de identificar los clados genéticos del VRS-A y B, conocer las tasas de circulación de dichos clados, estudiar la proteína F del VRS como diana de los anticuerpos monoclonales y de las vacunas desarrolladas hasta el momento. La caracterización genómica del sitio antigénico Ø, sitio de unión del anticuerpo monoclonal Nirsevimab es imprescindible en el escenario actual. La secuenciación de genomas completos, o de las proteínas F/G de VRS constituye el procedimiento más adecuado para desarrollar un sistema de vigilancia que permita detectar la aparición de virus evolucionados tras la presión inmune, confirmar casos de reinfección muy comunes en estas infecciones, caracterizar brotes y casos con sospecha de ineficacia de la inmunoprofilaxis pasiva, de la vacunación o de la terapia con anticuerpos específicos.
- La unidad de Biología Viral del LRI-VR del CNM realiza la caracterización antigénica o fenotípica de las cepas de VRS que se aíslan a partir de las muestras clínicas enviadas por los laboratorios RELECOV y SiVIRA, en cultivos celulares utilizando líneas de células de mamífero concretas, con objeto de conocer el fitness viral y cómo el nirsevimab y otros anticuerpos monoclonales neutralizan

los VRS aislados. También se estudian los posibles escapes antigénicos que se pudieran producir en los pacientes inmunizados y/o tratados. La OMS refiere la necesidad de reforzar la vigilancia fenotípica sobre todo cuando se recomienda el uso comunitario del nirsevimab, como es el caso de España, puesto que podría suponer una mayor presión selectiva que pudiera dirigir la evolución del virus a variantes fenotípicamente menos sensibles a la neutralización por este anticuerpo.

Objetivos concretos del programa son:

1. Vigilar la aparición de VRS mediante la detección de las mutaciones que vayan produciéndose debido a la deriva genética del virus o por la presión selectiva de las medidas preventivas y que proporcionen o no, una ventaja selectiva al virus.
2. Conocer las características fenotípicas de los virus circulantes y sobre todo en pacientes que hayan recibido inmunoprofilaxis pasiva, vacunación específica y/o terapia con anticuerpos monoclonales específicos

REDES INTERNACIONALES

European Respiratory Virus Surveillance Summary (ERVISS). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-respiratory-virus-surveillance-summary-erviss>

<https://erviss.org/>

REDES NACIONALES

1. Sistema Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España (SiVIRA).

<https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>

2. Red Nacional de Laboratorios de secuenciación genómica de Virus Resp (RELECOV)

<https://relecov.isciii.es/es/>

DISEÑO DEL PROGRAMA

Participantes: programa abierto.

Sujetos de estudio: Caso con cuadro respiratorio compatible con infección aguda por el VRS que acuda a la Red de Médicos Centinela o a hospitales centinela y se haya declarado caso de VRS por el SVGE. También se incluyen casos del no centinela.

TIPO DE MUESTRA Y CONDICIONES DE ENVÍO

Exudado nasal, exudado faríngeo y nasofaríngeo, aspirado o lavado nasofaríngeo.

Las muestras respiratorias se recogen en medio de transporte de virus y se envían refrigeradas (4°C) de manera inmediata al laboratorio. Deben de ser transportadas en envases con tres niveles de contención recomendados por la OMS y adecuadamente rotuladas. Las muestras clínicas y los cultivos de VRS son categoría B (UN3373).

TÉCNICAS A APLICAR PARA EL ESTUDIO EN EL CNM

1. Técnicas moleculares de detección y tipado de VRS en la cartera de Servicios del CNM.
2. Secuenciación de genoma completo de VRS por secuenciación masiva.
3. Aislamiento de VRS en cultivo celular en diferentes líneas celulares.
4. Neutralización de VRS infeccioso para análisis de la eficacia del anticuerpo monoclonal nirsevimab y otros anticuerpos monoclonales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SiVIRA ofrece información centinela de IRAs y de IRAG y, además, se recoge la información no centinela que procede de otras fuentes, hospitales no centinela y laboratorios, que ayuda al conocimiento de forma más completa de la circulación. La información del funcionamiento de SiVIRA y sus resultados están disponibles en <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>.

La información histórica del sistema de vigilancia que recoge datos de las detecciones de VRS previamente a 2020 está accesible en <https://cne.isciii.es/es/gripe-historico>.

Temporada 2019-20 (semana 40/2019 - 20/2020)⁴, la tasa de detección de VRS aumentó desde la semana 45/2019 a la semana 52/2019, alcanzando un 37% de positividad máxima. La circulación del VRS fue disminuyendo, mientras aumentaba la intensidad de circulación de los virus gripales. VRS presentó una onda estacional en otoño-invierno, con ascenso de actividad entre noviembre y diciembre.

Temporada 2020-21 (semana 40/2020 - 39/2021)⁵, fue la primera con el sistema SiVIRA, registrando 2.020 detecciones no centinela de VRS y una positividad del 10,4% en 11.067 muestras no centinelas analizadas. La circulación comenzó paulatinamente en la semana 17/2021, con un pico de circulación en la semana 27/2021 (5-11 de julio) de un 43% de positividad. Las tasas semanales de IRAs e IRAG, en niños de 0-4 años, definieron una onda epidémica fuera del periodo estacional habitual.

Temporada 2021-22 (semana 40/2021 - 39/2022)⁶, fue la segunda temporada con el sistema SiVIRA, y se fueron incorporando más CCAAs. El objetivo se centró en conocer la situación epidemiológica por la co-circulación de SARS-CoV-2, gripe y VRS. El pico de incidencia entre la semana 49/2021 en hospitales y la semana 1/2022 en Atención Primaria, lo que reprodujo patrones estacionales de temporadas previas a la pandemia.

Temporada 2022-23 (semana 40/2022 - 39/2023)⁷, la epidemia de VRS presentó una única onda entre octubre y diciembre de 2022, adelantándose ligeramente respecto a su patrón estacional habitual, con pico de actividad en las semanas 47-48/2022. La hospitalización fue mayor que en la temporada previa, especialmente en menores de 1 año y en personas de 65 o más años, reflejando una significativa carga hospitalaria por VRS grave en la población adulta mayor.

Temporada 2023-24 (semanas 40/2023 - 39/2024)⁸, se emplearon 1.284 secuencias de genoma completo españolas, entre las semanas 40/2023 y 39/2024. De estas secuencias, 1.134 fueron descargadas desde la base internacional de secuencias genómicas GISAID, y 150 fueron obtenidas en el LRI-VR del CNM.

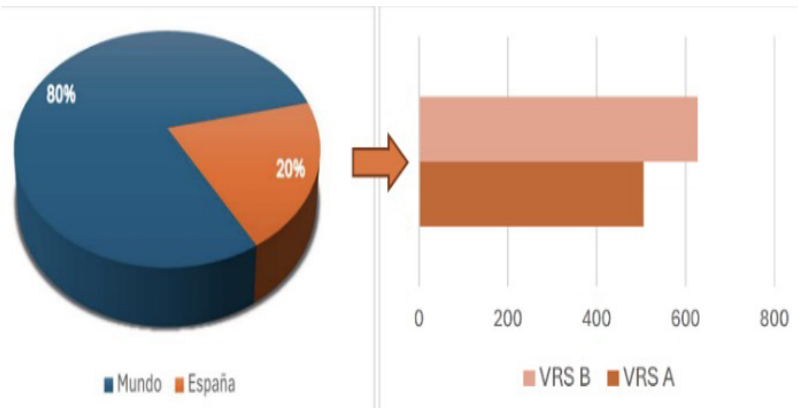


Figura 1: Comparación del numero de secuencias españolas y del resto del mundo.

El 20% de las secuencias disponibles en GISAID correspondían a España, evidenciando una sólida capacidad de secuenciación genómica de VRS.

Al analizar las secuencias de los diferentes tipos, se observaron diferencias en el número de clados que se definieron a lo largo de la temporada (Figura 2). En VRS-A se detectó la circulación de 11 clados diferentes y en el caso de VRS-B, se definieron 2 principales.

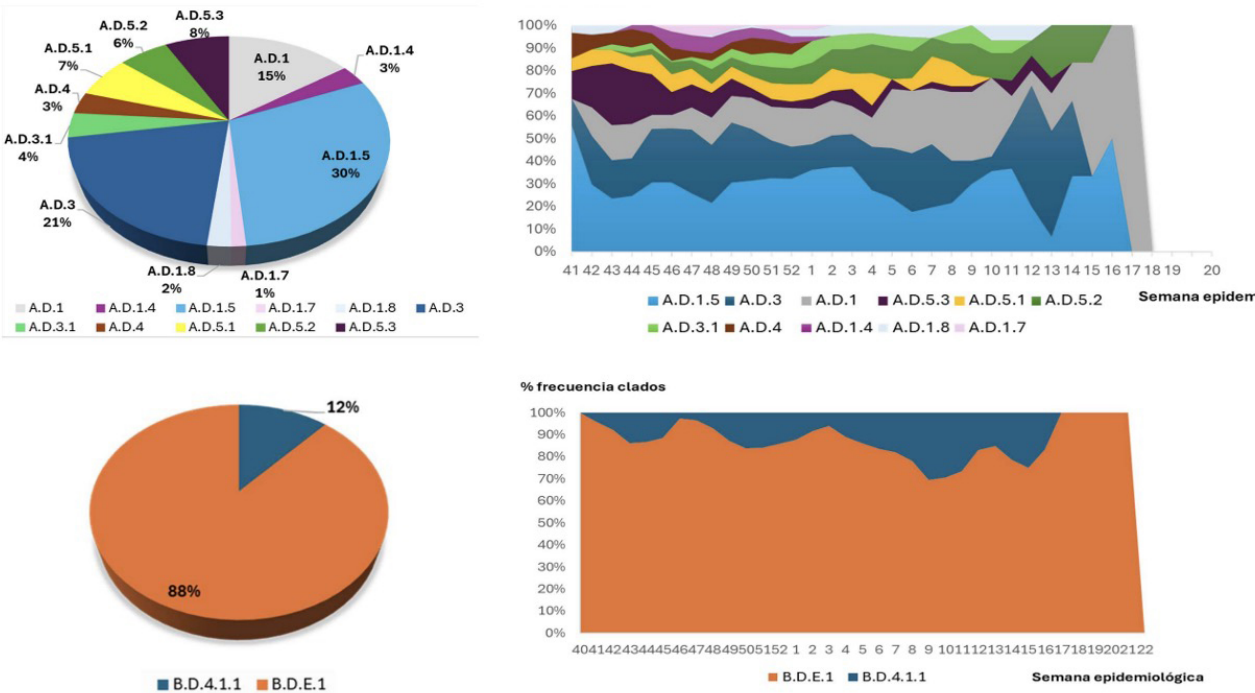


Figura 2. Diferentes clados de VRS-A y B. Evolución temporal con secuencias españolas de GISAID.

CONCLUSIONES

1. La vigilancia del VRS en España ha evolucionado desde un sistema no centinela asociado al SVGE hasta la implementación de SiVIRA en 2020-21, que permite monitorizar de manera centinela todas las infecciones respiratorias virales.
2. La autorización de nirsevimab en 2022 marcó un hito en la prevención del VRS en neonatos y lactantes, ofreciendo inmunoprofilaxis pasiva frente a la infección grave que hay que vigilar para conocer las características virales en cada una de las temporadas de circulación.
3. La red Nacional de laboratorios es imprescindible para realizar este tipo de vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Jiménez-Jorge S et al. Vigilancia del virus respiratorio sincitial en el marco del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, 2006-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(2):117–120.
2. Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe, 18 July 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-europe>
3. Goya S et al. (2024) Standardized Phylogenetic Classification of Human Respiratory Syncytial Virus below the Subgroup Level. *Emerg Infect Dis*;30(8):1631-41. doi: 10.3201/eid3008.240209
4. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anuales.aspx>
5. Instituto de Salud Carlos III. Informe Anual de Vigilancia de IRA en España. Temporada 2020-2021. SiVIRA. https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_vigilancia_ira_4020-3921_16nov2021-pdf
6. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS. Temporada 2021-22. https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe-sivira-de-vigilancia-de-gripe-covid-19-y-vrs_temporada-2021-22_v14112022
7. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS. Temporada 2022-23. <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-az/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>
8. Instituto de Salud Carlos III. Informe Caracterización Genómica del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en España. Temporada 2023-2024 <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/2ece9294-90e1-4c23-9f6b-6705c119fcb7/content>

Enterovirus y Parálisis Flácida en menores de 15 años

Informe elaborado por M. Cabrerizo^{*†}, M. D. Fernández-García^{*†}, N. García-Ibáñez^{*}, Centro Nacional de Epidemiología y Red Nacional de Laboratorios para la Vigilancia de PFA y Vigilancia de Enterovirus[#]

Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Víricas Inmunoprevenibles, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.

^{*}WHO-Euro Polio Lab Network;

[†]CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

[#]Red de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda y de Enterovirus: CNE (ISCIII): N. López-Perea, J. Masa-Calles. Laboratorios Vigilancia PFA y EV: Andalucía: S. Sanbonmatsu, I. Pedrosa Corral, JM. Navarro (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); Cataluña: C. Berengua Pereira (Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona). Laboratorios Vigilancia EV: E. Lagarejos (Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Canarias); A. Moreno-Docón (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); A. Navascués (Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona); A. Perez-Argüello, C. Muñoz-Almagro (Hospital San Joan de Deu, Badalona); A. Antón, C. Andrés (Hospital Val D' Hebrón, Barcelona); A. Gutiérrez Arroyo, C. Calvo (Hospital La Paz, Madrid); M. Gallego (Hospital de Cruces, Bilbao); MC. Nieto (Hospital de Basurto, Bilbao); G. Megias (Complejo Hospitalario de Burgos, Burgos); M. Gozalo-Marguello (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander).

INTRODUCCIÓN

El sistema de vigilancia de la poliomielitis en todo el mundo se basa en la Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda (PFA) en niños, pero en la actualidad y debido a la proximidad de la erradicación, la OMS recomienda complementarla con otros sistemas como es la vigilancia ambiental (en aguas residuales) y la vigilancia de enterovirus (EV) en muestras clínicas de pacientes con síndromes neurológicos y respiratorios principalmente [1].

En España, la vigilancia de polio se realiza con la notificación obligatoria de los casos de PFA en un menor de 15 años o cualquier sospecha de poliomielitis, que desencadena un proceso de investigación epidemiológica, clínica y de laboratorio con los objetivos de 1) descartar o confirmar la presencia de poliovirus (PV) y, si procede, 2) caracterizar, clasificar el/los PV (wild-type-WT-, derivado de vacuna-PVDV- o vacunal) y determinar su procedencia, y 3) activar una respuesta de salud pública con las medidas de intervención adecuadas para evitar la transmisión [2].

En los anteriores informes [3, 4] se describe con mayor profundidad en que consiste el Programa de Vigilancia de Enterovirus y Parálisis Flácida en menores de 15 años del CNM y los resultados obtenidos hasta 2022. Brevemente, La investigación microbiológica de todos los casos de PFA o sospechosos de poliomielitis (que incluyen personas sin parálisis o inmunodeprimida con excreción de PV) debe ser realizada por uno de los tres laboratorios que forman actualmente la red de Vigilancia de PFA (H. Virgen de las Nieves para Andalucía, H. Santa Creu i San Pau para Cataluña, y Laboratorio de Enterovirus y Gastroenteritis Víricas

del CNM, acreditado como Laboratorio Nacional de Polio (LNP) por la OMS, para el resto de las CCAA). Se deben enviar dos muestras de heces para analizar la presencia de PV utilizando métodos de cultivo viral en células RD y L20B, según el protocolo recomendado por la OMS. La respuesta y resultado de laboratorio debe estar disponible antes de 14 días. En el caso de positividad para PV (aislamiento en células L20B), en el LNP se lleva a cabo la caracterización intratípica (ITD) del/los PV detectados y, si se tratara de un WT o PVDV, la secuenciación de la región VP1 completa.

Con respecto la Vigilancia de Enterovirus, en España se realiza desde 1998 y es voluntaria, al igual que en la mayoría de países europeos. Su objetivo es caracterizar los EV que se han aislado en células RD o que se han detectado directamente en muestras clínicas mediante métodos moleculares con la finalidad de demostrar la ausencia de PV circulantes y, simultáneamente, tener información epidemiológica de las infecciones por EV no-polio en España. El LNP recibe muestras EV-positivas (muestra respiratoria, fecal, LCR, sangre, suero, exudado vesicular/conjuntival, biopsia) procedentes de diferentes hospitales del Sistema Nacional de Salud que realizan la detección de EV como parte del diagnóstico de rutina. Señalar que, aunque el envío es voluntario, algunos de los laboratorios colaboran de manera estable y dentro de una red de Vigilancia de EV, proporcionando muestras y datos clínicos y epidemiológicos. Los principales cuadros clínicos que se incluyen son: meningitis, encefalitis y otras patologías neurológicas, infecciones respiratorias, enfermedad mano-pie-boca (EMPB) u otro tipo de exantemas inespecíficos, miocarditis, fiebre sin foco o sepsis neonatal. Este programa también admite el envío de las muestras parechovirus (PeV)-positivas para genotipar. Los PeV humanos (pertenecientes al género *Parechovirus* dentro de la familia *Picornaviridae* al igual que el género *Enterovirus*), causan enfermedades similares a las de los EV, pero normalmente en niños menores de 1 año.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

Durante 2023 y 2024, en España se notificaron y estudiaron adecuadamente 72 casos de PFA en <15 años (40 en 2023 y 32 en 2024). En total, se analizaron 130 muestras de heces, resultando 17 de ellas positivas para EV no-polio, lo que supone un 13% de prevalencia. En todas ellas se descartó PV.

Con respecto a la Vigilancia de EV, durante 2023 y 2024 se recibieron 579 y 1048 muestras para tipar, confirmándose como EV-positivas, 478 y 891, respectivamente. También se estudiaron 37 y 17 PeV-positivas, respectivamente (Figura 1a). En 2023, el patrón de circulación fue similar al de los años previos a la pandemia, con un pico de incidencia en primavera y otro menor en otoño. Sin embargo, en 2024 la mayor frecuencia de detección fue en otoño, con el 40% de las infecciones ocurridas entre septiembre y noviembre (Figura 1b).

En el 87% de las muestras EV-positivas se pudo identificar el genotipo específico (401/478, 84% en 2023 y 784/891, 88% en 2024) mientras que todos los PeV pudieron ser tipados (Figura 1a).

El tipo de muestra recibido con mayor frecuencia fue la respiratoria (fundamentalmente exudados o frotis faríngeos/nasofaríngeos), seguida del LCR, muestras de heces y sanguíneas (Figura 2a). Los principales cuadros clínicos asociados a las infecciones por EV/PeV fueron respiratorios, neurológicos (meningitis, encefalitis o meningoencefalitis) y fiebres inespecíficas (Figura 2b).

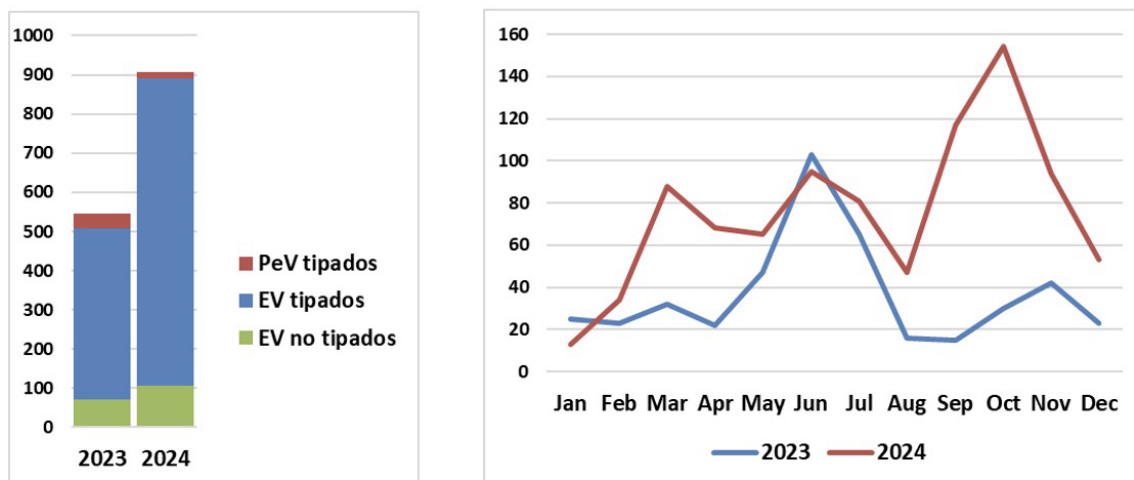


Figura 1. a) Número de muestras clínicas EV y PeV-positivas confirmadas y tipadas en el CNM mediante el Programa de Vigilancia Microbiológica durante el periodo de estudio, 2023-2024. b) Distribución mensual de las infecciones por EV/PeV detectadas cada año.

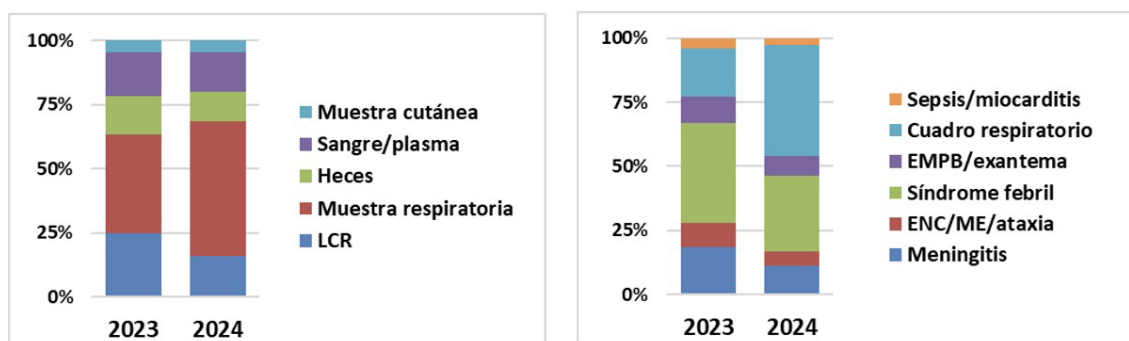


Figura 2. a) Tipos de muestras recibidas en el CNM para la vigilancia microbiológica durante 2023 y 2024 b) Tipo de patología asociada a las infecciones por EV/PeV. LCR, líquido cefalorraquídeo; EMPB, enfermedad mano-pie-boca; ENC/ME, encefalitis/meningoencefalitis.

Con respecto a los genotipos de EV, se identificaron 38 tipos diferentes (Figura 3). Los más frecuentes en 2023 fueron echovirus (E)18 (24%), E9 (12%), E11 (9%) y coxsackievirus (CV)A6 (8%). En 2024, el tipo de EV más prevalente fue EV-D68 (38%), seguido de E5 (21%) y CVA6 (7%). Con respecto a los PeV, el más frecuentemente detectado fue PeV3 (67%). Además, en uno de los hospitales que aportan datos para la Red de Vigilancia de Enterovirus (H. Val D'Hebrón) una muestra respiratoria resultó positiva para PV. En el CNM fue confirmada y caracterizada como PV vacunal tipo 1 mediante métodos moleculares (PCR y secuenciación de la región VP1 completa). No pudo ser aislada en cultivo por la baja carga viral.

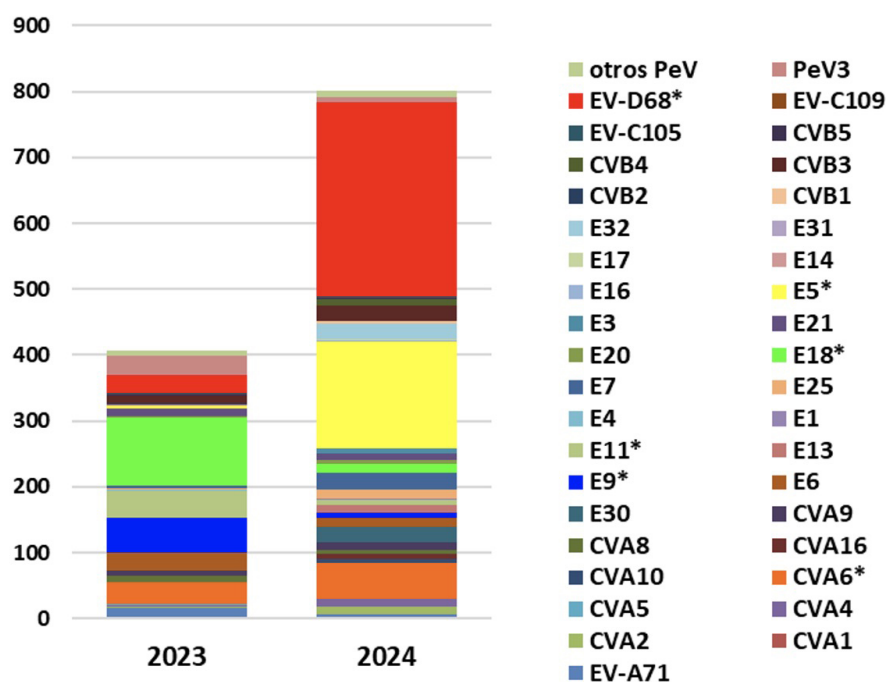


Figura 3. Tipos de EV y PeV identificados en el periodo de estudio 2023-2024. Los más frecuentes están indicados por*.

CONCLUSIONES

Los resultados de la vigilancia microbiológica de las infecciones por EV y PeV realizada en 2023 y 2024 indican que la circulación de estos virus ha recuperado la incidencia y patrón temporal anual que mostraban en los años previos a la pandemia. Las presentaciones clínicas asociadas siguen siendo las mismas y en porcentajes similares. En 2022-23 hubo una alerta en algunos países europeos por el aumento de infecciones neonatales graves por E11. En España también hubo una mayor frecuencia de detección de este EV, pero no se asoció a mayor gravedad (5). Además, en otoño de 2024 se produjo un brote de EV-D68, el mayor declarado hasta la fecha en España, asociado a cuadros respiratorios y que afectó tanto a pacientes pediátricos (43%) como a mayores de 60 años (39%). Al contrario que en los brotes anteriores de 2016 y 2018 (6), los casos con afectación neurológica fueron muy raros (<1%).

Con respecto al PV1 vacunal identificado en enero de 2024, fue detectado en una muestra respiratoria de un menor que había viajado a Pakistán con su familia previamente. Fue una infección única y asintomática (no tuvo parálisis). Tampoco se detectó el virus en otros miembros de la familia (7). Finalmente, cabe destacar la detección de un PV derivado de vacuna tipo 2 (PVDV2) en una muestra de aguas residuales procedente de una depuradora en Barcelona en septiembre de 2024. Esta única detección en España, fue seguida de otras en diferentes países europeos hasta enero de 2025 (Polonia, Alemania, Finlandia y Reino Unido), lo que ha supuesto una alerta de salud pública. No hubo casos clínicos y los resultados filogenéticos indicaron que el evento no era consecuencia de una transmisión persona a persona si no que era debido a múltiples y simultáneas introducciones (8).

