

Original Breve

Marcos López-Dosil¹
Cornelia Bischofberger²
David Sáez³
Luisa García-Picazo¹

Epidemiología de la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital comarcal y un hospital de media estancia en Madrid

¹Unidad de Microbiología, Hospital de El Escorial, Madrid

²Unidad de Medicina Preventiva Hospital de El Escorial, Madrid

³Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) es creciente en España. El objetivo de este trabajo ha sido describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los casos de infección y/o colonización por EPC en dos centros sanitarios del noroeste de Madrid: un hospital comarcal de agudos (HCA) y un hospital de media estancia (HME).

Material y métodos. Se recogieron durante los años 2013 y 2014 datos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos de todos los pacientes colonizados o infectados por EPC. Desde la aparición del primer caso, en marzo de 2013, se detectaron un total de 197 nuevos casos.

Resultados. Un 33,5% de los pacientes presentaron infección clínica y el 66,5% restante fueron colonizaciones. *Klebsiella pneumoniae* fue la especie predominante (87,8%) y OXA-48 la carbapenemasa más frecuente (91,9%), observándose diferencias entre ambos centros. El análisis de las cepas mostró una mayor diversidad genética en el HME con respecto al HMA.

Conclusión. Al estudiar el patrón de transmisión se encontró un aumento de la incidencia en un corto periodo de tiempo y una rápida diseminación de las cepas entre ambos hospitales. Esto pone de manifiesto la necesidad de estandarizar medidas de cribado de posibles portadores y de instaurar programas de control de la infección en este tipo de hospitales.

Palabras clave: Enterobacterias resistentes a carbapenems; Carbapenemasa; Epidemiología; Hospital comarcal; Hospital de media estancia

Epidemiology of the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid

ABSTRACT

Introduction. In Spain, the overall prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) is increasing. We describe the epidemiological, clinical and microbiological characteristics features of patients with colonization or infection due to CRE in two hospitals in the north-west of Madrid during two years. One hospital was a community acute hospital and the second one was a non-acute rehabilitation hospital.

Material and methods. A total of 197 CPE isolates were detected during 2013-2014. Microbiological, epidemiological and clinical data were collected, since the first isolate was found in March 2013.

Results. A 33.5% of patients with CRE had symptomatic infection and the remaining 66.5% were colonizations. *Klebsiella pneumoniae* (87.8%) was the most prevalent species and OXA-48 the most frequent carbapenemase (91.9%). We found intra-interhospital spread and some differences in the epidemiology of CRE depending on the hospital, such as more genetic variability in the non-acute rehabilitation hospital.

Conclusions. Studying the CRE transmission we founded an increased incidence in a short period of time and a rapid dissemination of strains between both hospitals. This highlights the need to standardize screening measures for potential carriers and infection control programs in our hospitals.

Keywords: CarbapenemResistant Enterobacteriaceae; Epidemiology; Community acute hospital, Non acute rehabilitation hospital.

Correspondencia:
Marcos López Dosil
Unidad de Microbiología, Hospital de El Escorial.
Crta M-600 de Guadarrama a San Lorenzo de El Escorial, km. 6,255.
28200 San Lorenzo de El Escorial (Madrid).
Tfno.: 91 897 30 00
E-mail: mldosil@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En 2003 se describieron los primeros casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en España, una cepa de *Klebsiella pneumoniae* (KPN) y otra de *Escherichia coli* productoras de VIM-1¹. La presencia de EPC en España se limitó a casos esporádicos hasta 2009-2010, cuando se detectaron los primeros casos de otras carbapenemasas como OXA-48, KPC, NDM² y algunos brotes debidos a VIM^{3,4}. Desde entonces la incidencia ha aumentado notablemente⁵, al igual que la dispersión geográfica que afectó a más del 68% de las provincias a finales del año 2013. En la Comunidad de Madrid tuvo lugar uno de los primeros grandes brotes, debido a OXA-48 en 2011 en el Hospital La Paz⁶. El objetivo de este trabajo es describir la diseminación de EPC en dos hospitales de pequeño tamaño, diferentes pero relacionados entre sí, del área noroeste de Madrid y la comparación del tipo de caso en ambos centros.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital El Escorial es un hospital comarcal de agudos (HCA) con 90 camas que atiende una población de 90.000 habitantes. El Hospital de Guadarrama es un hospital geriátrico rehabilitador de media estancia (HME) de 160 camas con pacientes procedentes del HCA y también de otros hospitales de la Comunidad de Madrid. Ambos hospitales comparten las Unidades de Microbiología y Medicina Preventiva. En el estudio se incluyeron todos los casos catalogados como colonizados o infectados por EPC desde enero 2013 a diciembre 2014. Se clasificaron como colonizados los pacientes en los que se detectó una EPC en las muestras de exudado rectal y