En conclusión, el sistema de Vigilancia de PFA en España está consolidado y ha seguido funcionando durante y después de la pandemia y, aunque anualmente no se declaran todos los casos que se producen, se estudian adecuadamente más del 90% de los notificados. Además, la caracterización de entre 500 y 800 EV detectados en otros síndromes clínicos y el estudio en aguas residuales complementan el sistema, reforzando la vigilancia y detección de PV, y confirmando la ausencia de circulación y transmisión en España.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Disponible en: <https://polioeradication.org/>
2. P Plan de acción en España para la erradicación de la poliomiелitis 2024-2028. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/polio/docs/Plan_erradicacion_poliomiелitis.pdf
3. JE Echevarría Mayo, J Oteo Iglesias. Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021 [Internet]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/02/2022-fc27d35665>
4. JE Echevarría Mayo, J Oteo Iglesias, I Jado. Programas de Vigilancia Microbiológica Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022. Instituto de Salud Carlos III; 2023 [Internet]. Disponible en <https://repisalud.isciii.es/entities/publication/06825c9d-903f-48b8-ac7e-a2b1791d7b48>
5. Fernandez-Garcia MD, Garcia-Ibañez N, Camacho J, Gutierrez A, Sánchez García L, Calvo C, Moreno-Docón A, Menasalvas AI, Medina A, Perez-Ruiz M, Nieto Toboso MC, Muñoz-Almagro C, Launes C, Berengua C, Cabrerizo M. Enhanced echovirus 11 genomic surveillance in neonatal infections in Spain following a European alert reveals new recombinant forms linked to severe cases, 2019 to 2023. Euro Surveill. 2024; 29: pii=2400221. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.44.2400221>
6. González-Sanz R, Taravillo I, Reina J, Navascués A, Moreno-Docón A, Aranzamendi M, Romero MP, Del Cuerpo M, Pérez-González C, Pérez-Castro S, Otero A, Cabrerizo M. Enterovirus D68-associated respiratory and neurological illness in Spain, 2014-2018. Emerg Microbes Infect. 2019; 8:1438-1444. doi: 10.1080/22221751.2019.1668243
7. ERR. Detección de poliovirus vacunal tipo 1 en España con vínculo epidemiológico con Pakistán. 26 de marzo de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/polio/docs/20240326_PoliovirusERR.pdf
8. S Huseynov, E Saxentoff, S Diedrich, J Martin, M Wiecezorek, M Cabrerizo, S Blomqvist, J Jorba, J Hagan. Notes from the Field: Detection of vaccine-derived poliovirus type 2 in wastewater - Five European countries, September-December 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2025;74:122-124. doi: 10.15585/mmwr.mm7407a4.

Parotiditis

Informe elaborado por J.E. Echevarría^{1*}, A. Fernández-García^{1*}, M.T. Pérez-Olmeda^{2†}, A. M. Gavilán^{1*}, E. Calonge E^{2†}, J. Masa-Calles^{*&}, N. López-Perea^{*&}, F. Vallejo^{*&}, J.M. Berciano^{1*}, V. Recio¹, S. Ruíz-Velázquez¹, P. Perán, C. Henares¹, M.A. Murillo², I. Pérez-Grajera², M. Castillo de la Osa², L. Barbero².

¹Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Víricas Inmunoprevenibles. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

²Laboratorio de Serología, Centro Nacional de Microbiología Instituto de salud Carlos III.

*CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP.

†CIBER de Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC.

& Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

INTRODUCCIÓN

La parotiditis es una enfermedad de declaración obligatoria causada por el virus de la parotiditis (VP) e incluida desde 1981 en el calendario vacunal, lo que ha supuesto un importante descenso en la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, y pese a las altas coberturas vacunales existentes en la población, la parotiditis sigue siendo endémica y se presenta en forma de ciclos epidémicos plurianuales que afectan a población inmunizada. La eficacia de la vacuna de la parotiditis no alcanza para que pueda ser considerada una enfermedad eliminable, a diferencia del sarampión y la rubéola, cuya vacuna se administra conjuntamente (vacuna triple vírica). Actualmente se siguen investigando las razones del escape vacunal, siendo las hipótesis más importantes la evanescencia de la inmunidad, la deriva antigénica o la variabilidad genotípica.

Los detalles de la epidemiología de la parotiditis en España entre 2005 y 2023 se describen en detalle en los informes del Centro Nacional de Epidemiología que se citan al final de este capítulo (1,2).

Por otra parte, la justificación y objetivos de este programa, así como su diseño fueron descritos en detalle en el volumen 1 sin que hayan cambiado significativamente desde entonces. Únicamente, el método de detección genómica ha cambiado de PCR anidada a PCR a tiempo real. En dicho volumen también se da cuenta de los resultados desde 2013 a 2020 (3), siendo descritos los de 2021 y 2022 en el volumen 2 (4). Los detalles de la circulación de variantes de VP en España hasta el año 2020 están disponibles en varios trabajos publicados (5,6,7).

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

De las 471 muestras recibidas en 2023 (tabla 1) para diagnóstico de parotiditis, solo 261 (55,4 %) entraron por programa de vigilancia, siendo el resto cursadas como estudio de diagnóstico etiológico. La proporción se mantuvo en 2024 ligeramente al alza con 428 (59,4 %) de 720. Por consiguiente, el 40 % de las peticiones de diagnóstico de infección por virus de la parotiditis continuaron siendo cursadas por diagnóstico etiológico, a pesar de que podrían haber entrado a través del programa de vigilancia tras su declaración a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Es necesario afianzar la tendencia positiva en cuanto a curso de

peticiones bajo el programa de vigilancia (en 2021 solo se incluían el 41,7 %) hasta conseguir que la mayoría entren por esta vía (4).

La entrada de muestras en estos dos años ha sido superior a la de 2021 y 2022 (4), consolidando la tendencia ascendente desde que terminó la pandemia de COVID-19. Además, el porcentaje de las que dan resultado positivo también se ha incrementado notablemente, tanto para serología como para detección genómica (en 2021 fue del 0 y el 5 % respectivamente), aunque aún estamos lejos de las cifras de los años de mayor incidencia (3).

Tabla 1. Resultados de vigilancia de parotiditis en el CNM (2023-2024).

	2023	2024
Casos totales notificados a RENAVE	2567	2431
Casos confirmados notificados a RENAVE	321	471
Casos estudiados en CNM (% de totales notificados a RENAVE)	328 (12,7%)	460 (18,9%)
Casos confirmados CNM (% Confirmados RENAVE)	24 (7,5%)	61 (13,0%)
Casos genotipados CNM (% confirmados RENAVE)	9 (2,8%)	35 (7,4%)
Muestras PCR estudiadas CNM (% positivas)	322 (2,5%)	584 (7,7%)
Sueros estudiados CNM (%positivas)	149 (11,4%)	136 (22,0%)

Quince de las diecinueve comunidades y ciudades autónomas (CC.AA.) contribuyeron al programa, lo cual supone una clara mejora con respecto al bienio anterior, donde solo lo hicieron diez (3). Siguen destacando Castilla y León, Castilla la Mancha, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana y Murcia y en este bienio se suma Melilla. Estas cinco comunidades autónomas aportaron el 95% de las muestras. Cantabria, Ceuta, La Rioja y País Vasco no enviaron ninguna muestra durante este período y el resto menos de quince muestras. La ausencia de muestras de estos territorios podría deberse a que se han declarado pocos casos sospechosos, aunque en algunos casos esta ausencia de demanda del programa ya se observaba con anterioridad tal y como se recoge en los anteriores informes (3,4). Podría deberse también a una deficiente difusión del programa, o a que algunos territorios dispongan de recursos propios para hacer estas determinaciones, lo cual es muy positivo. En cualquier caso, sería conveniente arbitrar mecanismos para que toda la información disponible pueda analizarse conjuntamente a nivel nacional.

En 2023 se confirmaron en el CNM 24 casos de parotiditis, que suponen un 7,5 % de los confirmados declarados a RENAVE, y en 2024 61 (13 %). Estas cifras suponen un claro incremento con respecto al bienio anterior, tanto en el número de casos como en el porcentaje de confirmados en el CNM (4).

En 2023 se pudieron genotipar nueve casos y 35 en 2024, lo que supone de nuevo un claro incremento con respecto al bienio anterior. De ellos, 17 fueron genotipo G, el mismo que ha venido circulando de forma mayoritaria desde que emergió en el año 2005. Dieciséis de ellas, detectadas en Madrid, Navarra, Melilla y Murcia entre julio de 2023 y septiembre de 2024 correspondieron a la variante MuVs/Zuid-Holland.NLD/22.23/ y haplotipos derivados. Dicha variante pertenece al linaje Sheffield (definido por la variante MuVi/Sheffield. GBR/1.05/), al igual que la mayoría de las que circularon desde el año 2005 hasta 2020, antes de que las medidas no farmacológicas destinadas a mitigar la pandemia de COVID-19 interrumpiesen la circulación del virus de la parotiditis. En el caso restante, declarado en Madrid en febrero de 2023, se encontró un haplotipo nuevo no relacionado con este linaje.

El virus detectado en otros 22 casos resultó ser del genotipo H, detectándose por primera vez en Navarra en la semana 37 (MuVs/Navarra.ESP/37.23/). Este mismo haplotipo fue detectado en Melilla (cuatro casos) y otros derivados con un solo cambio lo fueron en Murcia (seis casos), Orense, Madrid, Valencia, Salamanca e Islas Canarias (un caso cada una) hasta la semana 46 de 2024. Los seis casos de Murcia, de los que cuatro de ellos fueron de un mismo brote familiar, presentaron una misma posición variada (haplotipo MuVs/Murcia.ESP/34.24/). Finalmente, un caso de Asturias presentó dos variaciones respecto a MuVs/Navarra.ESP/37.23/. En varios de los casos de genotipo H concurrían antecedentes de viaje a Marruecos o contacto con casos de este origen. El genotipo H fue el predominante en España entre 1996 y 2004 y desapareció tras emerger el linaje MuVi/Sheffield.GBR/1.05/ de genotipo G en 2005 (3).

Caben destacar dos casos de genotipo D de secuencia idéntica detectados en 2024 en Melilla (semana 18) y Palencia (semana 27). Este genotipo se ha venido detectando en España de forma muy esporádica desde 1996 junto al genotipo dominante. Un caso adicional de genotipo J fue detectado en Madrid; de este genotipo solo teníamos un antecedente en España en 2011.

Finalmente, en 2024 se encontró la cepa vacunal de genotipo A Jeryl-Lynn (que es la que actualmente se usa en España) en un niño de diecisiete meses, en lo que podría ser un caso post-vacunal. Es la segunda vez que diagnosticamos una parotiditis causada por cepa Jeryl-Lynn (4). Finalmente, también se diagnosticaron en Zaragoza dos casos por cepa vacunal Leningrad-Zagreb (genotipo N) con antecedente de vacunación tres semanas antes de desarrollo de síntomas en El Salvador, lo cual concuerda con el uso de esta misma cepa vacunal en este país. Tenemos antecedentes de casos similares en una mujer venezolana en 2011 y una niña rusa en 2016 vacunados con cepa Leningrad-Zagreb en sus respectivos países de origen (3). Si bien existen numerosos antecedentes de parotiditis post-vacunal por cepa Leningrad-Zagreb descritos en bibliografía, son muy escasos los antecedentes de parotiditis post-vacunal causados por cepa Jeryl-Lynn, que se considera más segura.

CONCLUSIONES

1. Durante 2023 y 2024 ha continuado ascendiendo el número de muestras recibidas para diagnóstico de parotiditis en el CNM, al igual que ha ocurrido con el número de casos notificados y confirmados en RENAVE. La representatividad del programa en cuanto a porcentaje de casos confirmados y genotipados en el CNM, en relación con los casos notificados confirmados a la RENAVE, también ha continuado aumentando.
2. La distribución geográfica de las muestras recibidas ha mejorado, aunque sigue sin ser homogénea, y algunas CC.AA. continúan sin demandar peticiones analíticas al CNM para diagnóstico de parotiditis, o lo hacen en escasa medida.
3. Se observa un ascenso muy acusado en los casos que se confirman con respecto al bienio 2021-2022 (de 5 y 10 en 2021 y 2022, respectivamente, a 24 y 61 en 2023 y 2024, respectivamente), aunque aún lejos de los que se confirmaban antes de la pandemia de COVID-19 (715 en 2019) cuyo origen coincidió con un pico histórico de incidencia. El número de casos genotipados también se ha incrementado.
4. Durante este bienio no se ha observado la dominancia de ningún genotipo, aunque el G y el H son los detectados más frecuentemente, con casos esporádicos adicionales de D y J. En consecuencia, no parece circular ninguna variante de VP de forma sostenida, a diferencia de lo que ocurrió a partir de 2005 con el linaje MuVi/Sheffield.GBR/1.05/ del genotipo G, cuya circulación

continúa solo se vio interrumpida por las medidas no farmacológicas de control de la pandemia. Es necesario continuar la vigilancia para comprobar si alguna de las estirpes detectadas llega a establecer circulación continuada.

5. Se ha diagnosticado un caso de parotiditis causado por la cepa Jeryl-Lynn que supone el segundo de estas características del que tenemos noticia en España. Además, se han detectado dos casos de parotiditis post-vacunal por cepa Leningrad-Zagreb en pacientes que habían sido vacunados en un país donde habitualmente se utiliza esta cepa, de manera similar a otros dos casos diagnosticados en el pasado.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe epidemiológico sobre la situación de la parotiditis en España, 2005-2023. Madrid, noviembre 2024. <https://hdl.handle.net/20.500.12105/26328>
2. Horcas de Frutos A, López-Perea N, Fernández-García A, Gavilán AM, Echevarría JE, Olivares-Quintanar D, Masa-Calles J. Vigilancia epidemiológica y virológica de la parotiditis en España, 2005-2022. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(3):139-165. <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1314>
3. Echevarría JE, Fernández-García A, de Ory F, Pérez-Olmeda MTP, Gavilán A, Castellanos A, González-Martínez I, Berciano JM, Hoyas C, Salvador F, Ruíz-Velázquez S, de la Fuente J, Balfagón P, Murillo MA, Castillo M, Pérez Grajera, I. Programa de parotiditis. En Echevarría Mayo J. E.; Oteo Iglesias J.; (editores). Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021. 180 páginas. N.I.P.O. e-pub: 834210318. <https://hdl.handle.net/20.500.12105/14139>
4. Echevarría JE, Fernández-García A, Pérez-Olmeda MT, Gavilán A, Masa-Calles J, López-Perea N, Castellanos A, González-Martínez I, Berciano JM, Ruíz-Velázquez S, de la Fuente J, Balfagón P, Murillo MA, Castillo M, Pérez Grajera I. Programa de parotiditis. En Echevarría JE, Oteo Iglesias J, Jado García I (editores). Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022 Majadahonda (Madrid); Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología; 2023. 218 páginas. N.I.P.O Epub: 83423020X. <https://hdl.handle.net/20.500.12105/16683>
5. Gavilán AM, Fernández-García A, Rueda A, Castellanos A, Masa J, López-Perea N, Torres de Mier MV, de Ory F, Echevarría JE. Genomic non-coding sequences reveal hidden patterns of mumps virus circulation in Spain, Eurosurveillance, 2018, 23(15): 1-8. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.15.17-00349>
6. Gavilán AM, Díez-Fuertes F, Sanz JC, Castellanos AM, López-Perea N, Jiménez SM, Ruiz-Sopeña C, Masa-Calles J, García-Comas L, de Ory F, Pérez-Olmeda M, Fernández-García A, Echevarría JE. Increase of diversity of mumps virus genotype G SH variants circulating among a highly immunized population: Spain, 2007-2019. Journal of Infectious Diseases. 2022. 227(1):151-160. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac176>
7. Gavilán AM, Reijnen L, Castellanos AM, Woudenberg T, López-Perea N, Masa-Calles J, Echevarría JM, Fernández-García A, Bodewes R. Compared circulation patterns of Mumps virus in The Netherlands and Spain (2015-2020). Frontiers in Microbiology. 2023.16;14:1207500. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1207500. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1207500>

Sarampión y Rubeola

Informe elaborado por A. Fernández-García^{1,3}, J.E. Echevarría^{1,3}, J. Masa-Calles^{2,3}, N. López-Perea^{2,3}, M.T. Pérez-Olmeda^{4,5}, E. Calonge^{4,5}, J. M. Berciano¹, V. Recio, A. M. Gavilán^{1,3}, I. Pérez-Grajera⁴, M.A. Murillo⁴, M. Castillo⁴, L. Barbero⁴.

1. Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Víricas Inmunoprevenibles, Centro Nacional de Microbiología (CNM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). 2. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). 3. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, ISCIII. 4. Laboratorio de Serología, CNM, ISCIII. 5. CIBER de Enfermedades Infecciosas, ISCIII.

INTRODUCCIÓN

El sarampión y la rubeola son enfermedades víricas exantemáticas de gran importancia para la Salud Pública. El sarampión es la enfermedad inmunoprevenible más contagiosa y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil en el mundo, a pesar de disponer de una vacuna segura y efectiva. La rubeola puede dar lugar a una infección congénita provocando aborto espontáneo, muerte fetal o el síndrome de rubeola congénito (SRC), en función del tiempo de embarazo en el que se produce la primoinfección. Ambas enfermedades están sometidas a un proceso de eliminación liderado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La OMS declaró el sarampión eliminado en España en el año 2016 y la rubeola en 2015, por la ausencia de transmisión endémica en un período de al menos 36 meses. La etapa post-eliminación se caracteriza por la existencia de casos esporádicos y brotes importados o relacionados con la importación. Los casos de sarampión se dan fundamentalmente en personas adultas sin vacunar. Asimismo, aumenta la frecuencia de casos de sarampión en personas correctamente vacunadas, especialmente en el ámbito sanitario. Esto supone un reto tanto en la sospecha, puesto que en muchos casos se producen síntomas leves (sarampión modificado), como en el diagnóstico, dado que el valor predictivo de la IgM disminuye, cobrando especial importancia el diagnóstico molecular. Entre el año 2017 y 2020, hasta la llegada de la pandemia de COVID-19, se produjo un aumento de los casos de sarampión, coincidente con el notable aumento de casos a nivel mundial. Debido a las medidas de control de la pandemia, incluyendo la ausencia de movilidad a nivel global, los casos de sarampión disminuyeron notablemente en todo el mundo. Tras la recuperación de la movilidad global y el cese de las medidas de control de la pandemia de COVID-19, se está produciendo un aumento notable de los casos de sarampión a nivel global con la producción de grandes brotes en todas las regiones de la OMS, que continua en la actualidad. Esta reemergencia del sarampión se debe, a la disminución de las coberturas de vacunación y el cese de las campañas en muchos países del mundo. En España, desde finales de 2023 se está produciendo un aumento de casos y brotes de sarampión como reflejo de la situación mundial, con 227 casos confirmados en 2024, la mayoría de ellos agrupados en brotes de brotes de pequeño-mediano tamaño, con relevancia del ámbito sanitario y en grupos de población no vacunada procedentes de otros países, que eran trabajadores/as del sector agrícola (1,2).

El último Plan Estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola en España (2021-2025) se aprobó en 2021 (3). En la situación actual de eliminación de la transmisión endémica de sarampión en nuestro país, la investigación de laboratorio de los casos sospechosos es imprescindible. Se recomienda tomar las tres muestras

clínicas en el primer contacto del caso sospechoso con el sistema sanitario: exudado faríngeo y orina para PCR y suero para serología, con el fin de obtener el mejor rendimiento diagnóstico y optimizar la oportunidad en el establecimiento de las medidas de control. Después, se deben seguir los algoritmos de diagnóstico para países en eliminación incluidos tanto en el Plan de Eliminación como en el Protocolo de Vigilancia de sarampión vigente, aprobado en Julio de 2024 (4). En esta situación, la integración de los datos epidemiológicos y de laboratorio, incluyendo la vigilancia genómica, es fundamental. En España disponemos de la base de datos de la Red Nacional de Vigilancia (SIVIES Plus) que es una base de datos única en la que se incluyen los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de cada caso. Para evaluar la calidad de la vigilancia y verificar la eliminación, OMS-Europa solicita a los países miembros un informe anual en cuya elaboración participan el CNE, el CNM y el Ministerio de Sanidad (grupo de trabajo del Plan de Eliminación), en el que se incluyen diversos indicadores sobre la vigilancia de laboratorio.

La OMS establece unos criterios de calidad muy exigentes que deben cumplir los laboratorios que participan en la vigilancia (5,6). El Laboratorio Nacional de Referencia para Sarampión y Rubeola (LNR-SR) del CNM, trabaja bajo un sistema de calidad acreditado por la OMS. Además, se encarga de la notificación de los datos de laboratorio de cada muestra recibida a través del Programa Específico de Vigilancia Microbiológica mediante la plataforma WIISE, así como de las secuencias obtenidas de cada caso confirmado a MeaNS, la base de datos de la OMS, según las exigencias de la Red Global de Laboratorios de la OMS a la que pertenece.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este programa específico de vigilancia microbiológica (PEVM) se lleva a cabo en el Laboratorio Nacional de Referencia para Sarampión y Rubeola (LNR-SR) del CNM. En el año 2024 se produjo un aumento muy notable de casos sospechosos notificados y confirmados respecto al año 2023 (Tabla 2), como reflejo de la situación de expansión del sarampión en la Región Europea de la OMS y a nivel global (7). En la mayoría de los casos sospechosos de sarampión notificados en 2023 y 2024 se realizó investigación de laboratorio (96,6% y 95,7%), sin embargo, los casos estudiados en un laboratorio acreditado por la OMS o con criterios de calidad reconocidos, según los criterios de la OMS fue menor (69% y 89,3%). En el 60,3% de los casos notificados en 2023 y en el 63,8% de los de 2024 se recogieron muestras tanto para serología como para RT-PCR. La mayor parte de los casos confirmados fueron genotipados y analizados para identificar la variante de la secuencia N450, superando el estándar de calidad de la OMS (80% de las cadenas de transmisión) (6). En rubeola, todos los casos notificados en 2023 y en 2024 fueron descartados, con investigación de laboratorio en la mayoría de ellos (92,3%).

Tabla 2. Resultados de vigilancia microbiológica de sarampión en el CNM en 2023 y 2024.

PEVM SARAMPIÓN	2023	2024	TOTAL
Casos totales notificados (SIVIES) ^a	58	467	525
Casos estudiados por laboratorio (SIVIES) ^a (% de notificados)	56 (96,6)	447 (95,7)	503 (95,8)
Casos confirmados (SIVIES) ^a	14	227	241
Casos confirmados por laboratorio (SIVIES) ^a (% de confirmados)	13 (92,9)	211 (93,0)	224 (92,9)
Casos genotipados (SIVIES) ^{ab} (% de confirmados)	10 (76,9)	146 (64,3)	157(70,1)
Número de brotes (SIVIES) ^a	4	30	34
Número de brotes genotipados (SIVIES) ^a (% de brotes)	3 (75,0)	28 (93,3)	31(91,1)

Casos estudiados CNM (% de estudiados por laboratorio)	23 (41,0)	226 (50,5%)	249 (49,5)
Casos genotipados en CNM ^b (% respecto a genotipados)	6 (60,0)	111 (76,0)	117 (75,0)
Muestras estudiadas en CNM ^c	47	510	557
Muestras estudiadas para PCR en CNM	32	365	397
PCR positivas (% de las estudiadas para PCR)	8 (25,0)	206 (56,4)	214(53,9)
Ex. Faríngeos o nasofaríngeos positivos (% del total de PCR pos)	5 (62,5)	106 (51,4)	111 (51,8)
Orinas positivas (% del total de PCR pos)	3 (37,5)	93 (45,1)	96 (44,8)
Sueros positivos (% del total de PCR pos)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros (sangre completa, LCR, ex. Ac. nucleico)	0(0,0)	3 (1,5)	3 (1,5)
Muestras suero estudiadas para serología en CNM	15	145	160
IgM positivas (% de las estudiadas serología)	3 (20,0)	77 (53,1)	80 (50,0)
Avidez de IgG sarampión	10	79	89
Diagnóstico diferencial : PVB19 positivos por PCR	0	37	37
Diagnóstico diferencial : RUB positivos por PCR	0	0	0
Diagnóstico diferencial : Otros positivos por PCR	1	3	4

^aDatos analizados por Noemí López Perea y Josefa Masa Calles, del Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII), e incluidos en los informes anuales.

^bSe excluyen los casos de genotipo A[vac], descartados.

^cSe presentan los datos de las muestras totales, generalmente más de una por cada caso estudiado (suero y exudado faríngeo/orina).

En el CNM se recibieron muestras de 249 casos sospechosos de sarampión (49,5% del total investigado por laboratorio) y 7 de rubeola (53,8% del total) en el periodo de estudio. Todas las muestras recibidas en el PEVM se investigan para ambas enfermedades, de acuerdo con los criterios de la OMS. Además, se estudia la presencia de PVB19 en todas las muestras recibidas para RT-PCR y aquellos casos que resultan positivos se confirman en suero mediante PCR y serología. La mayoría de las muestras recibidas a través del PEVM fueron para la detección de ARN vírico por RT-PCR en sarampión (tabla 2) y en rubeola (tabla 3). Esto permitió llevar a cabo un diagnóstico diferencial identificando otro patógeno en el 22,4% (41 de 183) de las muestras estudiadas que habían resultado negativas mediante RT-PCR (tabla 2), en su mayoría pertenecientes a casos que no se podían descartar con los resultados disponibles mediante PCR y serología, o por ausencia de muestras para serología, según los algoritmos de diagnóstico vigentes (4). El 90,2 % de las estudiadas fueron positivas a PVB19. Además, se detectaron 4 casos de sarampión confirmados coinfectados con PVB19.

Tabla 3. Resultados de vigilancia microbiológica de rubeola en el CNM entre 2023 y 2024.

PEVM RUBEOLA	2023	2024	TOTAL
Casos totales notificados (SIVIES) ^a	6	7	13
Casos estudiados por laboratorio (SIVIES) ^a (% de notificados)	6 (100)	6 (85,7)	12 (92,3)
Casos confirmados (SIVIES) ^a	0	0	0
Casos confirmados por laboratorio (SIVIES) ^a (% de confirmados)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Casos genotipados (SIVIES) ^{ab} (% de confirmados)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
numero de brotes (SIVIES) ^a	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)

numero de brotes genotipados (SIVIES) ^a (% de brotes)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
casos SRC confirmados ^a	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
casos SRC genotipados ^a	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Casos estudiados CNM (% de estudiados por laboratorio)	1 (16,6)	6 (100)	7 (53,8)
casos genotipados en CNM ^b (% respecto a genotipados)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muestras estudiadas en CNM ^c	1	14	15
Muestras estudiadas para PCR en CNM	0	10	10
PCR positivas (% de las estudiadas para PCR)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ex. Faríngeos o nasofaríngeos positivos (% del total de PCR pos)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orinas positivas (% del total de PCR pos)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sueros positivos (% del total de PCR pos)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros (sangre completa, LCR, ex. Ac. nucleico)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muestras suero estudiadas para serología en CNM	1	4	5
IgM positivas (% de las estudiadas serología)	1 (100)	3 (75,0)	4 (80,0)
Avidez de IgG rubeola	1	1	2
Diagnóstico diferencial : PVB19 positivos por PCR	0	0	0
Diagnóstico diferencial : SAR positivos por PCR	0	0	0
Diagnóstico diferencial : Otros positivos por PCR	0	0	0

Notas al pie en la tabla 2.

En la situación actual de post-eliminación, la información genómica aporta evidencia sobre la ausencia de circulación endémica del virus en nuestro territorio. El LNR del CNM realizó el análisis genómico de los virus del sarampión identificados en las muestras de los casos confirmados en el propio laboratorio (75% de total de los casos genotipados, tabla 2) y de las secuencias N450 recibidas desde el Laboratorio de Referencia de Andalucía y el Laboratorio de Referencia de Cataluña, para la inclusión de los datos de vigilancia genómica en el Informe Anual del Plan de Eliminación de sarampión y rubeola. La diversidad de los virus del sarampión circulantes ha disminuido muy notablemente después de la pandemia de COVID-19, encontrando en la actualidad solo dos genotipos a nivel global (B3 y D8) (7), lo que limita la capacidad del genotipado, para establecer los patrones de circulación de los virus, establecer hipótesis sobre el origen de importación de los casos, trazar las cadenas de transmisión y vincular o desvincular casos entre sí. Por este motivo se lleva a cabo el análisis de variantes de la secuencia N-450, la recomendada por la OMS para genotipar, y en algunos casos combinada con la secuencia MF-NCR (8).

En 2023 se genotiparon 10 casos de sarampión y en 146 en 2024. Se identificaron diferentes variantes tanto de genotipo B3 como de genotipo D8, algunas de ellas “named strains” previamente descritas en MeaNS. En 2023 se identificaron tres variantes del genotipo D8 en tres de los cuatro brotes notificados. La “named strain” MVs/Victoria.AUS/6.11[D8] (DSId: 2279) se identificó en un caso perteneciente a un brote declarado en 2022 y en otro caso importado. En otros tres casos esporádicos se identificaron variantes del genotipo B3: dos casos con “named strain” MVs/Quetta.PAK/44.20[B3] (DSId: 6418) y un caso con la variante B3-8705. En 2024 se identificaron 10 variantes del genotipo B3 y 8 del genotipo D8; 6 de ellas eran “named strain” MeaNS: MVs/Quetta.PAK/44.20[B3] (DSId: 6418) que se identificó en siete brotes y ocho casos esporádicos, la mayoría de los cuales fueron importados de Marruecos. Otras variantes del genotipo B3 pertenecientes al

linaje MVs/Quetta.PAK/44.20[B3] se identificaron en seis brotes y cuatro casos esporádicos, la mayoría de los cuales también se importaron de Marruecos. Además, se importó un caso esporádico de la “named strain” MVs/Manchester.GBR/44.23[B3]. La “named strain” MVs/Patan.IND/16.19[D8] (DSId: 5963) se identificó en nueve brotes y ocho casos esporádicos, algunos de los cuales fueron importados de Rumanía. La “named strain” MVs/Victoria.AUS/39.22[D8] (DSId: 8350) se identificó en cuatro brotes y dos casos esporádicos. Además, se identificaron otras variantes diferentes del genotipo D8 en tres brotes y tres casos esporádicos.

CONCLUSIONES

- El PEVM de Sarampión y Rubeola del CNM sigue manteniendo el fin de cumplir con las recomendaciones del Plan Estratégico para la Eliminación de Sarampión y Rubeola, que a su vez se ajusta a las recomendadas por la OMS, y se ha adaptado a los nuevos algoritmos de diagnóstico incluidos en el citado plan.
- El diagnóstico de laboratorio de sarampión y rubeola se realiza fundamentalmente en los laboratorios de origen de las CCAA; el LNR-SR (CNM) actúa como laboratorio de referencia para dotar de todas las técnicas necesarias en caso de no disponer de ellas, para la confirmación de los resultados, para formar y asesorar sobre los diferentes aspectos de la vigilancia de laboratorio, para llevar a cabo la vigilancia genómica a nivel nacional y para la notificación de los datos de laboratorio a la OMS.
- El diagnóstico molecular cobra especial importancia en la situación de eliminación en la que nos encontramos. Sin embargo, un resultado negativo por RT-PCR no permite descartar el caso, si no hay un diagnóstico alternativo de otro patógeno, por lo que sigue siendo relevante disponer del *set* completo de muestras para hacer serología en paralelo y tener un adecuado rendimiento diagnóstico.
- El diagnóstico diferencial ha permitido identificar el agente patógeno en el 22,4% de las muestras que resultaron negativas por PCR para sarampión, siendo en su mayoría casos de PVB19.
- La integración de los datos epidemiológicos y de laboratorio en la vigilancia es fundamental para la clasificación de los casos y la verificación de la eliminación en esta etapa de post-eliminación. El análisis de variantes de secuencia N-450 ha permitido mejorar la confirmación del origen de los casos y estudio de los brotes.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Centro Nacional de Epidemiología, Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CIBERESP y Ministerio de Sanidad. Plan Estratégico Para La Eliminación Del Sarampión y La Rubeola En España. Informe Anual 2023. (2024). https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_sar-rub_2023-4
2. Plan Estratégico para la Eliminación del sarampión y rubeola en España. Sarampión en poblaciones con alto riesgo de transmisión: recomendaciones de salud pública para profesionales sanitarios. (2025). <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/sarampion-rubeola/docs/recomendacionesSarampionBrotes.pdf>

3. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Plan estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola en España. Ministerio de Sanidad. (2021). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/sarampionrubeola/docs/PlanEstrategico_SarampionyRubeola.pdf
4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia del sarampión. (2024). Disponible en: <https://cne.isciii.es/documents/d/cne/protocolo-de-vigilancia-del-sarampion>
5. World Health Organization. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome, 2018. Disponible en: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/
6. Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud. Eliminating Measles and Rubella in the WHO European Region; Integrated Guidance for Surveillance, Outbreak Response and Verification of Elimination. (2024). Disponible en: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7cc02057-f2bc-40a9-bb64-962a4511441a/content>
7. Organización Mundial de la Salud. Update: circulation of active genotypes of measles virus and recommendations for use of sequence analysis to monitor viral transmission. Weekly Epidemiological Record 97, 485–492 (2022).
8. Jacqueline, C. et al. Utility of MF-non coding region for measles molecular surveillance during post-elimination phase, Spain, 2017–2020. Front Microbiol 14, (2023).

Rotavirus

Informe elaborado por M. D. Fernandez-García*, M. Cabrerizo*, N. García-Ibáñez.

Laboratorio de Referencia e Investigación en enfermedades Víricas Inmunoprevenibles. Unidad de Enterovirus y Gastroenteritis víricas. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

* CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP.

INTRODUCCIÓN

Los rotavirus son la causa más frecuente de gastroenteritis aguda (GEA) a escala mundial en niños menores de cinco años(1). La deshidratación es la complicación más frecuente, con alto riesgo de hospitalización y mortalidad en países en desarrollo, y de morbilidad y coste sanitario en los industrializados. Casi todos los niños padecen al menos un episodio de GEA por rotavirus antes de los 2 años, siendo más grave y con mayor riesgo de ingreso cuanto menor es la edad. En algunos casos también puede asociarse a manifestaciones neurológicas, un fenómeno poco frecuente pero bien documentado.

En España hay disponibles desde 2006 dos vacunas frente a rotavirus autorizadas en la UE, RV1 (Rotarix®, monovalente G1P[8]) y RV5 (RotaTeq®, pentavalente G1, G2, G3, G4 y P[8])(1). Son vacunas de virus vivos atenuados que se administran por vía oral. Ambas han demostrado ser seguras y eficaces, con una efectividad en nuestro país frente a la enfermedad grave y la hospitalización entre 80-95%(2). En España, aunque al principio no estuvieron financiadas, las vacunas frente al rotavirus lograron coberturas intermedias por recomendaciones pediátricas. En 2019 se aprobó su financiación para prematuros. Más recientemente, en 2024, se ha aprobado su inclusión en el calendario de vacunaciones, estableciendo como fecha límite para su incorporación en todas las Comunidades Autónomas (CCAA) diciembre de 2025.

En ensayos clínicos se ha observado excreción del virus vacunal en heces, sobre todo en los 7 días tras la dosis, aunque no siempre con síntomas. Pese a la seguridad y eficacia de las vacunas, algunos países han documentado rotavirus derivados de vacuna (RDV) productores de GEA (posiblemente por excreción posvacunal o transmisión horizontal), eventos de reordenamiento entre cepas vacunales y wild-type que podrían aumentar la virulencia, y fallos vacunales en niños con pauta completa dado que las vacunas frente al rotavirus no proporcionan inmunidad esterilizante. En España, la infección por rotavirus no está en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, aunque sí es obligatoria la notificación de los brotes.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA

Los rotavirus se caracterizan por su elevada variabilidad genética, resultado de mutaciones, reorganizaciones de su genoma segmentado y transmisiones zoonóticas, lo que facilita la aparición de nuevas cepas con capacidad de infectar a humanos. Esta diversidad representa un reto para la eficacia de los programas de vacunación, ya que podría comprometer la protección conferida por las vacunas actuales. Por ello, es fundamental conocer los genotipos circulantes antes y después de la introducción de la vacuna, detectar posibles cepas emergentes que escapen a la inmunidad vacunal y evaluar la gravedad de los casos en personas vacunadas, con el fin de

garantizar la efectividad y sostenibilidad de las estrategias de vacunación. En 2017, el ECDC publicó una serie de recomendaciones en las que instaba a realizar actividades de vigilancia tanto antes como después de la introducción de la vacuna frente al rotavirus en un país. Entre estas medidas se incluía, entre otras, el genotipado del rotavirus en una muestra geográficamente representativa y mantenida en el tiempo, así como en los casos de infección que requieren hospitalización en niños vacunados(3).

El Programa Específico de Vigilancia Microbiológica (PEVM) de rotavirus tiene por tanto los siguientes objetivos:

1. Conocer si están emergiendo nuevos genotipos de rotavirus. A pesar de que las vacunas confieren inmunidad heterotípica es importante vigilar los cambios en los genotipos de rotavirus circulantes ya que se desconoce si la protección se extiende a nuevas cepas o cepas atípicas emergentes de rotavirus.
2. Conocer si hay reemplazo de genotipos circulantes.
3. Conocer si existen casos de GEA asociados a RDV y determinar si se deben a excreción posvacunal en vacunados o a posible transmisión horizontal en no vacunados.
4. Caracterizar las cepas asociadas a casos de fallos vacunales.
5. Caracterizar las cepas asociadas a casos con complicaciones neurológicas.

DISEÑO DEL PROGRAMA

Sujetos de estudio: casos humanos de GEA o enfermedad neurológica (encefalitis, meningitis, convulsiones, etc.) producidos por rotavirus, previamente confirmados.

Participantes: todos los laboratorios de microbiología hospitalaria de la red pública y los laboratorios de salud pública de las CCAA con el objetivo de tener una muestra lo más representativa posible de los genotipos circulantes. Los laboratorios participantes envían muestras positivas a rotavirus junto con un cuestionario clínico-epidemiológico. Este recoge información clave como los antecedentes de vacuna de rotavirus, la fecha de la última dosis o presencia de posibles coinfecciones por enteropatógenos que puedan explicar la etiología de la GEA.

Tipo de muestra: Heces para los casos de GEA; Líquido cefalorraquídeo para los casos donde hay complicaciones neurológicas por rotavirus; Extracto de RNA viral.

A nivel metodológico, actualmente el programa incluye la caracterización genotípica de las cepas de rotavirus mediante amplificación por PCR con cebadores específicos y secuenciación de los genes VP4 y VP7 de la cápsida.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

El PEVM de rotavirus se puso en marcha en abril de 2023; el cuestionario clínico-epidemiológico comenzó a aplicarse en agosto de ese mismo año. Durante 2023 y 2024 se recibieron 286 y 617 muestras, respectivamente (903 en total) (Figura 1). Todas las muestras analizadas correspondieron a heces de pacientes con GEA, diagnosticada como positiva a rotavirus en los hospitales de origen. En un único caso, además del cuadro de GEA, se registró una complicación neurológica en forma de convulsiones. En el 22,5% de las

muestras con datos de diagnóstico diferencial (162/719) se detectó al menos un enteropatógeno adicional, siendo el más frecuente el norovirus (42%; 68/162).

No se observan diferencias relevantes por sexo (razón hombre/mujer: 1,03). La mediana de edad fue de 25,9 meses (rango: 0–1171,3 meses, 0–97 años). La mayoría de los casos fue en niños menores de 2 años (57,3%; 511/892) observándose un descenso progresivo a partir del segundo año de vida (**Figura 1**). Este patrón es coherente con la evidencia previa, que sitúa una mayor carga de enfermedad por rotavirus entre los 6-24 meses.

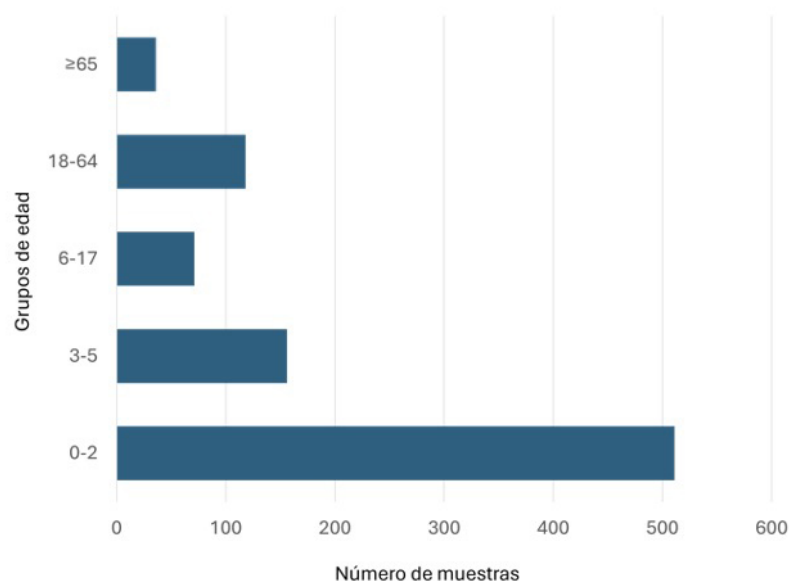


Figura 1. Número de muestras rotavirus-positivas enviadas por los hospitales participantes en el PEVM por grupo de edad.

Dado que los niños de 0 a 5 años concentran la mayor carga de enfermedad, los análisis de vacunación y fallos vacunales se centrarán en este grupo. Entre los casos con registro de vacunación, el 37,5% (200/534) no estaban vacunados. De los que sí lo estaban, la mayoría habían recibido RV1 (80,2%; 268/334). Según la definición de fallo vacunal (caso con pauta completa de vacunación, con al menos 15 días transcurridos entre la última dosis y el episodio de GEA, y excluyendo tanto los RDV como las coinfecciones con otros enteropatógenos) se identificaron 112 casos, en los cuales el genotipo predominante fue el G3P[8] (91%). La mediana de edad del fallo vacunal fue de 586,5 días ($\approx$ 19 meses; 1,6 años), con un rango de 42 a 2045 días.

En 2023-24, los meses con mayor número de muestras fueron mayo (246) y junio (184), lo que evidencia una estacionalidad marcada, con un pico de circulación a finales de primavera (**Figura 2A**). En climas templados, el patrón clásico situaba el máximo de rotavirus en invierno (diciembre–marzo). Con la vacunación infantil, diversos países europeos han descrito temporadas más breves y picos retrasados hacia la primavera. En este contexto, los máximos observados en mayo-junio se alinean con los desplazamientos posvacunales descritos en Europa(4). El programa alcanzó una cobertura geográfica bastante amplia, aunque con representatividad desigual entre años, propia de la fase inicial del PEVM y la incorporación progresiva de hospitales (**Figura 2B**).

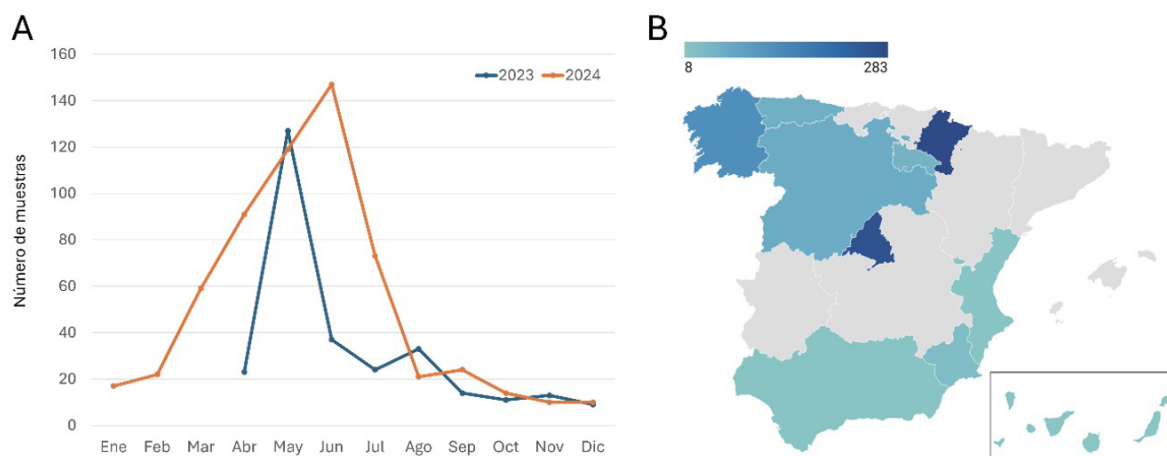


Figura 2. A) Distribución mensual de las muestras rotavirus-positivas recibidas por el PEVM de rotavirus (2023-2024); B) Distribución territorial de las muestras recibidas por el PEVM de rotavirus (2023-2024).

Del total de muestras de GEA positivas a rotavirus enviadas por los hospitales, 655 (72,5%) fueron positivas en la PCR de genotipado, identificándose el genotipo específico en 648 (98,9%) (**Figura 3A**). El 27,5% de cepas negativas se explica por la mayor sensibilidad de los paneles multiplex en tiempo real, cada vez más utilizados en los hospitales, y que detectan infecciones con cargas virales muy bajas. El genotipo predominante fue G3P[8] (86%; 557/648), seguido por G2P[8] (4,8%; 31/648), G1P[8] derivado de vacuna (4,3%; 28/648), G2P[4] (1,4%; 9/648) y G9P[4] (1,1%; 7/648). Otros genotipos poco frecuentes (<1%) fueron: G8P[8], G1P[8], G12P[8]. Se detectaron también de forma esporádica (0,1%) genotipos atípicos (p. ej., G6P[14], G3P[14], G3P[6]) (**Figura 3B**). Más del 80% de las cepas G3P[8] correspondieron al linaje equine-like (EQL) en concordancia con lo observado recientemente en otros países europeos (4). Estas cepas recombinantes humano-equino se caracterizan por un VP7 de origen equino y una constelación DS1-like, a diferencia de las G3-linaje I, históricamente predominantes y con constelación Wa-like.

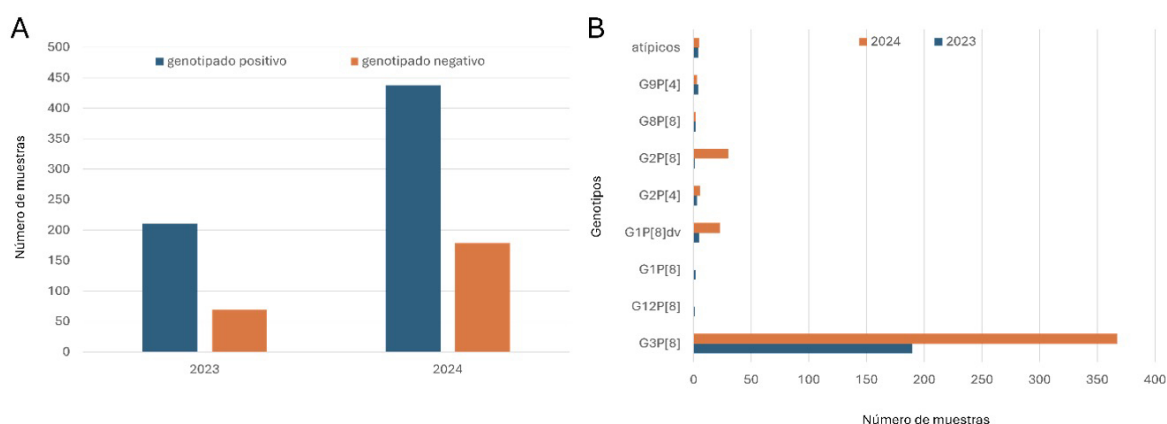


Figura 3. Genotipado de rotavirus. A) Total de muestras con resultados positivos/negativos de genotipado, 2023-2024. B) Caracterización de los genotipos de rotavirus, 2023-2024. dv: derivado de vacuna.

En años previos, en España y Europa circulaban genotipos asociados tanto a la constelación Wa-like (p.ej., G1P[8], predominante durante las últimas décadas) como a la DS-1-like (p.ej., G2P[4]). Sin embargo, cabe destacar, que en este periodo 2023–24, los genotipos más frecuentes (>1%) (G3P[8]-EQL, G2P[4], G2P[8] y G9P[4]) pertenecieron todos exclusivamente a la constelación DS-1-like (**Figura 3B**), en línea con la tendencia observada en Europa y otras regiones. Este cambio podría estar relacionado con la presión inmunitaria derivada de las vacunas basadas en cepas Wa-like, la ventaja adaptativa de las cepas DS-1-like (especialmente G3P[8]-EQL) que muestran mayor capacidad de transmisión y adaptación en la población humana, o a la propia dinámica natural de reemplazo cíclico en la circulación de rotavirus.

El PEVM de rotavirus se inició progresivamente en 2023–24, coincidiendo con la introducción escalonada de la vacuna en los calendarios regionales. Por tanto, en esta transición entre vacunación privada y pública cabría esperar diferencias de cobertura entre CCAA y, por tanto, presiones vacunales distintas capaces de influir en la circulación de cepas. Sin embargo, la circulación predominante de un solo genotipo (G3-EQL) podría sugerir que, pese a las diferencias teóricas de cobertura, factores como la ventaja competitiva del G3-EQL o unas coberturas aún insuficientes para ejercer presiones diferenciales podrían haber contribuido a homogeneizar el patrón observado.

En 2023-24, los RDV representaron el 4,3% de los casos (**Figura 3B**), un hallazgo esperable tras la vacunación, dado que se ha descrito una asociación temporal entre la administración vacunal y episodios de diarrea por RDV. Esta proporción es consistente con lo observado en Europa (1,6–21% según país y contexto epidemiológico) (2). En total, se identificaron 28 casos de GEA asociados a RDV (genotipo G1P[8]), todos en lactantes con una mediana de edad de 2,8 meses (rango: 2,1–6). El análisis de secuencias confirmó que todas las cepas correspondían a derivados de RV1. El intervalo mediano entre la última dosis y la toma de muestra fue de 25 días (IQR: 8–36), con un máximo de 72 días, lo que resulta compatible con excreción posvacunal en la mayoría de los casos.

La principal limitación del PEVM radica en que la GEA por rotavirus no es actualmente una enfermedad de declaración obligatoria en España, de modo que el envío de muestras depende de la participación voluntaria de los hospitales.

CONCLUSIONES

- La decisión de introducir la vacuna frente al rotavirus en el calendario, junto con la necesidad de alinearse con las recomendaciones del ECDC de realizar vigilancia molecular antes y después de su introducción, motivó el desarrollo de este PEVM.
- El PEVM alcanzó una cobertura geográfica amplia pero desigual entre años, propia de la fase inicial y de la incorporación progresiva de centros.
- La vigilancia mostró una estacionalidad desplazada hacia finales de primavera, un patrón más tardío que el clásico invernal y coherente con los desplazamientos posvacunales descritos en Europa.
- Predomina un único genotipo, G3P[8] (86%); la mayoría (80%) pertenece al linaje EQL.
- Dominan los genotipos con constelaciones DS-1-like, reflejando el desplazamiento de las cepas Wa-like (p.ej., G1P[8]) y sobre las que se basan las vacunas disponibles.
- El 27,5% de muestras no genotipadas se debió probablemente a limitaciones metodológicas y no

la circulación de cepas atípicas ni falsos positivos de los paneles multiplex. Por ello, desde 2025 se ha solicitado el envío de muestras con Ct <30.

- La mediana de edad de los fallos vacunales (≈ 19 meses; 1,6 años) podría apuntar a un inicio más temprano de la pérdida progresiva de protección, descrita sobre todo a partir del segundo año de vida.
- El 4,3% de los genotipos fueron RDV, concretamente G1P[8] derivados de RV1, compatibles con excreción posvacunal, sin detección de RDV derivados de RV5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calendario de vacunaciones e inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2025. Enero 2025. [Internet]. Available from: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/final_cav-aep_01-01_calendario-2025_1.pdf
2. Recomendaciones de vacunación frente a rotavirus. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, enero 2024. [Internet]. 2024. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Rotavirus_Recomendaciones2024.pdf
3. ECDC. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. September 2017. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>.
4. Dan Hungerford. EUROROTANET ANNUAL REPORT 2022/23. Available at: https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2025/04/EuroRotaNet_report-2023_20250331_final_v1.0.pdf.

Enfermedades Víricas Transmitidas por Vector

Informe elaborado por M.P Sánchez-Seco*, A. Vázquez†, A. Negredo*, M.T. Pérez-Olmeda*, E. Calonge*, L. Herrero*, F. Molero, T. del Peso, P. Sánchez*, L. Guillén*, N. Labiod*, R. Gutiérrez-López*, A. Peña, J. de la Fuente, P. Balfagón, M.A. Murillo, I. Pérez-Grajera y M. Castillode la Osa, L. Barbero.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Serología y Arbovirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

† CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP.

* CIBER de Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Víricas Transmitidas por Vector (EVTV), en su mayoría, son consideradas como Enfermedades de Declaración Obligatoria desde 2014 y muchas de ellas, están recogidas, en los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) aprobados en 2013. En el CNM, desde 2012, son estudiadas dentro del Programa de Vigilancia de EVTV. Los resultados del mismo desde su inicio hasta 2020 se recogen en un capítulo del libro “Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología, (diciembre 2021)”.

El estudio se aplica a: viajeros internacionales con sospecha clínica, de localización y de estacionalidad de patología viral importada relacionada con los agentes exóticos considerados; pacientes con enfermedad aguda, con inicio de síntomas dentro de las estaciones de actividad de los vectores involucrados en la transmisión de virus autóctonos en España, o en cualquier otro contexto medioambiental de riesgo, que muestren resultados negativos en origen para los agentes no transmitidos por vector relacionados con su etiología; pacientes con marcadores positivos de infección aguda reciente por cualquiera de los agentes considerados en los que se requiera confirmación del diagnóstico; casos de posible infección secundaria en torno a los casos índice detectados.

Puede participar cualquier laboratorio de microbiología hospitalaria de la red pública y los laboratorios de salud pública de las Comunidades Autónomas (CCAA) y Ciudades Autónomas.

Objetivos: Identificar los casos de infección por agentes víricos exóticos en viajeros internacionales que regresan a España sospechosos de EVTV por criterios clínicos y de localización geográfica. Caracterizar las cepas de virus involucradas, vigilar la aparición de casos secundarios; identificar los casos de infección sospechosos de EVTV autóctonos por criterios clínicos, de localización y de estacionalidad; detectar cambios en la frecuencia y la distribución geográfica de las EVTV que sean autóctonas de España.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

En el año 2023 se recibieron 1607 muestras en las que se pidió alguna determinación dentro del programa de vigilancia de EVTV mientras que en 2024 se recibieron 2265 muestras. Se observa cierta estacionalidad con un mayor número de peticiones en los meses de julio a noviembre. En 2023 el mes en el que menos muestras se recibieron fue enero (80) y en el que más en noviembre (196) (Fig 1). En el año 2024, los meses con menor y mayor número de muestras fueron enero (129) y agosto (268).

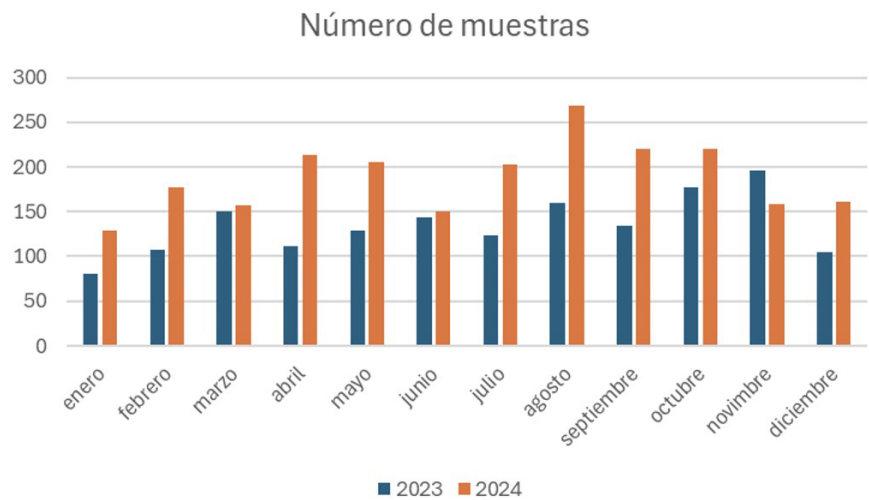


Figura 1. Número de muestras recibidas en el programa de EVTV en los años 2023 y 2024.

Estos datos objetivan el incremento en la demanda de búsqueda de patógenos en este programa. Este incremento se observa, no sólo en los dos últimos años, sino desde su inicio. Esto se ve en las determinaciones para detección de Virus Dengue (VDEN) que han sido: 286, 681, 760 y 909 en 2021, 2022, 2023 y 2024, respectivamente. Es decir, un aumento de casi un 320% en cuatro años. Este aumento se observa también en otros patógenos del programa (Virus Zika -VZIK-: 628, 1315, 2552, 3360 determinaciones en los mismos años o Virus Chikungunya -VCHIK-: 86, 200, 254 y 433, por ejemplo) (ver figura 2).

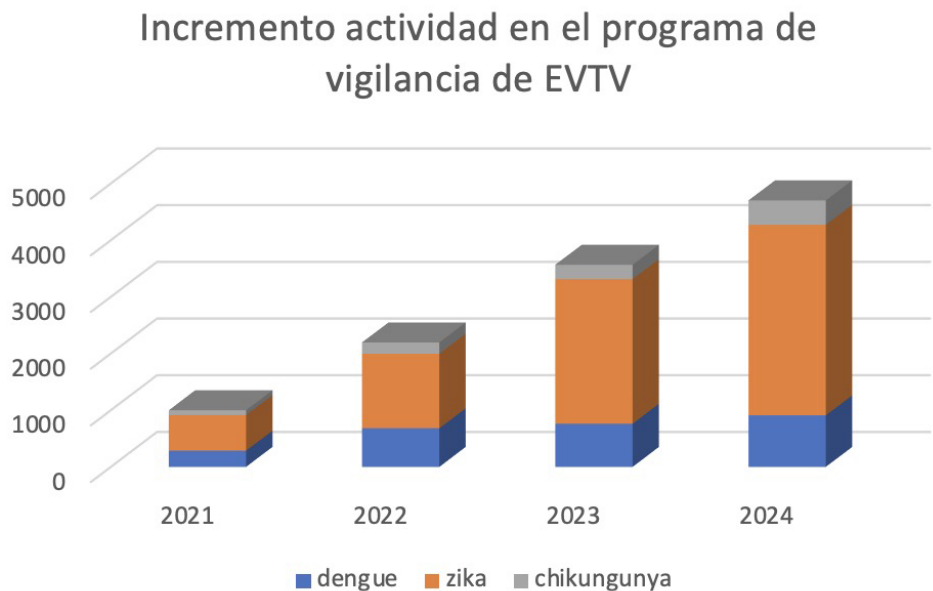


Figura 2. Número de muestras recibidas para detección de VDEN, VZIK y VCHIK en el programa de EVTV en los años 2023 y 2024.

La vigilancia de VZIK, VCHIK y VDEN tiene entre otros objetivos intentar impedir la aparición de ciclos autóctonos. Para ello es crucial detectar de forma temprana los casos agudos para implementar las medidas de salud pública pertinentes. Además, es importante conocer el origen del viaje de cara a determinar el riesgo real de contagio para los viajeros y poder establecer vínculos epidemiológicos en casos que así lo requieran.

En 2023 se diagnosticaron 56 casos de infección por **VDEN** (probables -IgM positiva- y confirmados) de los que se confirmaron 34 (PCR positiva y/o detección de antígeno NS1 para VDEN). En la tabla 1 se detallan los casos confirmados mediante detección directa y la región desde donde se envió la muestra excepto en los que se enviaron desde laboratorios centralizados (2) por desconocerse el origen real de la muestra. Como se puede observar, hubo un porcentaje considerable de casos agudos confirmados que llegaron a zonas donde el mosquito vector (*Aedes albopictus*) está ampliamente distribuido. De especial interés es la confirmación de un caso autóctono enviado desde Cataluña. Los casos para los que se conocía el origen procedían de República Dominicana (3), Cuba (2), Paraguay (2), Perú (1), Nicaragua/Colombia (1) y Tailandia (1). Es decir, casi todos venían de Latinoamérica.

El mismo análisis en 2024 indica, 76 casos de infección por VDEN de los que se confirmaron 41. En la tabla 1 se indican los lugares desde donde se enviaron las muestras, muchos de ellos con presencia de vector. El origen del viaje, para aquellos casos en los que se conocía, fue Cuba (5), Brasil (2), Maldivas (2), Indonesia (2), Venezuela (2), y un paciente vino de cada uno de estos lugares: Honduras, Mali, Filipinas, Caribe, Santo Domingo e Italia. En 2024 el origen fue más variado pero, de nuevo, el predominio fue Latinoamérica aunque, además de los lugares turísticos de Asia hubo algún caso africano y, sorprendentemente, un caso infectado en un viaje a Italia cuando allí se estaba produciendo un importante brote de dengue autóctono.

Tabla 1. Número de casos positivos a VDEN enviados desde las diferentes CCAA y ciudades autónomas en 2023 y 2024.

	2023	2024
Andalucía	0	0
Aragón	0	0
Asturias	4	0
Baleares	0	0
Canarias	1	8
Cantabria	0	0
Castilla-La Mancha	0	0
Castilla y León	4	3
Cataluña	1	0
Extremadura	0	1
Galicia	0	2
Madrid	9	16
Murcia	2	2
Navarra	6	4
País Vasco	0	0
La Rioja	0	0
Valencia	5	3
Melilla	0	1
Ceuta	0	0
lab central	2	1
Total	34	41

Para **VCHIK** se diagnosticaron nueve casos (5 probables y 4 confirmados) en 2023 y en 2024 sólo 4 probables.

En el caso de **VZIK** no se diagnosticó mediante técnicas directas ningún caso en ninguno de los años. En 2023 se vieron 4 casos con IgM positiva. Uno de ellos correspondía con un hombre procedente de Colombia en el que, además, se vio IgM frente a VDEN y frente al virus de la Fiebre Amarilla y que no presentó anticuerpos neutralizantes frente a VZIK. También resultó no tener anticuerpos neutralizantes una embarazada procedente de Colombia con IgM frente a VZIK positiva. Otra embarazada presentó una IgM positiva en ausencia de IgG por lo que no pudo neutralizarse pero no hubo muestra de seguimiento para poder ver seroconversión y anticuerpos neutralizantes. Finalmente hubo otro caso de un varón procedente de Cuba en el que se detectó IgM e IgG positiva frente a VZIK y frente a VDEN. En 2024 también se vieron 4 casos de IgM positiva. Una de las pacientes era una embarazada que tampoco tuvo IgG por lo que no se buscaron anticuerpos neutralizantes y de la que no se remitió muestra para seguimiento. Los otros tres eran pacientes. Todos tuvieron, además IgM frente a VDEN positiva. Ninguno, al no ser embarazadas, se sometió a neutralización y uno resultó ser un caso de VDEN confirmado mediante técnicas directas. Respecto a los resultados de neutralización se consiguió descartar la presencia del virus en casi la mitad de los casos: 301 de 699 (43%) y 386 de 837 (46%) fueron negativos en 2023 y 2024, respectivamente.

Además de los virus mencionados, en el programa se estudia un número importante de otros arbovirus y virus relacionados (robovirus, es decir, virus transmitidos por roedores o virus transmitidos por otros reservorios).

Se diagnosticaron dos casos probables de infección por **TBE** mediante detección de anticuerpos IgM frente a este virus en un paciente proveniente de Italia y otro de Suecia, ambos en 2023 que se confirmaron mediante neutralización. También este año se detectó un paciente con probable infección por **hantavirus** proveniente de EEUU con un resultado de IgM positiva, sin embargo, no se observó seroconversión por lo que se consideró un falso positivo lo que apoya que la detección mediante serología tenga que ser tratada con sumo cuidado antes de considerar un caso como positivo.

En el año 2024, concretamente el 9 de mayo, se produce desde la Organización Panamericana de la Salud la declaración de alerta epidemiológica en la región de las Américas, ya que en el último mes se habían detectado casos de fiebre de **Oropouche** en áreas fuera de la región amazónica en Brasil, instando a implementar las recomendaciones para el diagnóstico diferencial del virus y reforzar las medidas de vigilancia entomológica, control vectorial y de protección personal de la población a mayor riesgo. Por ello, en el CNM se pusieron a punto técnicas de detección molecular (posteriormente también técnicas serológicas) de forma que se estudiaron 129 sospechas de las que se detectaron 24 casos positivos por PCR, todos procedentes de Cuba.

Ese mismo año, 2024, el 14 de agosto la OMS declara una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) por el brote de **viruela símica (mpox)**. Su Director General declara que “el recrudecimiento actual de la mpox en distintas zonas de África, junto con la propagación de una nueva cepa sexualmente transmisible del virus causante de la enfermedad, constituye una emergencia, no solo para África, sino para todo el planeta. La mpox no recibió la atención que se merecía en África, donde se originó, y más tarde provocó un brote mundial en 2022. Es hora de actuar con decisión para evitar que la historia se repita”. Por ello se aumenta la vigilancia del clado Ib que es el causante del brote. En el CNM se ponen a punto técnicas para la detección específica de este clado y se refuerza la vigilancia a nivel nacional. Esto hace que, mientras que en 2023 sólo recibíamos muestras de 18 pacientes, el número subiera a 42 en 2024 (Ver capítulo Alertas para detalles).

Respecto a la vigilancia del **virus Toscana**, un virus transmitido por flebótomos, endémico en España desde hace décadas y cuya importancia crece a medida que se estudia más, parece un virus infradiagnosticado para el que debemos hacer un mayor esfuerzo en su vigilancia y detección. En 2023 se diagnosticaron tres casos, confirmados por neutralización y/o PCR, cinco de ellos en Murcia mediante detección de IgM y PCR y uno probable en Extremadura donde sólo se detectó IgM positiva (caso probable también para infección por el virus West Nile). En el año 2024 sólo tuvimos un caso probable (IgM positiva) en Andalucía.

Merece especial atención la vigilancia de los casos humanos de infección por el **virus West Nile**. En 2023 diagnosticamos 8 casos probables enviados desde Madrid (desde un centro de transfusiones, 1), Extremadura (4, de los que uno podría ser también una infección por VTOS), Andalucía (1) y Cataluña (2). Además, pudimos confirmar la infección por este virus en 12 casos: 10 de Extremadura, 1 de Andalucía y 1 enviado desde Valencia. En 2024 quedaron como probables 17 casos de Extremadura (14), Cataluña (2) y uno de Castilla La Mancha. Confirmamos, además, 28 casos: 20 de Extremadura, 3 de Navarra, Catilla La Mancha 1, Andalucía 3 y Cataluña 1.

Por último, comentaremos en este epígrafe la situación respecto a los casos de sospecha de infección por el **virus de la fiebre hemorrágica de Crimea Congo (VFHCC)**. Los casos de infección por VFHCC son de declaración obligatoria y están recogidos en los protocolos de vigilancia de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Allí se establece cuándo un caso se puede considerar como sospechoso o confirmado. Los casos que cumplen estos criterios se consideran alertas sanitarias y son diagnosticados en menos de 24 horas tras la llegada de la muestra con la ayuda del GRR del CNM (ver capítulo “alertas”). Existen, sin embargo, otros casos que, tras ser evaluados por salud Pública se considera que no son casos sospechosos pero que existe algún parámetro por el que se recomienda que se excluya la presencia de VFHCC. Estos casos se investigan dentro de este Programa.

En el año 2023, el CNM recibió 32 muestras de 12 pacientes para descartar la presencia de este virus. Todos entraron como alertas de Salud Pública. Uno de ellos fue positivo. Se diagnosticó en julio. En 2024 hubo un incremento de casos sospechosos (28 pacientes y 122 muestras) seguramente motivado por la aparición muy temprana del primer caso positivo (abril) y porque ha sido el año con más casos positivos (4) hasta el momento. Este año, muchos casos (11) se estudiaron dentro de este Programa (22 muestras de 11 casos). Uno de esos casos positivos se recibió no como alerta sino dentro de este plan de Vigilancia lo que demuestra lo pertinente de establecer esta vigilancia para no perder casos. El mayor número de muestras recibido se debe también a que se hizo un seguimiento a los pacientes hasta que desapareció la viremia ya que vimos en los dos casos supervivientes viremias prolongadas de hasta más de tres meses tras la aparición de los síntomas. La implicación que estos hallazgos puede tener para Salud Pública es de suma importancia y constituye un auténtico reto determinar si esos pacientes son infecciosos con esas viremias residuales o si se trata de restos virales aún circulantes en el organismo. El número de sospechas a lo largo del año, así como la detección de casos positivos se indica en la figura 3 para 2023 y para 2024.

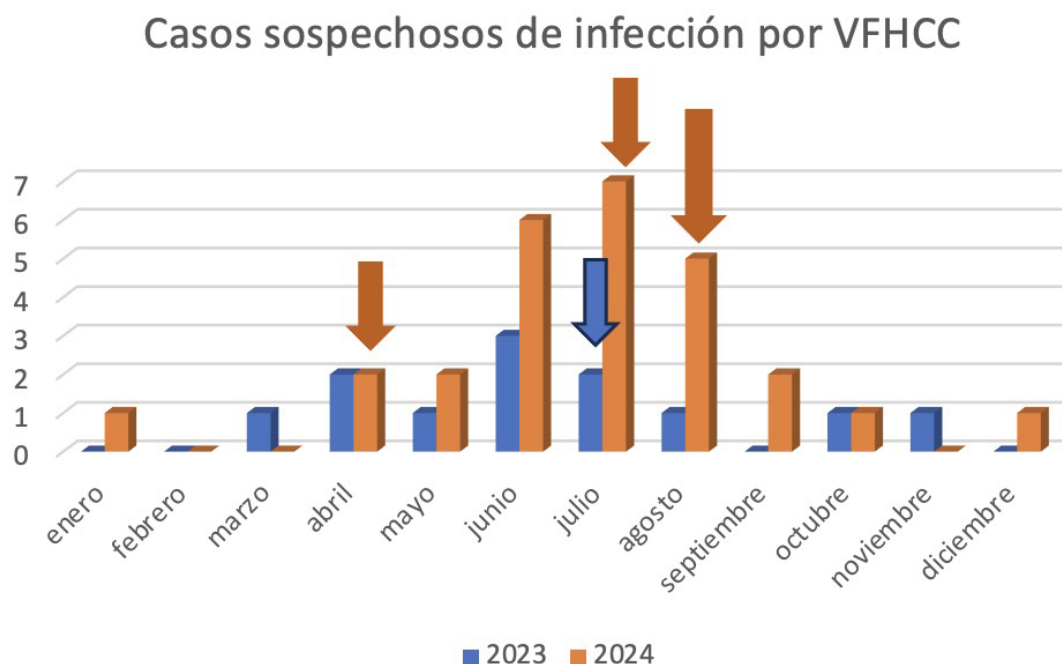


Figura 3. Número de casos recibidos para detección de VFHCC en 2023 y 2024. La detección de casos positivos se indica con una flecha.

CONCLUSIONES

- La demanda de diagnóstico y caracterización de casos de infección por virus transmitidos por vector y/o por reservorio está en continuo aumento haciendo necesarios programas como este.
- La globalización hace que el aumento de casos en regiones al otro lado del planeta repercuta en nuestro entorno a través de una mayor probabilidad de infección en los viajeros que tienen como origen dichas zonas.
- Además del aumento de casos en regiones remotas, las infecciones autóctonas son cada vez más numerosas y variadas. El virus West Nile ya produce importantes brotes anualmente. El virus Monkeypox circula entre la población española. Otros virus como VDENV están produciendo casos autóctonos de forma esporádica y otros virus circulan de forma autóctona causando alertas sanitarias como los casos de fiebre hemorrágica de Crimea Congo.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Labiod N, Sánchez-Seco MP, Goikoetxea J, Zurita ND, Norman FF, Martínez JM, Alonso PA, Hernández-Betancor A, Sempere-Alcocer MA, Moure Z, Ocete MD, Vicente MR, de la Calle-Prieto F, Gallego M, Cardeñoso L, Galán JC, Camprubí-Ferrer D, Meilán C, Perez-Hernandez I, Cabezón I, Hernández FJ, Bernal E, Vázquez A. OROPOUCHE FEVER AMONG TRAVELERS RETURNING TO SPAIN, 2024. Eurosurveillance. In press

2. Labiod, N., Chamorro-Tojeiro, S., de la Calle-Prieto, F. *et al.* Oropouche Virus, A New Emerging Threat. *Curr Infect Dis Rep* **27**, 13 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11908-025-00862-2>
3. Molecular epidemiology and surveillance of imported dengue cases in Spain, 2022-2024. Sánchez-Mora P, Molero F, Negredo A, Navascués A, Zurita ND, Zamarrón P, Lagarejos E, Gómez S, Cardona PJ, Carrasco B, López Lomba M, Escribano I, Martínez Expósito O, del Peso Pimentel T, Herrero L, Guillén-Calvo L, Peña A, Gutiérrez-López R, Labiod N, Vázquez A, Sánchez-Seco MP.

Rabia

Informe elaborado por J.E. Echevarría^{#*}, J.M. Berciano[#], V. Recio[#], A. M. Gavilán^{#*}, M.T. Pérez-Olmeda^{&***}, E. Calonge^{&***}, A. Fernández- García^{#*}.

[#]Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Víricas Inmunoprevenibles. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

[&]Laboratorio de Serología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

^{*}CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP.

^{**}CIBER de Enfermedades infecciosas. CIBERINFEC.

INTRODUCCIÓN

La rabia es una enfermedad zoonótica altamente letal producida por lisavirus (género *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae*). El virus de la rabia (RABV) se estima que produce anualmente unas 59.000 muertes en el mundo, casi todas derivadas de infecciones transmitidas por el perro y en menor medida por mamíferos terrestres salvajes. El resto de lisavirus (hasta un total de 22 admitidos por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus o simplemente propuestos en artículos científicos), se asocian fundamentalmente a murciélagos y han producido en torno a no más de quince casos de rabia humana en todo el mundo. RABV solo se asocia a murciélagos en América.

España es, desde 1978, un país libre de rabia en mamíferos terrestres, aunque se producen con cierta frecuencia casos en Ceuta y Melilla importados desde Marruecos. Asimismo, en el año 2013 se declaró un caso de rabia canina importado en Toledo. Desde el momento de la eliminación de la rabia canina hasta el momento solo se han declarado cuatro casos de rabia humana en España, todos ellos importados desde países endémicos. De los seis lisavirus de murciélago descritos en Europa se conoce la presencia de dos de ellos en España. Desde 1987 se han declarado más de 50 casos de murciélagos hortelanos (*Eptesicus serotinus*, *E. isabellinus*) infectados por el lisavirus europeo de murciélago tipo 1 o lisavirus Hamburgo (EBLV1). Este virus es el responsable del 95% de los casos declarados en Europa. Finalmente, en 2013 se describió el primer caso de un nuevo virus, el lisavirus de murciélago Lleida (LLEBV), que no hemos vuelto a detectar desde entonces, aunque sí ha sido encontrado en Francia. Ninguno de los cinco casos humanos de rabia transmitidos por murciélagos europeos ha ocurrido en España.

En España, la vigilancia de rabia humana se realiza en el contexto de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) (1). La vigilancia de rabia animal (2,3) se basa esencialmente en el estudio de casos en los que ha habido agresión a personas y en las sospechas clínicas. La rabia humana y animal es una enfermedad de declaración obligatoria, tanto a nivel nacional como internacional.

En el primer volumen de esta serie se describieron en detalle las características del programa de vigilancia microbiológica de rabia del CNM y se dio una visión histórica de sus resultados (4) y en el segundo se pueden ver los resultados de 2021 y 2022 (5).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El número total de muestras recibidas en 2023-2024 ha disminuido a un 15% con respecto al bienio anterior. Al igual que en años anteriores, la mitad de las muestras recibidas (50,9%) correspondieron a murciélagos no mordedores, la mayoría ejemplares ingresados en centros de recuperación de especies amenazadas (CREAS) (tabla 1). En estos dos años, los CREAS de Cataluña vuelven a destacarse como fuente principal de casos, aportando el 62,3% del total, seguido por la Comunidad de Madrid con un 22,9% y Andalucía con un 12,3%. Los CREAS del resto de territorios no aportaron muestras, o lo hicieron muy esporádicamente. Uno de los retos del sistema de vigilancias es tratar de enrolar a CREAS de otras CCAA. El resto de las muestras correspondieron en su mayoría a animales mordedores y/o clínicamente sospechosos aportados fundamentalmente por los servicios de salud pública, aunque los CREAS también aportaron murciélagos mordedores.

De acuerdo con la población española actual, muy especialmente Cataluña y Melilla, pero también Madrid, Extremadura y Ceuta, tendrían mayor representación de lo esperable en el conjunto de muestras; Galicia, Navarra y Castilla la Mancha estarían participando proporcionalmente de acuerdo con su población y el resto estarían infrarrepresentadas. Resulta lógico que la participación de Melilla y Ceuta sea particularmente alta de acuerdo con su especial situación epidemiológica, y que Aragón y la Comunidad Valenciana tengan menos demanda, ya que disponen de laboratorios primarios. La elevada aportación de Cataluña se debe esencialmente a la colaboración de sus CREAS. Cataluña, Andalucía, Galicia y Castilla la Mancha han incrementado el número de muestras enviadas respecto al informe anterior, mientras que la Comunidad de Madrid, Islas Baleares y Ceuta han disminuido su aporte.

Finalmente, se han estudiado catorce muestras de seis casos de sospecha de rabia humana, todas ellas con resultado negativo. Sin embargo, solo en tres de los casos se aportó un conjunto adecuado de muestras para diagnóstico directo (biopsia de piel de nuca, saliva y líquido cefalorraquídeo), acompañadas de suero para detección de anticuerpos. En uno de los tres restantes se omitió la biopsia de piel de nuca, en otro solo se envió líquido cefalorraquídeo y en otro solo saliva. Es imprescindible aportar muestra de biopsia de piel de nuca conteniendo folículo piloso para un diagnóstico ante mortem fiable de rabia humana. En cualquier caso, si los resultados son negativos y el paciente fallece sin un diagnóstico alternativo, es aconsejable obtener material de autopsia de tejido encefálico para poder descartar el caso de forma fiable.

Tabla 1. Distribución territorial de las muestras recibidas (2023-2024).

	Murciélago no mordedor	Otros animales	Humanas	Total
Cataluña	106	18	5	129
Comunidad de Madrid	39	16	0	55
Andalucía	21	24	1	46
Extremadura	0	25	0	25
Galicia	0	19	0	19
Castilla la Mancha	2	14	0	16
Melilla	0	15	0	15
Castilla y León	1	10	2	13
Navarra	0	4	0	4
País Vasco	0	3	3	6

Ceuta	0	0	3	3
Aragón	1	1	0	2
Región de Murcia	0	2	0	2
Cantabria	0	2	0	2
Islas Canarias	0	2	0	2
Islas Baleares	0	1	0	1
Asturias	0	1	0	1
Comunidad Valenciana	0	1	0	1
TOTAL	170	158	14	342

De los 192 (22 mordedores) murciélagos estudiados, tres (1,5 %) fueron positivos a EBLV-1 (tabla 2). Dos de ellos correspondieron a *Eptesicus serotinus* de CREAS de Cataluña que no habían mordido a nadie y otro a un *Eptesicus isabellinus* de Sevilla que había mordido a una persona.

De los 76 perros analizados, 5 fueron positivos para RABV, todos de Melilla, lo cual supuso un descenso importante de casos en esta última ciudad con respecto a los dos años anteriores. Uno de los 39 gatos analizados resultó positivo, también de Melilla.

Tabla 2. Casos analizados por especie.

	Totales	Ceuta y Melilla	Positivos
Perros	76	7	5*
Gatos	39	8	1*
Murciélagos	193	0	3**
Zorros	4	0	0
Mustélidos	5	0	0
Roedores	12	0	0
Humanos	6	0	0
Total	335	15	9

*Melilla, **dos de Cataluña, uno de Andalucía.

Las secuencias de las muestras positivas de Ceuta y Melilla mostraron, como era esperable, la cepa tipo norteafricano (grupo África 1a). Las 27 muestras de mamíferos terrestres salvajes fueron negativas.

De acuerdo con los informes de 2023 y 2024 sobre las actividades de vigilancia realizadas por los laboratorios nacionales de referencia de rabia europeos (elaborado por el laboratorio de referencia de la Unión Europea AFSA, ANSES- Nancy, Francia) (6), España fue el cuarto país de la región europea en cuanto a número de murciélagos estudiados en 2023 y 2024, solo por debajo de Francia (1.676), Alemania (794) y Polonia (386) y con cifras similares a Austria (177). En cuanto a otros animales salvajes, solo estamos por encima de Irlanda, Dinamarca, Suecia, Noruega, Montenegro, Chipre y Albania y muy lejos de países con campañas de vacunación vulpina activas (por ejemplo, Rumanía con 9.439 o Ucrania con 5.349) o que sufrieron la epizootia en el pasado (por ejemplo, Alemania 5.955 o Italia 5.898). Finalmente, en lo referente a animales domésticos,

12 países analizaron más casos que España en el periodo 2023-2024, la mayoría de ellos con focos vulpinos presentes o cercanos. Llama, sin embargo, la atención los 570 estudiados en Alemania y sobre todo los 2.773 de Francia, que son países con focos vulpinos lejanos.

CONCLUSIONES

- En términos generales, la demanda analítica sobre perros y gatos sospechosos se mantiene con respecto a los dos años anteriores, aunque disminuye en Ceuta y Melilla. En el lado opuesto, la escasa demanda de Aragón y la Comunidad Valenciana se debe a que disponen de laboratorios primarios, sin que conozcamos las causas de la escasa demanda en otros territorios.
- En 2023 y 2024 se han estudiado seis casos humanos sospechosos, todos ellos negativos, aunque solo en tres de ellos se recibió un juego de muestras adecuado.
- La entrada de muestras de murciélago procedentes de CREAS sigue restringida a tan solo tres comunidades autónomas, habiendo dejado de enviar Islas Baleares, por lo que no se ha logrado mejorar la participación a nivel nacional. Los casos positivos en murciélago se han declarado en Cataluña y Andalucía, que son los territorios que de manera tradicional declaran más casos.
- Los casos positivos en animales domésticos siguen correspondiendo a perros y gatos infectados por RABV importados desde Marruecos a Melilla (en estos dos años no ha habido casos en Ceuta) y los de fauna salvaje a murciélagos hortelanos (*Eptesicus serotinus/isabellinus*) infectados por EBLV1 en la Península, donde el virus es endémico. No se han declarado casos humanos importados.
- La vigilancia española de rabia en murciélagos sigue estando entre las mejores de Europa, mientras que la de otros animales salvajes se mantiene poco intensa, de acuerdo a nuestra situación de escaso riesgo. Finalmente, la vigilancia en animales domésticos, aunque superior a la de la mayoría de los países en situación de menor riesgo, se mantiene menos intensa que en países con focos activos de rabia vulpina, pero también es más relajada que en otros países de nuestro entorno libres de rabia como Francia o Alemania que han sufrido casos caninos importados en el pasado.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2013. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/ProtocolosRENAVE.aspx>
2. Programa de vigilancia de la rabia (animal) en España. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Ciencia e Innovación. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/programadevigilanciadelarabiaversionfinal/tcm30-561135.pdf>
3. Plan de contingencia para el control de la rabia en animales domésticos en España. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, Ministerio de Sanidad, servicios Sociales e Igualdad, Ministerio de Economía y Competitividad. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis/Plan_contingencia_control_rabia.pdf

4. Echevarría JE, Berciano JM, Vera M, Vázquez-Morón S, Sardonís V, Aznar-López C, Avellón A, de Ory F, Pérez-Olmeda MT, Fernández- García A, Tenorio A. Rabia. En Echevarría JE, Oteo J. Eds. Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021.108 páginas. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/14139>
5. Echevarría JE, Berciano JM, Pérez-Olmeda MT, Calonge E, Fernández-García A. Rabia. En Echevarría JE, Oteo J. Eds. Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/16683>
6. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety – Nancy Laboratory for Rabies and Wildlife. Review of the analysis related to rabies diagnosis and follow up of oral vaccination performed in NRLs in 2021. Nancy, France, 2022. <https://eurl-rabies.anses.fr/en/minisite/rabies/annual-review-analysis-performed-nrls>

Variantes del Virus de la Hepatitis B de Impacto en Salud Pública y Estudio de Brotes de Hepatitis

Informe elaborado por A. Avellón y M. Muñoz-Chimeno

Asistencia técnica: L. Morago, A. M. Casarrubios, A. García-Lugo y N. Díaz

Laboratorio de Referencia e Investigación en Hepatitis Víricas: UNIDAD DE HEPATITIS.

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Hospitales participantes: FUNDACION JIMENEZ DIAZ, HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA, HOSPITAL LOS ARCOS, HOSPITAL SAN PEDRO, HOSPITAL SANTA MARIA NAI, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA y HOSPITAL UNIVERSITARIO MEDICO-QUIRURGICO (JAEN)

INTRODUCCIÓN

Las hepatitis víricas constituyen un importante problema de Salud Pública siendo las hepatitis A, B y C enfermedades de declaración obligatoria en España. En el CNM estudiamos filogenéticamente brotes de Hepatitis A, B y C. Adicionalmente se creó el Programa de Vigilancia de Variantes del Virus de la Hepatitis B de Impacto en Salud Pública para estudiar e identificar variantes del virus de la hepatitis B (VHB). La detección, caracterización y evaluación de la aparición de estas variantes puede tener una implicación directa en las políticas de vacunación, en las pautas de tratamiento y en la elección de sistemas diagnósticos para la detección del virus de la VHB.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

En el periodo 2023-2024 se han estudiado un total de 18 casos sospechosos de variantes del VHB (Tabla 1). Los estudios más frecuentes fueron sospecha de infección oculta y de mutante de escape.

Tabla1. Casos estudiados en el programa de vigilancia entre 2023 y 2024.

	2023	2024	total
Sospecha de infección transfusional	2	0	2
Sospecha de mutante escape	1	3	4
Sospecha infección oculta	3	1	4
Coexistencia HBsAg/anti-HBs	1	0	1
Hepatitis aguda	0	1	1
Resistencias	2	0	2
Reactivación	1	2	3
Gestante con reactividad HBsAg	0	1	1
Total	10	8	18

Durante 2023 y 2024 se han estudiado un brote de hepatitis C y dos brotes de hepatitis B.

CONCLUSIONES

El número de muestras anuales estudiadas ha aumentado respecto de los años anteriores. Se ha incrementado el estudio de casos de sospecha de infección oculta y de mutantes de escape. Esto probablemente es debido al mayor interés por parte de las unidades de hemodiálisis en el estudio de estos casos y en la aparición en las guías de recomendación.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Ver Volumen 2.

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas

Informe elaborado por M. Calero, J. Almazán, F.J. García López, J. de Pedro-Cuesta, O. Calero.

Unidad de Encefalopatías Espongiformes, Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC). Instituto de Salud Carlos III

Unidad de Envejecimiento, Neurodegeneración y Salud Mental, Departamento de Enfermedades Crónicas. Centro Nacional de Epidemiología.

CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) o prionopatías constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por priones, agentes patógenos transmisibles que afectan tanto al hombre como a los animales. En humanos, este grupo de enfermedades incluye al kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Sheinker (GSS), el Insomnio Familiar Letal (IFL) y la variante de la ECJ (vECJ) (1-4).

A nivel molecular, todas ellas se caracterizan por la existencia de isoformas anormales de la proteína del prion (PrP), y su acumulación en forma de amiloide en el sistema nervioso central (SNC). Entre las más de veinte enfermedades determinadas por la sedimentación de proteínas en tejidos animales, solo las EET se consideran como enfermedades plenamente transmisibles (5,6).

Desde el punto de vista patológico, estas enfermedades presentan una combinación variable de pérdida neuronal, gliosis, espongiosis y amiloidosis (7). El resultado de este proceso neurodegenerativo es una demencia progresiva e invariablemente fatal. Las EET comparten importantes características clínicas, neuropatológicas y celulares con otras amiloidosis cerebrales más comunes, como la enfermedad de Alzheimer (8).

Las EET humanas son enfermedades raras, con una incidencia uniforme a nivel mundial de aproximadamente 1–2 casos por millón de habitantes al año (9,10). La gran mayoría de los casos corresponden a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica ($\approx 85\%$), mientras que las formas genéticas representan en torno al 10–15% y las formas adquiridas (transmitidas accidentalmente y variante) suponen menos del 1% (Figura 1) (11).

A modo de resumen, los hechos característicos fundamentales de este grupo de enfermedades son: 1) su naturaleza transmisible; 2) la triple vertiente etiológica (casos hereditarios, esporádicos o adquiridos) (ver Figura 1); 3) la alteración estructural y funcional restringida al SNC; 4) los largos períodos de incubación; 5) el desenlace indefectiblemente letal; y 6) el agente transmisible (prion) que tiene propiedades excepcionales si se compara con agentes infecciosos clásicos.

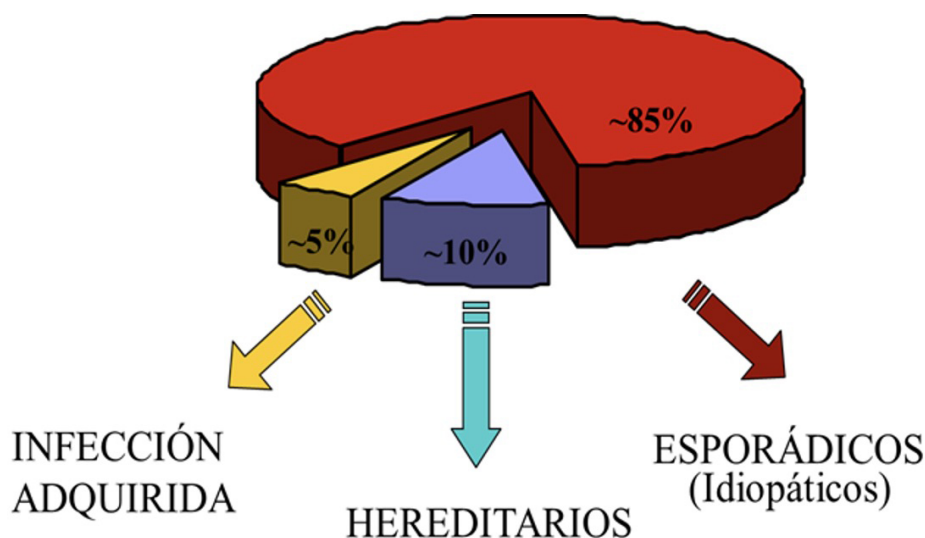


Figura 1. Clasificación etiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas.

En los últimos años, han acontecido varios brotes de EET adquiridas en humanos que han afectado a unos centenares de personas y han sido transmitidas mediante intervenciones médicas (ECJ iatrogénica, accidentalmente transmitida por hormona del crecimiento o injertos de duramadre contaminados) o adquirida mediante el consumo de productos derivados de ganado vacuno enfermo de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) (variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vECJ) (12).

Debido fundamentalmente a su carácter transmisible y a la aparición de la vECJ, estas enfermedades son objeto de una especial atención en cuanto a su detección, seguimiento, e investigación. Su diagnóstico clínico se ha basado generalmente en la sintomatología que presentan, siendo frecuente no llegar a un diagnóstico definitivo de estas enfermedades debido a su baja incidencia, la escasez de pruebas complementarias y la necesidad de medidas especiales de bioseguridad para su estudio anatomopatológico (13,14).

Las pruebas clínicas complementarias de rutina rara vez muestran anomalías en pacientes con sospecha de EET, por lo que es necesario desarrollar marcadores diagnósticos premortem que faciliten el diagnóstico diferencial. Estos marcadores, de carácter presuntivo, apoyan o descartan el diagnóstico clínico y permiten identificar variantes poco comunes con síntomas atípicos. Entre las pruebas más utilizadas destacan la determinación de la proteína 14-3-3 en LCR (marcador de muerte neuronal), el análisis genético para la determinación de mutaciones en el gen *PRNP* (que codifica la proteína priónica), y la detección directa del prion mediante la técnica RT-QuIC (*Real-Time Quaking-Induced Conversion*) (12). Es importante destacar que, en general, la confirmación del diagnóstico requiere un estudio anatomopatológico (7).

El agente patógeno de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas

Numerosas líneas de evidencia indican que el agente patógeno de las EET es una partícula transmisible denominada “prion”, que está compuesta únicamente por la isoforma anormal (PrP^{Sc}) de una proteína celular normal (PrP^{C}). La forma normal o celular de la proteína del prion (PrP^{C}) se expresa principalmente en el

sistema nervioso central, tejido linfático y uniones neuromusculares como una proteína de membrana que se encuentra anclada mediante una cadena de glicolípidos. La forma patogénica, PrP^{Sc} , tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a PrP^{C} . Actualmente se cree que PrP^{Sc} deriva de PrP^{C} mediante un proceso post-traduccional que involucra un cambio conformacional que se manifiesta en el aumento del contenido en estructuras en hojas beta. Este cambio convierte a la PrP^{Sc} en susceptible de auto-asociación, formando agregados estables y resistentes a la digestión por proteasas (PrP^{res}) (1-5).

El modelo más aceptado de propagación de los priones postula que PrP^{C} se encuentra en equilibrio con una isoforma conformacional rara, PrP^{Sc} . Ésta puede ser estabilizada por la interacción con otra molécula de PrP^{Sc} o puede participar activamente en la conversión de PrP^{C} en más PrP^{Sc} . A través de este proceso, se forma un núcleo de crecimiento estable, que continúa aumentando por adición, pudiendo dividirse en unidades infecciosas más pequeñas (15) (Figura 2). Este modelo de propagación es capaz de explicar las tres vertientes etiológicas de las EET: casos hereditarios, adquiridos y esporádicos.

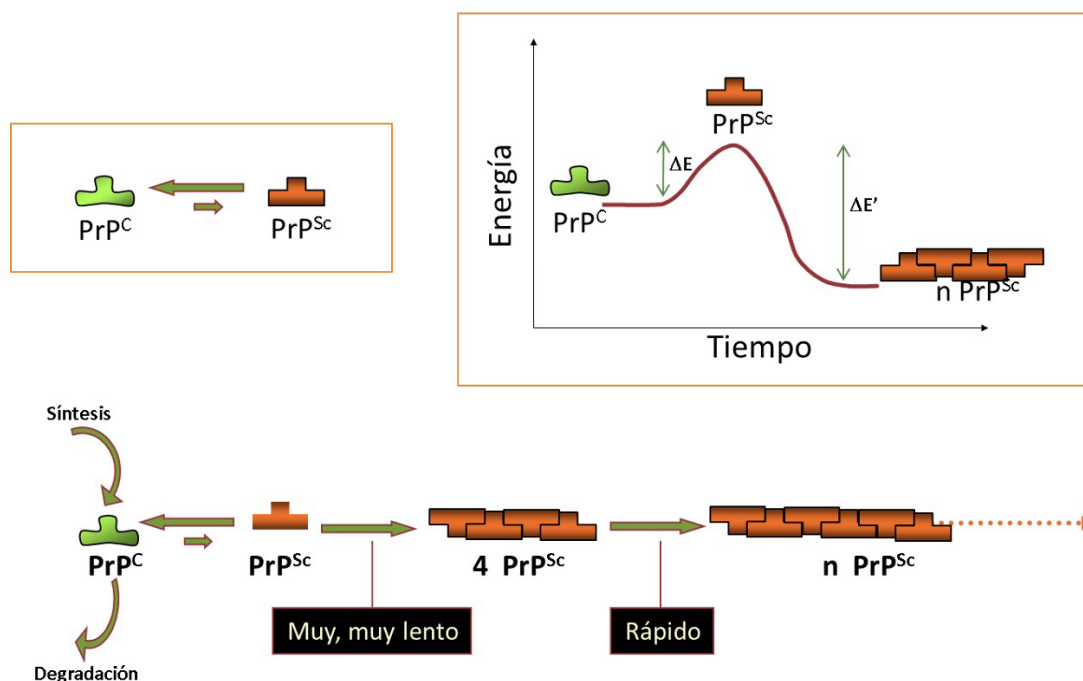


Figura 2. Modelo de conversión de PrP^{C} a PrP^{Sc} mediante polimerización nucleada. Adaptado de “Lansbury PT. Mechanism of scrapie replication. Science 265, 1510 (1994)”.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA

Las EET son enfermedades de declaración obligatoria en España desde el año 2001, y a nivel europeo su vigilancia está centralizada por el ECDC a través de la Red de Vigilancia Internacional de la ECJ (Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network, anteriormente EuroCJD) (9-11). Aunque el objetivo específico del ECDC en relación con las EET humanas está centrado en la vigilancia de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esta tarea no puede realizarse adecuadamente sin una vigilancia integral de todas las EET humanas, ya sean de origen transmitido, genético o esporádico. En consecuencia, los objetivos de este programa son más amplios que los recogidos por el ECDC, y se resumen en las siguientes tareas:

- Realizar las determinaciones necesarias mediante métodos validados para el diagnóstico molecular referencial y la caracterización de infecciones por los agentes patógenos de las EET humanas.
- Desarrollar e implementar nuevos métodos de diagnóstico y clasificación etiológica de las EET humanas.
- Identificar factores de riesgo genético. Ofrecer al SNS la descripción y distribución de mutaciones asociadas a casos familiares, así como de distintos polimorfismos de susceptibilidad en España.
- Participar en redes nacionales e internacionales de laboratorios de Salud Pública e Investigación.
- Participar en asesoría científica al SNS, colaborar en proyectos de investigación y suministrar materiales de referencia (ADN, LCR).

DISEÑO DEL PROGRAMA

Este programa está diseñado para abordar las necesidades de diagnóstico y vigilancia molecular, y contribuir al manejo adecuado de las EET humanas en España.

Patógenos involucrados

Priones: Agentes patógenos de las EET humanas con distintas etiologías:

Casos esporádicos (idiopáticos):

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe)
- Insomnio Familiar Letal esporádico (IFLe)

Casos genéticos o familiares (distintas mutaciones):

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf)
- Insomnio Familiar Letal (IFL)
- Síndrome de Gerstmann–Sträussler–Scheinker (GSS)

Casos adquiridos:

- Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (ECJi) o accidentalmente transmitida

Las actividades actualmente incluidas en la cartera de servicios son:

- Detección de la Proteína 14-3-3 para el diagnóstico diferencial de Creutzfeldt-Jakob esporádico mediante Western Blot.
- Detección y análisis del gen *PRNP* para el diagnóstico diferencial de EET humanas, mediante PCR y secuenciación.

Criterios de Inclusión

Sujetos del estudio:

Casos humanos con sospecha de EET producidas por priones de origen humano o animal; principalmente demencias subagudas o casos con antecedentes familiares.

Participantes:

Cualquier laboratorio de microbiología hospitalaria del SNS y los laboratorios de salud pública de las CCAA.

Los laboratorios privados solicitarán los estudios de referencia a través de la cartera de servicios (precio público) del CNM.

Técnicas, Tipos de Muestra y Condiciones de Envío:

- **Técnica: Prion Proteína 14-3-3 (WB).** Mediante técnicas electroforesis en PAGE-SDS e inmunodetección se estudia la presencia de la proteína 14-3-3 en LCR como marcador subrogado en el diagnóstico de los casos de ECJ esporádica.

Muestra: Líquido Ceforraquídeo (LCR) no traumático (≥ 1 ml).

- **Técnica: Prion Gen *PRNP* (PCR-Secuenciación).** A partir de sangre periférica, mediante técnicas de amplificación y secuenciación del gen *PRNP* se estudian polimorfismos que conllevan una susceptibilidad genética y variabilidad fenotípica, y adicionalmente permite descartar o confirmar casos de prionopatías con etiología genética o transmisible.

Muestra: Sangre entera en EDTA (5-10 ml).

Las muestras de LCR y sangre se enviarán a temperatura ambiente para envío en el mismo día o a 4 °C (no congeladas) en CONTENEDORES DE SEGURIDAD PARA EL TRANSPORTE DE MUESTRAS BIOLÓGICAS, siguiendo la normativa de bioseguridad aplicable. Es recomendable que la petición de estudio genético sea acompañada del pertinente *Consentimiento Informado* para el estudio genético en paciente con sospecha diagnóstica de prionopatía.

RESULTADOS

Este programa se establece como un sistema robusto de vigilancia y diagnóstico molecular enfocado a detectar casos de EET en humanos de manera temprana y eficiente.

Para la correcta implementación del Programa de diagnóstico y vigilancia molecular es preciso que funcione integrado en un sistema nacional de vigilancia epidemiológica y registro de estas enfermedades, que en este caso se coordinan desde el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (11).

El análisis de los resultados permite mejorar la comprensión de las tendencias epidemiológicas y apoyar en la implementación de medidas preventivas. En este sentido, desde 1993 hasta marzo de 2025, se han comunicado un total de 2.618 notificaciones de sospecha de EET humanas al Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (RNEETH). De ellas, 2.130 casos (81,3%) fueron clasificados como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), mientras que el resto incluyó 378 notificaciones como no-casos, 84 casos de Insomnio Familiar Letal (IFL), 11 casos de síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), 8 casos de ECJ accidentalmente transmitida y 5 casos de ECJ variante (vECJ) (Figura 3).

Es importante destacar que en los últimos años se ha observado una disminución significativa en el porcentaje de casos notificados al RNEETH que cuentan con confirmación neuropatológica, así como datos sobre la realización de estudios de la proteína 14-3-3 en LCR y en el análisis genético del gen *PRNP*, lo que limita la precisión diagnóstica y la adecuada clasificación de los casos.

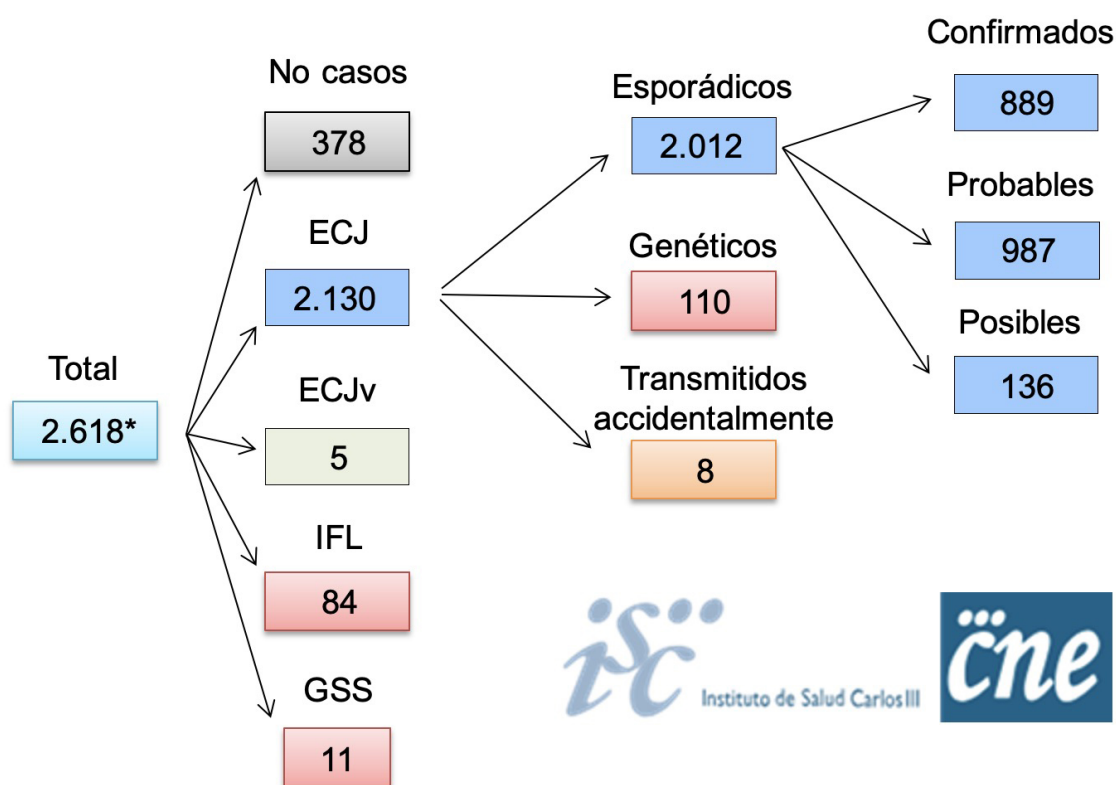


Figura 3. Casos notificados al Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Humanas (CNE-ISCIII) para la Vigilancia Epidemiológica de las EET Humanas distribuidos por certeza diagnóstica (casos confirmados, probables o posibles). Datos actualizados a 31 de marzo de 2025 (1993-2025). Información suministrada por el Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII y las Unidades de vigilancia de EETH de las CCAA. Abreviaturas: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), Insomnio Familiar Letal (IFL), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), variante de la ECJ (vECJ).

Adicionalmente, como puede verse en la Tabla 1, las formas genéticas de las EET humanas constituyen un subgrupo significativo de las enfermedades priónicas en España, siendo las mutaciones E200K y D178N las que representan la mayoría de los casos genéticos notificados al RNEETH. En nuestro laboratorio se han identificado aproximadamente la mitad de las mutaciones notificadas. Adicionalmente, hemos identificado 11 variantes en el gen *PRNP* que no han sido notificadas al Registro. Estas mutaciones incluyen variantes raras (i. e., G54S, R136S, R148H, N171S, R208H), así como nuevas variantes, no descritas previamente en la literatura (i. e., G62S, H96Y, V161A, G195R, M205I, V209E), algunas de ellas con significación clínica incierta. Esta discrepancia entre los hallazgos moleculares y la notificación al Registro Nacional pone de manifiesto lagunas en la integración de datos y una posible infraestimación de hallazgos genéticos potencialmente relevantes.

Tabla 1. Mutaciones en el gen *PRNP* comunicadas al Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (RNEETH) (1993-March 2025). Abreviaturas: Inserción de octapéptidos repetidos. *Entre paréntesis se indican las mutaciones caracterizadas por la Unidad de Encefalopatías Espongiformes del ISCIII.

Mutación	N*	%	Presentación Clínica
E200K	91 (68)	45,0%	ECJf
D178N-M129	80 (25)	39,6%	IFL
D178N-V129	11 (3)	5,4%	ECJf
Y218N	4 (1)	2,0%	GSS
I215V	3 (3)	1,5%	Presentación Variable
P102L	3 (0)	1,5%	GSS
4-IOPR	2 (0)	1,0%	Presentación Variable
A117V	2 (1)	1,0%	GSS
2- IOPR	1 (0)	0,5%	Síntomas neuropsiquiátricos
6- IOPR	1 (0)	0,5%	ECJf
9- IOPR	1 (0)	0,5%	ECJf
G88A	1 (0)	0,5%	No descrita previamente. Fallecimiento a los 47 años. Duración 16 meses. Caso confirmado
G142S	1 (1)	0,5%	Síntomas neuropsiquiátricos
V209K	1 (0)	0,5%	No descrita previamente. Caso probable. Inicio enfermedad 63 años. Probablemente patogénica
Total general	202 (102)	100%	

CONCLUSIONES

La vigilancia de las enfermedades priónicas humanas en España ha sido robusta y exhaustiva desde la creación del RNEETH en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, reforzada en el año 2000 con la puesta en marcha de la Unidad de Encefalopatías Espongiformes en el Centro Nacional de Microbiología, que centró su actividad en el diagnóstico molecular de estas patologías. Esta estructura, junto con la red clínica y epidemiológica establecida en las distintas comunidades autónomas, ha permitido durante más de tres décadas un seguimiento detallado de los casos esporádicos, genéticos y transmitidos accidentalmente.

No obstante, en los últimos años se ha observado un descenso significativo tanto en la notificación de casos como en la utilización de pruebas diagnósticas complementarias, en particular los estudios genéticos y la detección de la proteína 14-3-3 en LCR. Esta tendencia compromete la correcta clasificación de los casos y afecta a la vigilancia epidemiológica.

Por ello, es importante subrayar que la vigilancia molecular de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) resulta esencial para la salud pública, dada la complejidad y el impacto potencial de estas enfermedades. Además, este programa fortalece las capacidades diagnósticas nacionales y fomenta la colaboración internacional para afrontar los desafíos científicos y sanitarios que plantean estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Gajdusek D. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-6.
2. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; 252: 1515-22.
3. Prusiner SB. Shattuck lecture: neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344:1516-26.
4. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004; 363: 51-61.
5. Scheckel C, Aguzzi A. Prions, prionoids and protein misfolding disorders. *Nat Rev Genet.* 2018 Jul;19(7):405-418. doi: 10.1038/s41576-018-0011-4. PMID: 29713012.
6. Banerjee, G, Farmer, SF, Hyare, H et al. Iatrogenic Alzheimer's disease in recipients of cadaveric pituitary-derived growth hormone. *Nat Med* 2024; 30: 394–402.
7. Ritchie DL, Ironside JW. Neuropathology of Human Prion Diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;150:319-339. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.06.011. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28838666.
8. Zerr I, Ladogana A, Mead S, Hermann P, Forloni G, Appleby BS. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2024 Feb 29;10(1):14. doi: 10.1038/s41572-024-00497-y. PMID: 38424082.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Variant Creutzfeldt–Jakob disease. Annual epidemiological report for 2022 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2024 [citado 9 sep 2025]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/variant-creutzfeldt-jakob-disease-annual-epidemiological-report-2022>.
10. Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network (CJDISN). Data tables [Internet]. Edinburgh: National CJD Research & Surveillance Unit; 2020 [citado 9 sep 2025]. Disponible en: https://www.eurocjd.ed.ac.uk/data_tables
11. De Pedro-Cuesta J, Almazán-Isla J, Tejedor-Romero L, Ruiz-Tovar M, Avellanal F, Rábano A, Calero M, García López FJ; Spanish CJD Surveillance Group. Human prion disease surveillance in Spain, 1993-2018: an overview. *Prion.* 2021 Dec;15(1):94-106. doi: 10.1080/19336896.2021.1933873. PMID: 34120571; PMCID: PMC8205053.
12. Gao LP, Tian TT, Xiao K, Chen C, Zhou W, Liang DL, Cao RD, Shi Q, Dong XP. Updated global epidemiology atlas of human prion diseases. *Front Public Health.* 2024 Jun 13;12:1411489. doi: 10.3389/fpubh.2024.1411489. PMID: 38939567; PMCID: PMC11208307.
13. Watson N, Hermann P, Ladogana A, Denouel A, Baiardi S, Colaizzo E, Giaccone G, Glatzel M, Green AJE, Haïk S, Imperiale D, MacKenzie J, Moda F, Smith C, Summers D, Tiple D, Vaianella L, Zanusso G, Pocchiari M, Zerr I, Parchi P, Brandel JP, Pal S. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Netw Open.* 2022 Jan 4;5(1):e2146319. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319. PMID: 35099544; PMCID: PMC8804913.
14. Bistaffa E, Rossi M, De Luca CMG, Moda F. Biosafety of Prions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;150:455-485. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.06.017. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28838674.
15. Lansbury PT. Mechanism of scrapie replication. *Science.* 1994 Sep 9;265(5178):1510. doi: 10.1126/science.8079159. PMID: 8079159.

Leishmaniasis humana en la Comunidad de Madrid

Informe elaborado por J. Moreno^{*†}, M. Jiménez^{*†}, R. Molina^{*†}, J. Nieto^{*†}, E. Carrillo^{*†}, C. Chicharro^{*†}, I. Martín-Martín^{*†}.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Laboratorios de Entomología Médica y de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.

^{*}Centro Colaborador de la OMS para Leishmaniasis. WHOCC.

[†]CIBER de Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis humana es una enfermedad zoonótica vectorial transmitida en la Península Ibérica por los dípteros *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus ariasi* y cuyo principal reservorio doméstico es el perro. A finales de 2010 la Comunidad de Madrid (CM) confirmó la existencia de un brote comunitario de leishmaniasis en el suroeste de la CM que afectaba a los municipios de Fuenlabrada, Getafe, Leganés y Humanes. Del 01/07/2009 al 31/12/2024 se han notificado 829 casos de leishmaniasis, alrededor del 40% de ellos viscerales. La Consejería de Sanidad de la CM instauró en 2012 un programa específico de vigilancia de la leishmaniasis humana en la zona del brote, aún vigente y en el que el ISCIII participa, a petición expresa de la CM, en la vigilancia de casos humanos, vectores y reservorios domésticos y silvestres de esta enfermedad, ya que un importante hallazgo epidemiológico realizado por el ISCIII durante la vigilancia del brote ha sido la implicación de liebres y conejos como nuevos reservorios silvestres de la leishmaniasis. Estas tareas se enmarcan en un contrato de servicios competitivo, suscrito entre la Consejería de Sanidad de la CM y el ISCIII, denominado **«Análisis para la vigilancia del vector y de los reservorios silvestres transmisores de la leishmaniasis en la Comunidad de Madrid»**.

El programa de vigilancia comprende tres objetivos:

- la vigilancia de los casos humanos, realizado por el Laboratorio de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas (LLEC) a partir de las muestras clínicas de pacientes con sospecha de leishmaniasis procedentes de los hospitales de la CM y de pacientes inmunodeprimidos que han padecido la enfermedad y de los que se hace seguimiento para evitar recaídas.
- la vigilancia de los vectores, realizado por el Laboratorio de Entomología Médica (LEM), consistente en un «muestreo intensivo», de mayo a octubre de cada año, para la identificación taxonómica de los flebotomos, el establecimiento de la fenología de las especies predominantes y la detección y genotipado de *L. infantum* en los flebotomos capturados.
- la vigilancia de los reservorios, que se lleva a cabo por el LLEC mediante análisis de PCR de *Leishmania* en muestras biológicas de posibles reservorios, especialmente de reservorios silvestres como liebres y conejos.

El presente capítulo recoge los datos de leishmaniasis en la CM en el bienio 2023–2024.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

1. Vigilancia de casos humanos

En los años 2023 y 2024 se han recibido un total de 1390 muestras clínicas, cuyo tipo y número se recogen en la Tabla 1, donde también se indica el número de muestras clínicas que resultaron positivas y negativas para leishmaniasis. El procedimiento diagnóstico realizado por el LLEC para el análisis de las muestras fue la qPCR específica para *Leishmania* (Chicharro y col, 2023), salvo las muestras de suero y plasma que se analizaron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y/o el test inmunocromatográfico del antígeno rK-39 (ICT-rK39). Los resultados obtenidos muestran un incremento importante de casos con respecto a los años inmediatamente anteriores, 2021 y 2022, y confirman la tendencia observada desde el brote de aumento progresivo de casos de leishmaniasis en la CM. Este aspecto ya lo recogíamos en el informe anterior donde indicamos que en los primeros 6 meses de 2023 habíamos detectado tantos casos de leishmaniasis como en todo 2021. Este aumento de casos podría estar asociado a las condiciones ambientales, la extensión del periodo de transmisión y al aumento de flebótomos infectados que se indica más adelante.

Tabla 1. Muestras clínicas y resultados obtenidos para leishmaniasis en el CNM durante 2023 y 2024.

TIPO DE MUESTRA CLÍNICA (Test diagnóstico)	AÑO			
	2023		2024	
	Positivas	Negativas	Positivas	Negativas
ASPIRADO MÉDULA ÓSEA (PCR)	12	98	10	104
BIOPSIA CUTÁNEA (PCR)	26	162	29	135
SANGRE COMPLETA (PCR)	36	242	20	226
SUERO/PLASMA (IFI y/o ICT-rK39)	17	46	21	175
OTRAS MUESTRAS (ADN, LCR, ganglio, biopsias orofaríngeas) (PCR)	1	16	1	13
TOTAL	92	564	81	653

La Tabla 2 recoge la distribución por hospital de los pacientes con sospecha de leishmaniasis cuyas muestras fueron enviadas al LLEC. Los resultados muestran que existe una transmisión activa del parásito en toda la región. Como era de esperar por los datos de vigilancia entomológica, hay un número importante de casos de leishmaniasis en el H. U. de Fuenlabrada, en la zona del brote comunitario, pero también en otros hospitales de la CM fuera de la zona del brote.

Tabla 2. Distribución por hospital de las muestras remitidas al Laboratorio de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas del CNM durante 2023-2024.

HOSPITAL	AÑO			
	2023		2024	
	Positivas	Negativas	Positivas	Negativas
Fundación Hospital Alcorcón	2	6	3	18
Fundación Jiménez Díaz	3	8	0	0
Hospital U. 12 de Octubre	1	2	0	0
Hospital G. D. Gomez Ulla	3	11	1	23
Hospital U. Clínico San Carlos	7	42	7	45
Hospital de El Escorial	0	1	0	1
Hospital U. de Fuenlabrada	18	93	13	90
Hospital U. de Móstoles	4	10	1	15
Hospital U. Gregorio Marañón	0	1	0	12
Hospital Infanta Elena	1	9	0	14
Hospital U. Infantil del Niño Jesús	0	11	2	1
Hospital de Madrid	0	0	1	2
Hospital U. Puerta de Hierro	9	68	12	71
Hospital U. Ramón y Cajal	15	137	13	126
Hospital U. de Getafe	5	23	2	21
Hospital U. de la Princesa	2	13	3	22
Hospital U. Príncipe de Asturias	4	14	1	8
Hospital U. Severo Ochoa	3	9	1	11
Hospital U. La Paz	2	28	1	0
UR Salud UTE	13	78	20	173
TOTAL	92	564	81	653

Junto con el diagnóstico y confirmación de casos de leishmaniasis, durante 2023 y 2024, el LLEC ha mantenido el seguimiento de respuesta celular específica frente a *Leishmania* en pacientes inmunodeprimidos de la CM que han sufrido leishmaniasis visceral. En total se han analizado mediante ensayos de proliferación linfocitaria (CPA) y de estimulación de sangre completa (WBA) un total de 92 muestras de sangre en 2023, y 85 en 2024, que mostraron respuesta celular específica para *Leishmania* en el 50% y 42% de los casos respectivamente. Este seguimiento ha permitido la retirada de profilaxis secundaria en los pacientes con respuesta celular positivos sin riesgo de recaídas (Botana y col, 2021).

En 2023 y 2024 se ha llevado a cabo el aislamiento y crecimiento de 10 cepas de *Leishmania infantum* a partir de las muestras clínicas con el fin de realizar la caracterización molecular del parásito y establecer su susceptibilidad a los fármacos mediante ensayos *in vitro*. Además, se ha realizado la identificación de especie en casos de leishmaniasis importadas y autóctonas y se ha obtenido que en 25 casos era *L. infantum*, en 3 eran parásitos del complejo *L. braziliensis*, 1 *L. tropica*, 1 *L. major* y 1 del complejo *L. guyanensis*.

2. Vigilancia del vector

En 2023 se disecaron 387♀ capturadas en la zona del brote, Leganés y Fuenlabrada, obteniéndose 4♀ **positivas (1,9%)** en la estación ATE de Fuenlabrada y 1♀ **positiva (3,1%)** en la estación POL de Leganés. En 2024 se disecaron 377♀, hallándose 13♀ **positivas (5,2%)** en ATE y 4♀ **positivas (4,7%)** en la estación BOS, ambas estaciones de **Fuenlabrada** (Tabla 3). En la Figura 1 se representan, desde 2009, las tasas de flebotomos infectados y el número de casos de leishmaniasis notificado.

Tabla 3. Tasas de infección por *Leishmania infantum*, mediante disección, en hembras de *Phlebotomus perniciosus* recolectadas con trampas luminosas en la zona del brote de Fuenlabrada.

Municipio	Estación de muestreo	♀ de <i>Phlebotomus perniciosus</i> disecadas ♀ positivas a <i>Leishmania infantum</i> (%)		
		2023	2024	TOTAL
Fuenlabrada	ATE	212 4 (1,9%)	251 13 (5,2%)	463 17 (3,7%)
	BOS	83 0	85 4 (4,7%)	168 4 (2,4%)
	JIC	60 0	21 0	81 0
Leganés	POL	32 1 (3,1%)	20 0	52 1 (1,9%)
TOTAL		387 5 (1,3%)	377 17 (4,5%)	764 22 (2,9%)

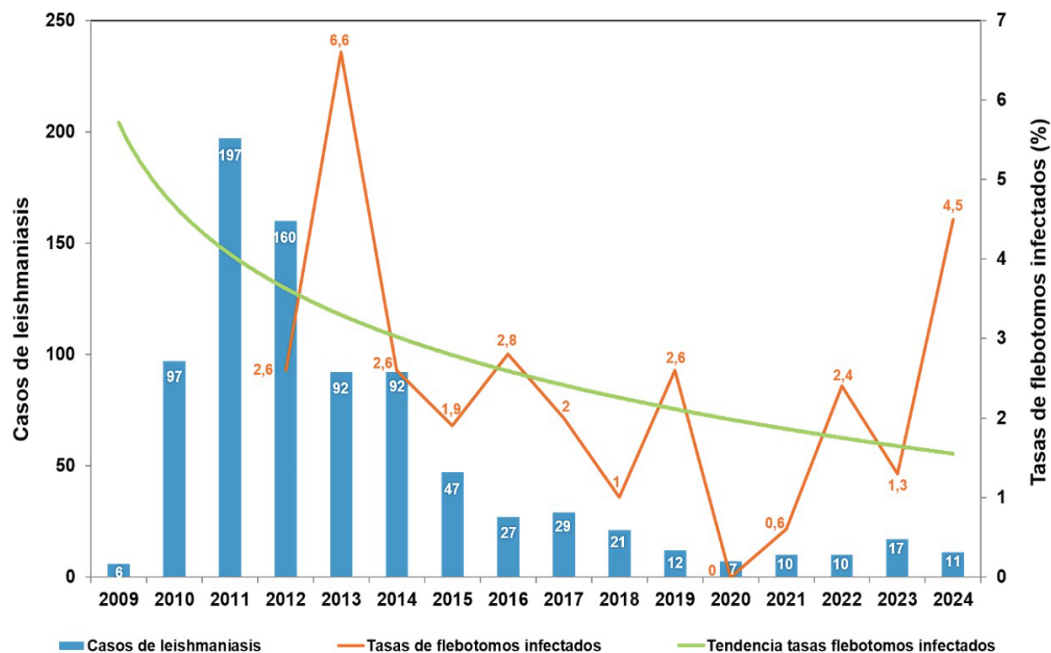


Figura 1. Tasas de *Phlebotomus perniciosus* infectados por *Leishmania infantum* y casos humanos de leishmaniasis en el periodo 2012-2024.

En cuanto a los estudios moleculares se analizaron un total de n=16♀ de *P. perniciosus* que contenían sangre en su tubo digestivo, en mayor o menor grado. Estas hembras fueron capturadas con trampas adhesivas y fueron remitidas por la CM al LEM. Los resultados de la detección molecular de *L. infantum* arrojó una tasa de infección del 6,2%. El análisis molecular de la sangre ingerida se realizó de manera satisfactoria en un total de n=11♀ de *P. perniciosus* y mostró que el 81’8% de las mismas presentaban sangre de conejo en su tubo digestivo y el 18,1% sangre de gato.

3. Vigilancia de reservorios silvestres

El LLEC realiza desde 2012 el estudio de vigilancia en animales silvestres con el fin de conocer la prevalencia del parásito en las especies no consideradas tradicionalmente como reservorios de *Leishmania*. En el periodo 2023-2024, se han analizado 697 muestras procedentes de 377 animales. Los datos obtenidos se resumen en la Tabla 4.

La prevalencia observada en conejos (18% en 2024) es ligeramente superior a la observada en años anteriores (14%), pero lo más destacable es la alta prevalencia en gatos (>40%), cuyo papel como reservorio ya ha sido demostrado por otros autores. Estos datos indican que es necesario continuar con la vigilancia de la fauna silvestre y desarrollar medidas de control para prevenir nuevos brotes de leishmaniasis humana.

Tabla 4. Muestras de fauna silvestre analizadas mediante PCR.

Animales estudiados	AÑO			
	2023		2024	
	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos
Conejos	20	123	15	68
Gatos	0	23	36	67
Liebres	1	11	0	1
Murciélagos	0	25	0	4

CONCLUSIONES

- En los años 2023 y 2024 se observa un incremento importante del número de casos de leishmaniasis en la CM que confirma la tendencia ascendente observada en los últimos años. Esos casos se distribuyen por toda la región aunque siguen siendo más frecuentes en la zona del brote de Fuenlabrada.
- Los datos indican con claridad que *Leishmania infantum* sigue circulando entre flebotomos y lepidópteros de la zona del brote de leishmaniasis de Fuenlabrada.
- La evidencia de la persistencia del ciclo silvestre de leishmaniasis en la zona del brote de Fuenlabrada sigue manteniendo la necesidad de continuar con los muestreos entomológicos en la zona del brote en próximas campañas.
- La prevalencia del parásito entre la fauna silvestre hace necesario la continuación de los trabajos de vigilancia y control en estas poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. González E, Molina R, Iriso A, Hernández S, Ruiz S, Aldea I, Fernández D, Tello A, Jiménez M. Opportunistic feeding behavior and *Leishmania infantum* detection in *Phlebotomus perniciosus* females collected in the human leishmaniasis focus of Madrid, Spain (2012-2018). PLoS Negl Trop Dis. 2021; 15: e0009240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009240>

2. Jiménez M, González E, Iriso A, Díaz-Regañón R, Tello A, Hernández S, Fúster F, Miguelañez S, Martín-Martín I, Molina R. 2023. Estudios entomológicos de flebotomos en la Comunidad de Madrid. En: *Estudio integral del brote comunitario de leishmaniasis en la Comunidad de Madrid. Una visión completa de 12 años de investigación en el Centro Colaborador de la OMS para Leishmaniasis del CNM – ISCIII* (R. Molina & J. Moreno, editores). Edita: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. NIPO pdf: 834230197, NIPO Epub: 834230181. DOI: <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/16686>

3. Chicharro C, Miguelañez S, García E, Fuster F, Flores M, Nieto J. 2023. Reservorios de la Leishmaniasis: nuestra experiencia en la Comunidad de Madrid. En: *Estudio integral del brote comunitario de leishmaniasis en la Comunidad de Madrid. Una visión completa de 12 años de investigación en el Centro Colaborador de la OMS para Leishmaniasis del CNM – ISCIII* (R. Molina & J. Moreno, editores). Edita: Instituto de Salud

- Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. NIPO pdf: 834230197, NIPO Epub: 834230181. DOI: <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/16686>
4. Botana L, Ibarra-Meneses AV, Sanchez C, Matia B, San Martin JV, Moreno J, Carrillo E. Leishmaniasis: A new method for confirming cure and detecting asymptomatic infection in patients receiving immunosuppressive treatment for autoimmune disease. PLoS Negl Trop Dis. 2021 ; 15:e0009662. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009662>
5. Molina R, Moreno J, Jiménez M, Nieto J, Carrillo E, Chicharro C. 2023. Leishmaniasis Humana en el Area-9 de la Comunidad Autónoma de Madrid. En: *Programas de Vigilancia Microbiológica. Centro Nacional de Microbiología. Volumen 2. 2021-2022* (J.E. Echevarría Mayo, J. Oteo Iglesias & I. Jado García, editores). Edita: Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. NIPO pdf: 834230215, NIPO Epub: 83423020X Editorial MIC. DOI: <https://doi.org/10.4321/repisalud.16683>

Enfermedad de Chagas

Informe elaborado por: M. D. Flores¹, E. García-Díez¹, J. Nieto^{1,2} & Red de Laboratorios de Chagas de España

¹Unidad de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas (ULeish-Cha). Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología. Centro Nacional de Microbiología (CNM). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). ²CIBER de Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas (EC), causada por *Trypanosoma cruzi*, es una parasitosis importada de relevancia en España, país europeo con el mayor número de personas afectadas fuera de área endémica. Al no ser de declaración obligatoria (salvo en Cataluña), no existía un sistema nacional de vigilancia; por ello, el Centro Nacional de Microbiología (CNM) puso en marcha el Programa de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas (PVEC) para suplir este vacío y aportar información epidemiológica y microbiológica que apoye al Sistema Nacional de Salud (SNS) [1,2].

Los objetivos del PVEC son:

- Determinar la prevalencia y distribución de la infección en España.
- Apoyar al SNS en el cribado y la confirmación serológica de casos.
- Vigilar la transmisión vertical mediante diagnóstico parasitológico y molecular en recién nacidos de madres positivas.
- Evaluar la parasitemia en infectados y facilitar el seguimiento postratamiento.
- Identificar los genotipos de *T. cruzi*.
- Armonizar criterios diagnósticos mediante la Red de Laboratorios de Chagas.

El **diseño del programa** se basa en la colaboración abierta con los laboratorios de microbiología de los hospitales y de salud pública de las Comunidades Autónomas, además de convenios con ONG y fundaciones que permiten ampliar el cribado comunitario en poblaciones vulnerables. Las muestras remitidas al CNM se procesan con metodologías serológicas, parasitológicas y moleculares de referencia, garantizando calidad diagnóstica y comparabilidad de resultados en red.

En las ediciones previas (1997–2022) se documentó:

- La interrupción de la transmisión por transfusión y trasplantes gracias al cribado obligatorio.
- Una tasa de transmisión congénita mantenida en 0% en los últimos años, aunque con descenso en la cobertura de seguimiento neonatal.
- La reducción de cribados comunitarios durante la pandemia Covid-19, con 975 determinaciones en 2021 y 867 en 2022, si bien se mantuvo la actividad en gestantes.
- La persistencia de casos con parasitemia detectable, incluidos en mayores de 50 años, lo cual refleja el retraso en la oferta de tratamiento y por lo tanto riesgo de progresión clínica.

- El fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Chagas, que ha contribuido en la consolidación de las técnicas de quimio/electroluminiscencia como pruebas de cribado de alta sensibilidad y especificidad, así como una mejor comprensión de la concordancia y utilidad de los otros métodos disponible en España.

Este esfuerzo y los datos generados por otros autores han tenido un impacto directo en la política sanitaria nacional. En abril de 2024 se aprobó el Documento de consenso del Ministerio de Sanidad sobre cribado prenatal de Chagas [3], y en junio de 2024 se publicó la Orden SND/606/2024 (BOE n.º 147, 18 de junio) que incorpora oficialmente este cribado en la cartera común de servicios del SNS, haciéndolo de obligado cumplimiento en mujeres embarazadas con factores de riesgo [4].

Sobre esta base, el presente informe recoge la continuidad del PVEC en el periodo 2023–2024, centrado en reforzar la vigilancia microbiológica, apoyar la implementación del cribado prenatal obligatorio y consolidar la armonización de las técnicas diagnósticas en red.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

Cribado y confirmación

Como se observa en la Fig. 1 A), se sigue realizando el cribado y detección de EC en la totalidad de España. En el apartado B), se visualiza como la pandemia Covid-19 influyó en las campañas de cribado de EC, si bien en el periodo 2023-2024 se observó un ligero incremento en la intención de análisis. En Madrid y Mallorca, fundamentalmente, se reactivaron las campañas de cribados comunitarios (cribado activo), favoreciendo una mayor detección.

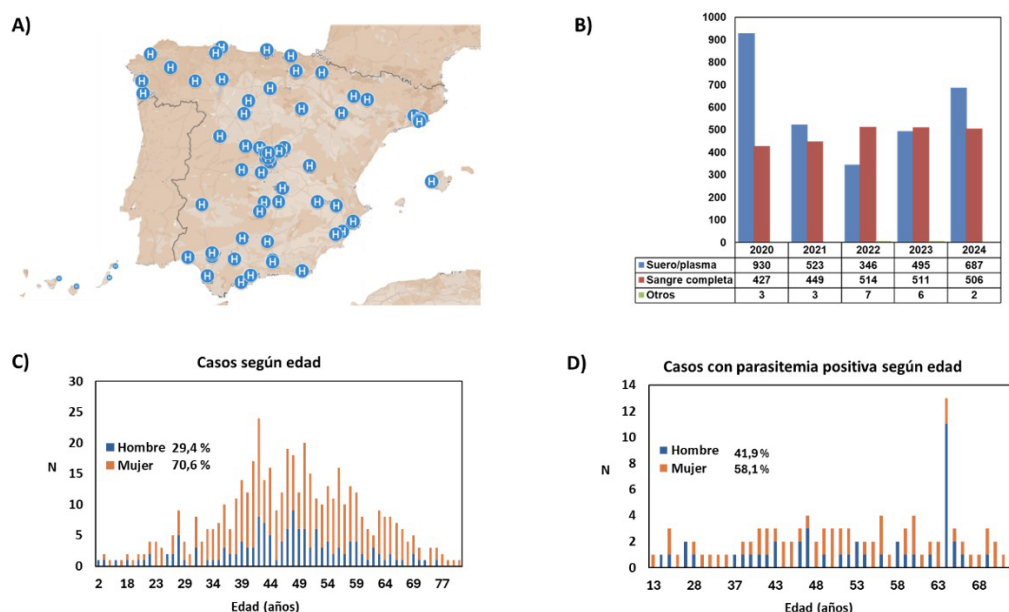


Figura 1. A) Distribución de los hospitales que remiten muestras al PVEC B) Muestras analizadas en el periodo 2020 a 2024 en la ULeish-Cha. C) Frecuencia de casos según edad. D) Frecuencia de casos que presentan parasitemia según edad.

Es interesante mencionar que se siguen analizando 2,9 veces más muestras de mujeres que de hombres (1057 vs 361, respectivamente), sugiriendo que se mantienen los programas de cribados en las mujeres embarazadas, aunque seguimos sin poder valorar la cobertura de estos. Esta tendencia explicaría también que el 71% de los casos confirmados sean mujeres y con una frecuencia importante en mujeres en edad fértil (Fig. 1C). Curiosamente no se observa diferencias respecto a parasitemia considerando el sexo de la persona infectada (Fig. 1D).

Los datos que se presentan en la Fig. 2, muestran que la distribución geográfica de la actividad del PVEC tiene un patrón heterogéneo. Madrid concentra el mayor número de muestras analizadas y casos confirmados, en coherencia con su papel como centro de referencia y la alta proporción de población migrante latinoamericana residente en la comunidad. Andalucía, por su parte, destaca como la región con mayor número de personas en seguimiento postratamiento, lo que refleja la existencia de programas hospitalarios activos y consolidados en la atención de la EC. Asimismo, los casos con parasitemia detectable (qPCR+) se concentran principalmente en áreas con mayor volumen de cribado, lo que confirma la necesidad de mantener y reforzar los programas de detección activa. Aunque se observa una menor participación de algunas comunidades (ej. Cataluña, Murcia), es importante indicar que ellos cuentan con sus propios circuitos de diagnóstico y seguimiento. Esta heterogeneidad territorial pone de relieve la importancia de la reciente incorporación del cribado prenatal de Chagas a la cartera común de servicios del SNS (junio de 2024), que debería favorecer la homogeneización del acceso y la equidad en la detección y el manejo de la enfermedad en todo el país. En junio de 2026, todas las comunidades deberían contar con programas de cribado prenatal.

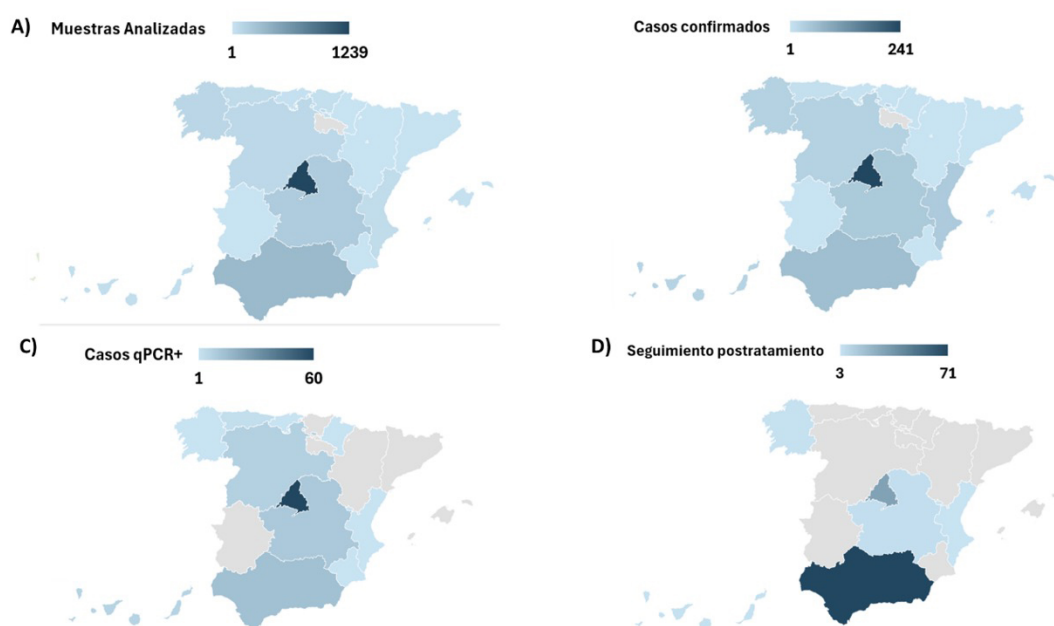


Figura 2. A) Mapa de calor que indica el número de muestras que fueron analizadas en el periodo 2023-2024. B) Mapa de calor que muestra la distribución de los casos de E Chagas confirmados. C) Distribución de los afectados con parasitemia positiva. D) Mapa de calor que muestra el número de personas que se encuentran en seguimiento postratamiento.

Detección de la infección congénita

Como se observa en la Figura 3, La vigilancia de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas muestra un logro destacable: tras alcanzar una tasa máxima inicial del 5,9%, esta ha descendido progresivamente hasta situarse en 0% en los últimos años. Ello refleja el impacto positivo de los programas de cribado y seguimiento neonatal, así como la eficacia del tratamiento precoz en los recién nacidos infectados. Sin embargo, en paralelo se observa una reducción sostenida en el número de recién nacidos en seguimiento, lo que indica una menor captación de gestantes en riesgo o una pérdida de cobertura en los circuitos asistenciales. Esta tendencia podría comprometer la detección oportuna de nuevos casos congénitos. La incorporación, en junio de 2024, del cribado prenatal de Chagas a la cartera común de servicios del SNS supone una oportunidad para homogeneizar la práctica clínica y garantizar que todos los recién nacidos hijos de madres infectadas sean evaluados y seguidos de forma adecuada en todo el territorio.

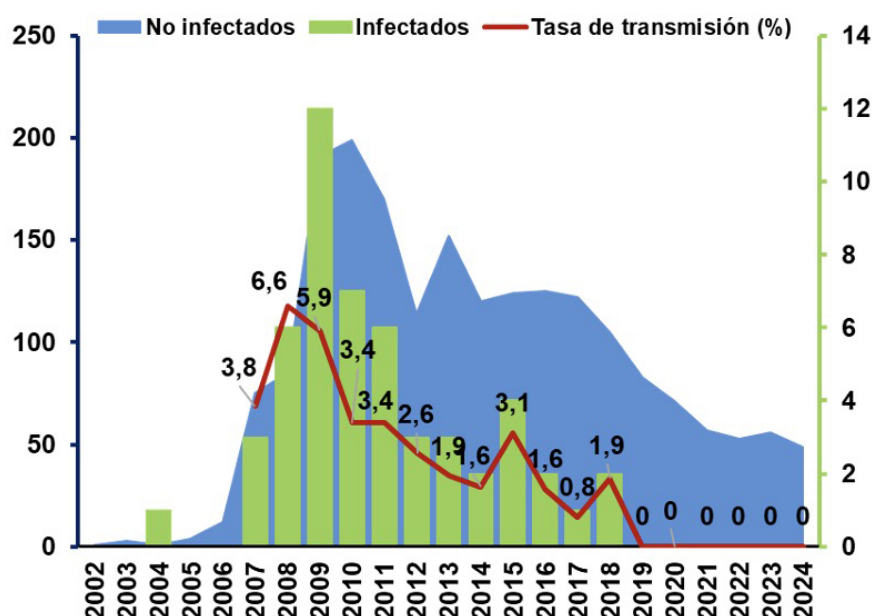


Figura 3. Seguimiento de la detección y la tasa de infección congénita.

Es importante destacar que, en 2024, gracias a la actividad del PVEC, se detectó un caso de infección congénita en un niño nacido en 2013 en Baleares, que no había sido diagnosticado previamente, al no existir hasta ese momento un programa de cribado prenatal específico de Chagas. Este hallazgo pone de relieve la vulnerabilidad que podía existir en territorios sin protocolos homogéneos y resalta el valor de la reciente incorporación del cribado prenatal de Chagas a la cartera común de servicios del SNS (junio de 2024), que permitirá asegurar la detección sistemática y equitativa en todo el país.

Red de laboratorios de Chagas en España

En 2024 se celebró la VI Jornada de la Red de Laboratorios de Chagas, que contó por primera vez con participación internacional (Reino Unido, Suiza, Portugal y varios países de América Latina), consolidando su papel como foro de referencia científica y técnica. Durante este encuentro se presentó oficialmente el Documento

de consenso del Ministerio de Sanidad sobre cribado prenatal de Chagas, en cuya elaboración participaron miembros de la Red como expertos, contribuyendo directamente al diseño de las recomendaciones nacionales.

Además, la Red participa activamente en iniciativas internacionales, como la Iniciativa Iberoamericana sobre Chagas congénito, lo que refuerza su papel como plataforma de cooperación transnacional y de armonización diagnóstica en el ámbito del Chagas.

CONCLUSIONES

El PVEC ha consolidado su papel como herramienta clave de vigilancia de la enfermedad de Chagas en España, especialmente en la detección y confirmación de casos en mujeres en edad fértil.

La transmisión por transfusión y trasplantes permanece interrumpida, y la transmisión congénita se mantiene en 0% en los últimos años, lo que representa un éxito en salud pública.

La cobertura del seguimiento neonatal muestra señales de debilitamiento, lo que subraya la necesidad de reforzar la captación de gestantes y garantizar circuitos asistenciales completos.

La heterogeneidad territorial en la participación de comunidades autónomas evidencia desigualdades en la vigilancia. La detección en 2024 de un caso congénito en Baleares, no diagnosticado inicialmente por ausencia de cribado prenatal, ilustra la vulnerabilidad existente antes de la normativa y justifica la importancia de la incorporación del cribado obligatorio en gestantes a la cartera común del SNS (junio de 2024).

La Red de Laboratorios de Chagas ha fortalecido la armonización diagnóstica y se ha posicionado como referente internacional. Su papel ha trascendido la vigilancia, con la participación activa de sus miembros en la elaboración del Documento de consenso del Ministerio de Sanidad sobre cribado prenatal, y con su implicación en la Iniciativa Iberoamericana sobre Chagas congénito, lo que refuerza la proyección internacional del programa.

El futuro del programa debe centrarse en:

- Consolidar el cribado prenatal obligatorio.
- Asegurar el seguimiento universal de RN hijos de madres infectadas.
- Favorecer el acceso al tratamiento en todas las edades, incluidas cohortes de mayores de 50 años.
- Mantener la comparabilidad y calidad de los resultados mediante la Red de Laboratorios.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Flores-Chavez M et al. Programa de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas. En: Echevarría Mayo, JE; Oteo Iglesias, J (Editores). Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021. <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/00c621a7-78a3-4c60-80d8-3e208fde46e7/content>
2. Flores-Chavez M et al. Programa de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas. En: Echevarría Mayo, JE; Oteo Iglesias, J (Editores). Centro Nacional de Microbiología. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2023. <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content>

3. Grupo de trabajo de cribado prenatal de enfermedades infecciosas de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de consenso para el cribado prenatal de la enfermedad de Chagas. Ministerio de Sanidad, 2024. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoPrenatal/enfermedadesInfecciosas/docs/Documentoconsensocribadoprenatal_enfermedadChagas.pdf
4. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Ministerio de Sanidad. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre. *Boletín Oficial del Estado*, nº 147, 18 de junio de 2024. <https://www.boe.es/eli/es/o/2024/06/13/snd606>

Resistencia a los antifúngicos en España

Informe elaborado por A. A. Alastruey-Izquierdo, L. Alcazar-Fuoli, A. Gómez-López, L. Bernal-Martínez, J. Amich, E. Mellado y Ó. Zaragoza.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

CIBER de Enfermedades Infecciosas CIBERINFEC (CB21/13/00105), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antifúngica está aumentando, habiendo sido reconocido recientemente por la OMS como un problema importante publicando la lista de patógenos fúngicos prioritarios (1).

Actualmente se dispone de tres familias de antifúngicos para el tratamiento de la infección fúngica invasora: los polienos, los azoles y las equinocandinas. Los datos más recientes indican que un 15 % de los casos de candidiasis invasora están causados por cepas con resistencia/sensibilidad reducida a los azoles. En algunos países, se han descrito porcentajes de resistencia en *Aspergillus* superiores al 20 % y, además, hay que considerar la aparición de infecciones producidas por especies que presentan resistencia intrínseca a los azoles, que según estudios recientes supondrían el 5-10 % de todas las infecciones fúngicas invasoras. Las equinocandinas son una familia de fármacos más recientes y se han convertido en el tratamiento de elección para la mayoría de las candidiasis invasoras, siendo recomendadas como tratamiento de primera línea en las últimas guías europeas.

La resistencia adquirida a equinocandinas es aún poco frecuente, aunque ya se ha descrito en múltiples especies de *Candida* como *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Candida parapsilosis*, y *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), y se estima su aumento en los próximos años con la generalización de su uso.

El programa de Vigilancia de la Resistencia a los antifúngicos se inició en el año 2014 con resultados ya publicados desde su inicio hasta el año 2022. El principal objetivo de este programa es el análisis de los posibles mecanismos de resistencia a los antifúngicos y su distribución en España mediante la aplicación de metodologías fenotípicas y moleculares.

Continuando con el mismo diseño, se han analizado cepas aisladas de pacientes con sospecha de Infección fúngica, que puedan ser resistentes a los antifúngicos. Las especies incluidas en este programa son: los complejos de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) y *Candida tropicalis*.

En el laboratorio de referencia e investigación en Micología se realiza una determinación del perfil de sensibilidad a los antifúngicos mediante la técnica de referencia EUCAST. Las cepas clasificadas como resistentes según los puntos de corte establecidos por el EUCAST son identificadas molecularmente a nivel de especie. Además, se caracteriza el mecanismo de resistencia mediante amplificación y secuenciación de genes ya descritos e implicados en resistencia como son *ERG11* y *FKS* para especies de *Candida* y *cyp51* en especies de *Aspergillus*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este informe se incorpora a los datos ya publicados una actualización de los resultados obtenidos entre los años 2023 y 2024.

En la tabla 1 se recoge el número de cepas recibidas por año y especie dentro del programa de vigilancia:

Tabla 1. Número de cepas por año y especie.

Especie	2021	2022	2023	2024	Total
<i>Candida albicans</i>	13	19	17	46	95
<i>Nakaseomyces glabratus</i> (<i>Candida glabrata</i>)	19	16	28	27	90
<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)	1	3	2	7	13
<i>Candida parapsilosis</i>	145	209	161	210	725
<i>Candida tropicalis</i>	9	9	16	17	51
Otras especies de <i>Candida</i>	8	10	13	23	54
<i>Aspergillus flavus</i>	14	17	10	14	55
<i>Aspergillus fumigatus</i>	106	77	86	82	351
<i>Aspergillus niger</i>	4	14	8	16	42
<i>Aspergillus terreus</i>	23	24	23	32	102
Otras especies de <i>Aspergillus</i>	37	52	27	29	145
Total	379	450	391	503	1723

Además, se recibieron por el programa de vigilancia un total de 61 cepas pertenecientes a especies no incluidas en el mismo y cuyo estudio molecular no se realizó para todas ellas.

Distribución por comunidades autónomas (Tabla 2):

Tabla 2. Número de cepas por año y comunidad autónoma.

Comunidad autónoma	2021	2022	2023	2024	Total
ANDALUCÍA	15	80	21	22	138
ARAGON	4	5	5	8	22
CANARIAS	11	22	17	22	72
CANTABRIA	19	32	13	1	65
CASTILLA LA MANCHA	14	8	6	37	65
CASTILLA Y LEON	22	33	41	87	183
CATALUÑA	76	19	68	44	207
COMUNIDAD DE MADRID	236	247	194	243	920
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA	3	1	0	2	6
COMUNIDAD VALENCIANA	2	7	10	15	34
EXTREMADURA	0	1	2	0	3
GALICIA	3	1	0	0	4
ISLAS BALEARES	0	12	0	5	17

MELILLA	0	0	3	0	3
PAIS VASCO	2	2	10	10	24
PRINCIPADO DE ASTURIAS	1	4	1	8	14
LA RIOJA	0	0	0	5	5
REGION DE MURCIA	0	0	2	0	2
TOTAL	408	474	393	509	1784

Análisis de resistencia

Resistencia a polienos

Para las cepas incluidas en el programa de vigilancia del género *Candida* ninguna cepa con puntos de corte disponibles según EUCAST se clasificó como resistente. Todas las cepas de *Aspergillus* con punto de corte definido a anfotericina (*A. fumigatus* y *A. niger*) fueron clasificadas como sensibles.

Resistencia a los azoles

De acuerdo con los puntos de corte definidos por EUCAST según la especie y el azol analizado, las cepas se clasificaron como sensibles y resistentes. En la tabla 3 y 4 se resumen los porcentajes de cepas resistentes para levaduras y hongos filamentosos respectivamente.

Tabla 3. Número y porcentaje (%) de cepas resistentes a azoles en cada año de las distintas especies de *Candida* incluidas en el programa.

Especie*	2021	2022	2023	2024	TOTAL
<i>Candida albicans</i>	3 (23,1)	4 (21,1)	6 (35,2)	12 (26)	25 (26,3)
<i>Nakaseomyces glabratus</i> <i>C. glabrata</i>	3 (15,8)	7 (43,75)	15 (35,7)	8 (39,6)	33 (36,6)
<i>Candida parapsilosis</i>	102 (70,3)	181 (86,6)	112 (69,5)	167 (79,5)	562 (77,5)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (22,2)	2 (22,2)	4 (25)	6 (35,3)	14 (27,4)
TOTAL	110 (56,4)	194 (72,9)	137 (61,7)	193 (64,33)	634 (65,9)

* *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) no tiene puntos de corte definidos para ningún azol.

Tabla 4. Número y porcentaje (%) de cepas resistentes a azoles por año de las distintas especies de *Aspergillus* incluidas en el programa.

Especie*	2021	2022	2023	2024	Total
<i>A. fumigatus</i>	10 (9,4)	10 (12,9)	45 (52,3)	37 (45,1)	102
<i>A. flavus</i>	0 (0)	7 (41,2)	1 (10)	1 (7,1)	9
<i>A. terreus</i>	6 (26,1)	12 (50)	10 (43,5)	10 (31,3)	38
Total	14 (28,6)	8 (11,4)	56 (47,1%)	48 (37,5)	126

* *A. niger* no tiene puntos de corte definidos para ningún azol.

Resistencia a equinocandinas

En el caso de las equinocandinas únicamente se analizó la resistencia asociada a las especies de *Candida* con puntos de corte en EUCAST (tabla 5).

Tabla 5. Número y porcentaje (%) de cepas resistentes a equinocandinas por año de las distintas especies.

Especie*	2021	2022	2023	2024	TOTAL
<i>Candida albicans</i>	2 (15,4)	1 (5,3)	1 (5,8)	1 (2,1)	5 (5,2)
<i>Nakaseomyces glabratus</i> (<i>C. glabrata</i>)	2 (10,5)	7 (43,8)	7 (25)	5 (18,5)	21 (23,3)
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)
TOTAL	4 (2,1)	9 (3,4)	8 (3,6)	6 (2)	27 (2,8)

Caracterización de los mecanismos de resistencia

Se describen a continuación las mutaciones encontradas en el gen Erg11 para las cepas de *C. parapsilosis* (tabla 6) así como los cambios relacionados con *cyp51A*/Erg11 y su promotor en *A. fumigatus* analizadas entre los años 2021-2024 (tabla 7).

Tabla 6. Resumen de mecanismos de resistencia encontrados en cepas de *C. parapsilosis* resistentes a los azoles (mutaciones en la proteína diana Erg11).

AÑO	Mecanismo de resistencia	Número de cepas analizadas	Comunidad autónoma
2021	Y132F	93	Cantabria, Castilla y León, Cataluña y Madrid
	G458S	1	Andalucía y Madrid
	Sin mutación	4	Castilla y León, Cataluña y Madrid
2022	Y132F	112	Cantabria, Castilla y León, Cataluña y Madrid
	G458S	64	Andalucía y Madrid
	Sin mutación en Erg11	4	Castilla y León, Cataluña y Madrid
2023	Y132F	90	Andalucía, Cantabria, Castilla y León, Cataluña, Madrid y País Vasco
	G458S	10	Andalucía, Castilla y León, Asturias
	Sin mutación en Erg11	9	Castilla y León, Cataluña y Madrid
2024	Y132F	136	Castilla y León, Islas Baleares, Madrid y País Vasco
	G458S	6	Andalucía, Castilla y León, Aragón, Madrid
	K143R	2	Madrid
	Sin mutación en Erg11	18	Canarias, Casulla la Mancha, Castilla y León, Cataluña y Madrid

Tabla 7. Resumen de mecanismos de resistencia encontrados en cepas de *A. fumigatus* resistentes a los azoles.

Número de cepas analizadas	Mecanismo de resistencia	Tipo de resistencia	Comunidad autónoma
75	TR+L98H	Resistencia cruzada a azoles	Andalucía, Castilla la Mancha, Cataluña y Madrid
4	TR46/Y121F/T289A	Resistencia cruzada a azoles	Madrid, Cataluña, Islas Baleares
2	5SNPs	Resistente a posaconazol	Andalucía, Cataluña, Comunidad de Madrid
1	G54W	Resistencia cruzada a azoles	Comunidad de Madrid
1	G448S	Resistencia a itraconazol y posaconazol	Comunidad de Madrid
1	G54W	Resistencia a itraconazol y posaconazol	Cataluña
4	Sin mutaciones en <i>cyp51A</i>	Resistencia cruzada a azoles (1), resistencia a itraconazol, voriconazol e isavuconazol (1) resistencia a itraconazol y posaconazol (1) y resistencia a itraconazol (1)	Andalucía, Galicia y Madrid, Asturias y Cataluña

CONCLUSIONES

- La adherencia al programa ha seguido incrementando.
- Según la representación territorial, Madrid sigue siendo la comunidad autónoma que más cepas envía por este programa.
- El 2,8 % de las cepas de *Candida* con puntos de corte disponibles fueron resistentes a equinocandinas.
- El incremento observado previamente de la resistencia a los azoles en *Candida* se ha mantenido en los últimos dos años siendo del 61,7 % y 64,3 % en los años 2023 y 2024 respectivamente.
- Las cepas resistentes a los azoles se asocian principalmente a brotes hospitalarios de *C. parapsilosis* causados por cepas no sensibles al fluconazol y con resistencia cruzada a otros azoles.
- Los resultados de la caracterización molecular mostraron que la mutación Y132F en la proteína Erg11 de *C. parapsilosis* sigue siendo la mayoritaria.
- En el año 2024 se observa un aumento de aislamientos de *C. parapsilosis* resistente a azoles sin mutación descrita en el gen ERG11 en hospitales de Cataluña.
- En el año 2024 se detectan dos cepas de *C. parapsilosis* resistente con la mutación K143R (no descrita previamente) en Erg11 en Madrid.
- Las cepas de *C. parapsilosis* que albergaban la mutación G458S en Erg11 son más resistentes a los azoles que las que tenían Y132F, en particular, al voriconazol y al isavuconazol.
- Se observa un fuerte incremento de la resistencia a los azoles en *Aspergillus fumigatus* que ha pasado de un 12,9% en el año 2022 a 52,3 % y 45,1 % en los años 2023 y 2024 respectivamente.
- El mecanismo de resistencia TR34+L98H en *A. fumigatus* es el más frecuentemente encontrado (85,2 %) en las cepas resistentes secuenciadas entre 2021 y 2024, pero hay cepas con otros mecanismos de resistencia y otras sin mecanismos de resistencia conocidos.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents Version 11.0, valid from 2024-12-02. https://www.eucast.org/ast_of_fungi/
3. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e383-e392.
4. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1529-37.
5. Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Rivero-Menéndez O, et al. Molecular Identification and Susceptibility Testing of Molds Isolated in a Prospective Surveillance of Triazole Resistance in Spain (FILPOP2 Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9):e00358-18.
6. Trevijano-Contador N, Torres-Cano A, Carballo-González C, Puig-Asensio M, Martín-Gómez MT, Jiménez-Martínez E, Romero D, Nuvials FX, Olmos-Arenas R, Moretó-Castellsagué MC, Fernández-Delgado L, Rodríguez-Sevilla G, Aguilar-Sánchez MM, Ayats-Ardite J, Ardanuy-Tisairé C, Sanchez-Romero I, Muñoz-Algarra M, Merino-Amador P, González-Romo F, Megías-Lobón G, García-Campos JA, Mantecón-Vallejo MÁ, Alcoceba E, Escribano P, Guinea J, Durán-Valle MT, Fraile-Torres AM, Roiz-Mesones MP, Lara-Plaza I, de Ayala AP, Simón-Sacristán M, Collazos-Blanco A, Nebreda-Mayoral T, March-Roselló G, Alcázar-Fuoli L, Zaragoza O. Global Emergence of Resistance to Fluconazole and Voriconazole in *Candida parapsilosis* in Tertiary Hospitals in Spain During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Nov 7;9(11):ofac605. doi: 10.1093/ofid/ofac605. PMID: 36467290; PMCID: PMC9709632

Brotes epidémicos estudiado en el Centro Nacional de Microbiología

Informe elaborado por G. Fedele, M. Gonzalez-Esguevillas, M. C. Perea

Área de Orientación Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III

El control de los brotes infecciosos es una urgencia en Salud Pública que requiere conocimiento científico, capacidad de gestión, manejo de situación de crisis y capacidad de intervención y resolución.

El objetivo final de la notificación y de la caracterización de un brote es obtener información sobre su etiología y/o factores que favorecen la situación epidemiológica con el propósito de adoptar medidas de control y prevención. Por otro lado, los brotes suelen contener una componente de alarma social que puede alterar el manejo de las situaciones.

Durante los últimos años ha habido un creciente interés por los brotes de enfermedades infecciosas. La pandemia por SARS-CoV-2, así como las distintas situaciones epidemiológicas que se han presentado en los últimos 20 años como SARS-CoV, gripe A, MERS-Coronavirus, virus Chikungunya, virus Ébola, virus Zika, monkeypox virus han mostrado la dificultad de controlar epidemias de incidencia muy alta sin una colaboración y coordinación entre los servicios de salud pública y atención primaria. También la aparición de brotes de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) es un problema creciente en la mayoría de los países debido al aumento del uso de antimicrobianos, a la aparición y aumento de microorganismos multirresistentes (MMR) y al bajo cumplimiento, en muchas ocasiones, de las medidas de control y prevención de la transmisión de infecciones por parte del personal sanitario.

Varios factores están contribuyendo en el aumento de la aparición de brotes infecciosos:

- El comportamiento humano afecta a la transmisión y a la demografía de las infecciones
- Los cambios climáticos o medioambientales pueden aumentar la incidencia de las enfermedades infecciosas alterando los ciclos de vida de los patógenos o de los reservorios o vectores animales.
- Las enfermedades infecciosas que son frecuentes en una región geográfica pueden introducirse en otra por el aumento de los viajes o el desplazamiento de animales, invertebrados o aves infectados
- [Las presiones selectivas ejercidas sobre las bacterias por el uso tan extendido de los antibióticos](#)

Aunque los modelos de estudio de transición epidemiológica pretenden explicarnos que ha habido un cambio de los patrones de salud y enfermedad y que hay predominio de las enfermedades no transmisibles, la diversidad y el número de brotes infecciosos ha aumentado en las últimas décadas, así como la debilidad del servicio de salud pública y de la sociedad en general.

Con el objeto de notificación e investigación urgente, se considera brote epidémico cualquiera de las siguientes situaciones:

- La aparición de dos o más casos de la misma enfermedad asociados por características de tiempo, lugar o persona.

- El aumento significativo de casos en relación a los valores esperados.
- El acumulo de casos de una enfermedad en un territorio y en un tiempo comprendido entre el mínimo y el máximo de su período de incubación o latencia.
- La aparición de una enfermedad, problema o riesgo para la salud en una zona hasta entonces libre de ella
- La presentación de uno o más casos de enfermedades importadas con capacidad de transmisión
- La presencia de cualquier proceso relevante de intoxicación aguda colectiva, imputable a causa accidental, manipulación o consumo.
- Incidentes, naturales o intencionados, que constituyen un riesgo para la salud pública por la aparición de casos relacionados con ese incidente

Una de las principales actividades del Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) se basa en apoyar al Sistema Nacional de Salud en el control y prevención de las enfermedades infecciosas. Por ello el CNM no solo ofrece un apoyo científico y técnico a través de sus programas de vigilancia que siguen la directriz de European Center for Disease Control and Prevention (ECDC), sino también realiza una caracterización de brotes epidémicos notificados desde los servicios de epidemiología de las Consejerías de Sanidad de las comunidades autónomas (CCAA). Esto garantiza una vigilancia más exhaustiva para poder detectar en tiempo real posible infecciones emergente o reemergente o nuevas variantes problemáticas de microorganismos o nuevos patógenos.

Desde el año 2010 el CNM, a través del Área de Orientación Diagnóstica, gestiona la recepción de muestras clínicas o cepas asociadas a brote epidémico que provienen de los laboratorios de microbiología clínica y de salud pública del SNS. El CNM gestiona la entrada de todas las muestras clínicas o cepas a través de la aplicación web GIPI, exclusiva del Instituto de Salud Carlos III, que permite poder recibir peticiones analíticas desde laboratorios externos, codificar de forma física la muestra clínica recibida mediante la lectura del código de barras de la petición y emitir informe de resultado vía WEB.

En el caso de brote, el laboratorio externo tiene que introducir un código facilitado por el Área de Orientación Diagnóstica del CNM. El CNM codifica solo brotes que les vienen notificados por los servicios de epidemiología de la Consejería de Sanidad de la CCAA implicada. Esto garantiza que no solo el hospital o centro sanitario pueda recibir el informe de resultado vía WEB sino también los servicios de epidemiología de las CCAA implicadas. Finalmente, el CNM se encarga de enviar al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) y al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III y a la Consejería de Sanidad de la comunidad implicada el informe de brote detallado que incluye la: relevancia sanitaria de los hechos, la metodología de laboratorio aplicada y los resultados y las conclusiones obtenidas por el laboratorio.

Como muestra el gráfico 1 que analiza el periodo, posterior a la última actualización (2023), comprendido entre el enero 2024 – septiembre 2025, el CNM ha estudiado un total de 261 brotes de distintas CCAA.

Para la caracterización de los brotes se han realizado alrededor de 3000 determinaciones diagnóstica en muestras clínicas de distintas naturaleza o cepa/aislado de muestras clínicas. Los métodos diagnóstico utilizado han sido técnicas de detección molecular, técnica de detección de anticuerpos específicos, métodos de secuenciación genómica masiva, procedimientos de genotipificación y análisis filogenético del patógeno detectado, cultivo celular y bacteriano, caracterización fenotípica y genotípica de cepas bacteriana, caracterización molecular de nuevos mecanismos de resistencia.

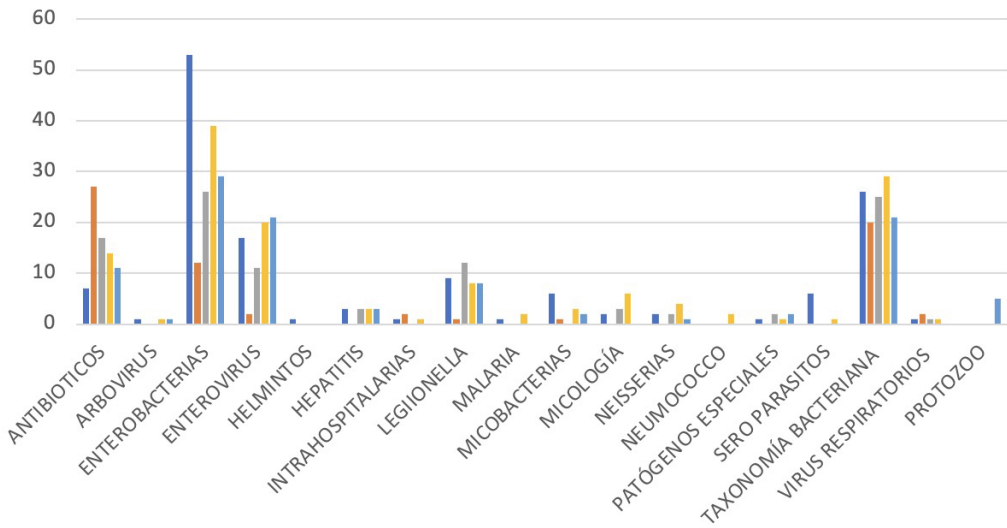
Grafico 1. Brotes estudiados en el CNM entre enero de 2024 y septiembre de 2025.



Si se analiza el origen de las notificaciones de brote puede observarse como estas proceden de todas las CC.AA., incluyendo también la ciudad autónoma de Ceuta y Melilla. Según la representación territorial, los resultados muestran que Murcia, Andalucía, Madrid, Catilla La Mancha y Castilla Leon son la comunidad autónoma que con más frecuencia han requerido el estudio y caracterización de los brotes que han notificado. Por lo tanto, las muestras siguen teniendo una amplia representatividad geográfica que indica el amplio soporte científico técnico que el CNM ofrece al Sistema Nacional de Salud.

En el gráfico 2 se muestran los Laboratorios de Referencia e Investigación del CNM que han realizado el estudio de los brotes de distinta etiología, presentación clínica y epidemiológica que la Consejería de Sanidad de las CCAA han notificado en el periodo enero 2024-septiembre 2025.

Grafico 2. Distribución por Laboratorios de Referencia e Investigación del CNM de los brotes estudiados durante enero de 2024 y septiembre de 2025.



Respuesta rápida a alertas microbiológicas y crisis sanitarias.

En el volumen II de esta serie se describió con detalle el origen, funcionamiento y actividad del SRR hasta el año 2022, así como en los capítulos siguientes, a cargo de los laboratorios especializados en los diferentes agentes incluidos en su cartera de servicios, una descripción de las características e importancia sanitaria de cada uno, la metodología empleada para su estudio y los resultados obtenidos hasta 2022. En este volumen, únicamente reflejamos las alertas atendidas durante los años 2023 y 2024, las novedades relevantes en cuanto a la situación de las enfermedades estudiadas y la metodología empleada para su estudio y los resultados obtenidos, incluyendo cuando procede información adicional sobre aquellos eventos que no supusieron la activación formal de una alerta

1. SERVICIO DE RESPUESTA RÁPIDA DEL CNM

Juan E. Echevarría, G. Fedele, L. Herrera, A. Vázquez, S. Vázquez-Morón, P. Villalón, B. Bailo, J.M. Berciano, C. García-Amil, M. González-Esguevillas, L. Herrero, M. Molinero.

Servicio de Respuesta Rápida. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

El Servicio de Respuesta Rápida del CNM (SRR) asegura la atención a solicitudes de determinaciones analíticas durante siete días a la semana con emisión de un resultado en menos de 24 horas tras la recepción de la muestra. La elección de las técnicas incluidas en la cartera de servicios del SRR corresponde a la Dirección del CNM y la puesta a punto y mantenimiento de dichas técnicas son responsabilidad de los laboratorios del CNM especializados en los diferentes patógenos incluidos, así como la realización e informe de las determinaciones durante el horario de trabajo y cualquier estudio adicional de confirmación, caracterización o investigación. El SRR actúa fuera del horario de trabajo en permanente coordinación con dichos laboratorios especializados. El SRR se pone en marcha tras una llamada telefónica que puede llegar de diferentes instituciones: un Hospital del Sistema Nacional de Salud, el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias (CCAES), departamentos de Salud Pública de cualquier Comunidad o Ciudad Autónoma, o, en alertas relacionadas con bioterrorismo a través la RE-LAB (red de laboratorios de alerta sanitaria).

Tal y como viene ocurriendo en los últimos años y con excepción de las crisis de la COVID-19 y el brote de monkeypox/mpox (resultados en negrita), la fiebre hemorrágica por el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea Congo (VFHCC) ha sido la causa de la mayoría de los eventos de alerta (17 de 20 en 2024) y el único del que se han obtenido resultados positivos.

Tabla 1. Eventos de alertas atendidas en el CNM, 2015-2024.

BROTE / AÑO	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
1001/15 MERS-CoV	11	13	11	3	4	-	-	2	2	1
1089/14 EVE	12	-	-	-	-	-	-	2	3	-
1080/15 CARBUNCO/RELAB	7	3	9	2	2	1	1	4	-	2
1041/16 LASSA	1	2	-	-	-	-	-	1	5	-
1089/16 CCHF	-	2	13	5	7	25	14	16	12	17
Monkeypox	-	-	-	-	1	-	-	414	-	-
1008/20 SARS-CoV-2	-	-	-	-	-	1053	-	-	-	-
TOTAL/AÑO	31	20	33	10	14	1.079	15	439	22	20

Bibliografía

1. Sistema de alerta precoz y respuesta rápida. ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. 2013. <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/siapr/home.htm>

2. Orden PCI/1381/2018, de 18 de diciembre, por la que se regula la Red de Laboratorios de Alerta Biológica “Re-Lab”. BOE 26 de diciembre de 2018. <https://www.boe.es/eli/es/o/2018/12/18/pci1381>

2. FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS

M.P. Sánchez-Seco, A. Negredo, A. Vázquez, L. Herrero, F. Molero, T. del Peso, P. Sánchez-Mora
Laboratorio de Referencia e Investigación en Serología y Arbovirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

Las Fiebres Hemorrágicas Víricas (FHV) (ver capítulo correspondiente en edición anterior) constituyen una alerta sanitaria debido a sus altas tasas de contagio y patogenicidad. Aunque hay FHV en Centro y Sudamérica, Asia y en mucha menor medida, en Europa, la mayoría circula en África. Durante el periodo de 2023 a 2024, se han descrito brotes de filovirus en este continente. Los más importantes han sido:

- Virus de Marburgo en Guinea Ecuatorial (25 de febrero de 2023 a 8 de junio de 2023) con un total del 17 casos confirmados y 23 casos probables en cinco distritos de cuatro provincias; 12 de los 17 casos confirmados fallecieron.
- Virus de Marburgo en Tanzania (21 de marzo de 2023 a 2 de junio de 2023) con nueve casos (ocho confirmados mediante pruebas analíticas y otro probable). Durante el brote se notificaron seis defunciones (tasa de letalidad de 67%).
- Virus de Marburgo en Ruanda (27 de septiembre a 20 de diciembre de 2024) con 66 casos confirmados y 15 muertes (tasa de letalidad del 23%).

Además, en Nigeria la situación de circulación del virus de la fiebre de Lassa es preocupante. En 2023 a fecha 16 de abril se habían notificado 4702 casos sospechosos, 5 casos probables y 877 casos confirmados con 152 muertes (tasa de letalidad del 17%).

Respecto a CCHF, el mayor brote en este periodo se produjo en Irak. Ya se detectó una circulación alarmante en 2022 (hasta finales de mayo se habían notificado OMS 212 casos (115 sospechosos y 97 confirmados) con 27 muertes, aumentando estos números a 299 casos y 55 muertes a final de año). A finales de 2023 se contabilizaron 1827 casos sospechosos con más de 63 muertes.

En el CNM, se recibieron muestras de 7 pacientes en los que se solicitó la fiebre de Lassa como primera sospecha o dentro del diagnóstico diferencial con otras FHV's. En 2023, se procesaron muestras de 5 pacientes procedentes de República Centroafricana, Marruecos, Togo y Benin, Nigeria, República Centroafricana y Camerún, y en 2024 de dos pacientes, ambos fallecidos, procedentes de Camerún y de Burkina Faso. Todos fueron negativos y quedaron sin diagnóstico etiológico excepto dos que fueron positivos a malaria.

Adicionalmente, en febrero del 2023 se recibió otro caso que había estado en contacto con un caso en investigación por el brote de Marburgo en Guinea Ecuatorial. Se buscaron los virus Ebola y Marburgo y el resultado fue negativo. Resultó ser, de nuevo, una malaria.

La situación del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea Congo se desarrolla en detalle en el capítulo de Enfermedades Víricas Transmitidas por Vector. Este virus puede aparecer en casos de viajeros y, de hecho, se ha descartado su presencia en muchos de los pacientes (viajeros) comentados en el apartado anterior. Sin embargo, el brote más importante ocurrió en Irak de donde apenas recibimos viajeros. La mayoría de las sospechas son de posibles casos autóctonos y se estudian como alertas sanitarias pero también se hace vigilancia de casos que no constituyen alerta pero en los que es pertinente realizar el diagnóstico diferencial con este virus por lo que se abordan en el capítulo de Enfermedades Víricas Transmitidas por Vector.

Bibliografía

<https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news>

<https://fundacionio.com/fiebre-hemorragica-crimea-congo-en-irak/>

https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/fiebreLassa/docs/20230510_ERR_FiebreLassa_Nigeria.pdf

https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/virusMarburg/docs/20230517_Informe_Marburg_GuineaEcuatorial.pdf

https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/virusMarburg/docs/20230427_Informe_Marburg_Tanzania.pdf

https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/virusMarburg/docs/20241222_Marburg_ERR_Ruanda.pdf

https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/virusMarburg/docs/protocolo_de_actuacion_Marburg.pdf

3. ENFERMEDADES POR ORTHOPOXVIRUS

M.P. Sánchez-Seco, A. Negredo, A. Vázquez, L. Herrero, F. Molero, T. del Peso, P. Sánchez-Mora, L. Guillén.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Serología y Arbovirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

El virus de la viruela del simio (virus monkeypox) está formado por dos grandes clados (I y II), a su vez divididos en subclados (a y b). El subclado IIb es el que produjo la epidemia en el año 2022 y la circulación de dicha variante se ha establecido en ciertas poblaciones manteniendo un nivel bajo pero continuo de casos. En agosto del año 2024, sin embargo, se produce una situación de alerta sanitaria al observarse un recrudecimiento de la viruela símica (mpox) en la República Democrática del Congo y en un número creciente de países de África, fundamentalmente por el clado Ib, y se declara una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Esto hizo que en el CNM optimizáramos métodos para poder subtipar las muestras positivas y poder determinar si eran clado II o I y en caso de ser I saber si era Ia o Ib. En el resto del país también hubo laboratorios que implementaron estas técnicas y se acordó que el CNM daría cobertura a todos aquellos que no lo tuvieran y, además, confirmaría cualquier detección de clado I.

Durante estos dos años no se han recibido en el CNM alertas por el virus monkeypox ni por ningún otro orthopoxvirus, todas se han hecho dentro del plan de Vigilancia de Enfermedades víricas Transmitidas por Vector ya que, aunque este virus se transmite de persona a persona, también lo hace desde el reservorio animal y lo englobamos en este Plan. En el año 2023 se estudiaron muestras de 18 pacientes (15 en el primer trimestre) enviados todos desde la Comunidad Valenciana. En 2024 estudiamos 43 pacientes de los que 28 fueron positivos y se subtiparon como clado II. Se recibieron todas las muestras a partir de agosto tras la declaración del ESPII: 18 en agosto, 12 en septiembre, 7 en octubre, 5 en noviembre y 1 en diciembre. En este caso el origen de la muestra fue más variado siendo Madrid la comunidad que más casos envió (8) seguida por la C. Valenciana (6) y Baleares y Murcia con 5 cada una. Castilla La Mancha, Ceuta, Castilla León, País vasco 2 y Navarra también enviaron muestras. Para 27 pacientes se pedía el subtipado habiendo un resultado positivo al virus previo del laboratorio.

Bibliografía

<https://www.who.int/es/news/item/14-08-2024-who-director-general-declares-mpox-outbreak-a-public-health-emergency-of-international-concern>

chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/alertaMonkeypox/docs/20240819_First_meeting_EC_mpx_upsurge_Final_Statement_and_Report.pdf

4. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS EMERGENTES

I. Casas, F. Pozo, S. Vazquez-Morón, M. Iglesias-Caballero

Laboratorio de Referencia e Investigación en Virus Respiratorios. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.

Durante estos dos años se han recibido tres alertas por sospecha de casos importados de MERS, todas ellas negativas. En 2023 y 2024 se declararon un total de 14 casos de MERS a nivel mundial.

Bibliografía

Barry M. Epidemiological Characteristics of MERS-CoV Human Cases, 2012- 2025. J Epidemiol Glob Health. 2025 Aug 6;15(1):103.

5. ANTRAX Y PESTE

M. T. Llorente, R. Escudero, I. Jado (por parte de Patógenos Especiales)

Laboratorio de Referencia e Investigación en Patógenos Especiales (LRIPE). Centro Nacional de Microbiología (CNM). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Durante el período 2023-2024, el CNM recibió dos alertas relacionadas con *Bacillus anthracis*. En ambos casos el análisis molecular y microbiológico descartó la presencia de esporas de este patógeno en las muestras remitidas.

De forma complementaria, se efectuó la determinación de toxina ricínica en las dos alertas, obteniéndose igualmente resultados negativos.

Como en los años anteriores, no se han recibido alertas de peste.

La serie temporal en el caso de *Bacillus anthracis* (tabla 1) muestra un pico máximo de alertas de carbunco/ántrax en 2017 (9 alertas), seguido de un descenso sostenido en los años posteriores. Entre 2020 y 2023, las notificaciones fueron mínimas (0–1 alertas anuales), con ausencia de alertas en 2021 y 2023. En 2024, se observa nuevamente un ligero incremento con 2 alertas registradas. A pesar del descenso en la recepción de alertas por *Bacillus anthracis* desde el repunte en 2017 y de la ausencia de alertas de *Yersinia pestis*, su clasificación como agentes de categoría A/grupo 3, con potencial bioterrorista, hace prioritario el mantenimiento y refuerzo de la respuesta rápida y eficaz en su detección. Esto es clave para prevenir y mitigar impactos adversos en la seguridad y la salud pública.

En la actualidad, el Laboratorio de Referencia e Investigación en Patógenos Especiales (LRIPE) colabora en proyectos dirigidos al fortalecimiento de las capacidades y la eficacia de las metodologías para la detección y el diagnóstico de bacterias clasificadas como de riesgo biológico 3, entre ellos *Bacillus anthracis* y *Yersinia pestis*. En este contexto, el LRIPE participa en ejercicios intercomparativos que permiten evaluar externamente la calidad y comprobar la eficacia de sus procedimientos técnicos. Entre los proyectos en curso destacan:

1. RefBio: “Germany’s contribution to strengthen the Bio-analytical Reference laboratories in the UNSGM” (2017-actualmente).
2. “EU Reference Laboratory for Public Health on “High-risk, emerging and zoonotic bacterial pathogens” (EURL-PH-HEZB) coordinado por el Robert Koch Institute ZBS 2 “Highly Pathogenic Microorganisms”(2026).

6. RICINA

I. Moreno y M. Domínguez-Rodríguez.

Laboratorio de Referencia e Investigación en Inmunología Microbiana. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

La ricina es una toxina derivada de las semillas de *Ricinus communis*, capaz de causar efectos letales en ratón a dosis de 22 µg/kg de peso por inhalación y 1 mg/kg de peso por ingestión oral. Dada su facilidad de obtención, bajo costo y ausencia de un antídoto específico, representa una amenaza para ser utilizada como arma biológica. La detección temprana y precisa de ricina es fundamental para prevenir intoxicaciones, responder de manera rápida ante posibles incidentes de bioterrorismo y garantizar la seguridad en entornos donde esta sustancia pueda estar presente. Por ello, el desarrollo de métodos de detección sensibles, rápidos y confiables constituye una prioridad en el ámbito biomédico, forense y de seguridad nacional. En este sentido, La Unidad de Inmunología Microbiana obtuvo anticuerpos monoclonales frente a la cadena A y la cadena B de la ricina y desarrolló un inmunoensayo para la detección de la toxina presente en muestras de distinta naturaleza.

En todas las muestras gestionadas por la RELAB, una vez realizada la RT-PCR para ántrax y, constatado un resultado negativo por el Laboratorio de Referencia e Investigación en Patógenos Especiales, se lo comunicará al Laboratorio de Referencia e Investigación de Inmunología Microbiana para que proceda al análisis de detección de la ricina. Para ello, se utilizan dos inmunoensayos: uno cuantitativo, ELISA tipo sándwich, y otro cualitativo, un western-blot.

RESULTADOS 2023-2024 Y DISCUSIÓN

Entre 2023 y 2024 se analizaron dos muestras que procesadas por la Unidad TEDAX-NRBQ de las fuerzas y cuerpos de Seguridad, a través de la RELAB, fueron vehiculizadas al CNM la detección de *Bacillus anthracis* y ricina.

Además, se ha procedido a la adquisición de un nuevo material de referencia certificado de ricina, suministrado por el Laboratorio Spiez, del Instituto Federal Suizo de Protección NBC, división de la Oficina Federal de Protección Civil. Con este nuevo material, hemos procedido, de nuevo, a la validación del ELISA tipo sándwich y el Western blot, obteniendo unos valores, para el ELISA, de límite de detección (LD) de 0,85 ng/ ml y de 1,68 ng/ml para el límite de cuantificación (LQ), con una EC50 de 19 ng/ml.

CONCLUSIONES

Laboratorio de Referencia e Investigación en Inmunología Microbiana del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, ha desarrollado un ELISA tipo sándwich sensible, específico, robusto, reproducible, versátil y relativamente rápido para dar respuesta a una alerta de ricina.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Worbs S, Skiba M, Soderstrom M, Rapinoja ML, Zeleny R, Russmann H, Schimmel H, Vanninen P, Fredriksson SA, Dorner BG: Characterization of Ricin and R. communis Agglutinin Reference Materials. *Toxins (Basel)* 2015, 7:4906-4934.
2. <https://emergency.cdc.gov/agent/ricin/>
3. Hans-Christian Slotved, Nadja Sparding, Julia Tanas Tanassi, Nina R Steenhard, Niels H H Heegaard; Evaluating 6 ricin field detection assays. *Biosecur. Bioterror.* 2014 Jul-Aug;12(4):186-9. doi: 10.1089/bsp.2014.0015. Epub 2014 Jun 30.
4. <https://eurobiotox.org/index.html#>
5. Haotian Yu , Songyan Li , Na Xu , Wensen Liu. Ricin toxin and its neutralizing antibodies: A review *Toxicon.* 2022 Jul 30;214:47-53. doi: 10.1016/j.toxicon.2022.05.005.
6. William P Bozza , William H Tolleson , Leslie A Rivera Rosado , Baolin Zhang. Ricin detection: tracking active toxin, *Biotechnol Adv.* 2015 Jan-Feb;33(1):117-123. doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.11.012. Epub 2014 Dec 4

AGRADECIMIENTOS

Los programas y actividades de vigilancia microbiológica del CNM solo pueden entenderse en estrecha asociación con la vigilancia epidemiológica, formando así una unidad inseparable. En este sentido, llevamos a cabo nuestro trabajo en colaboración directa con el Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Por lo tanto, deseamos iniciar esta sección expresando nuestro agradecimiento y reconocimiento hacia nuestras compañeras y compañeros del CNE. Ninguno de los resultados en los que se basan los informes de los diferentes programas sería posible sin la participación de los diferentes servicios centrales y unidades de apoyo del Instituto de Salud Carlos III. Vaya todo nuestro reconocimiento y agradecimiento a su inmensa labor.

Por otra parte, estos programas y actividades de vigilancia solo pueden concebirse en el contexto de la colaboración con la red pública de laboratorios de Microbiología, muchos de los cuales han sido designados específicamente como integrantes de las Redes de Laboratorios de algunos de los Programas. Asimismo, no podrían existir sin la activa participación de hospitales y centros de atención primaria, así como la participación de los servicios territoriales de Salud Pública. Extendemos nuestro agradecimiento y reconocimiento a los profesionales de todos estos niveles. Muchos de estos programas de vigilancia se desarrollan en el marco de planes nacionales impulsados y coordinados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, a cuyos profesionales también queremos reconocer y agradecer por su labor. En este sentido, creemos además que vigilancia e investigación, especialmente en el campo de las enfermedades infecciosas, es un binomio que se potencia mutuamente; de ahí la importancia de la interacción de algunos de los programas de vigilancia del CNM con el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), específicamente con sus áreas de infecciosas (CIBERINFEC), epidemiología y salud pública (CIBERESP) y enfermedades respiratorias (CIBERES).

Finalmente, expresamos nuestro agradecimiento a la Dirección del Instituto de Salud Carlos III por respaldar estos programas y por apoyar la realización de esta obra.

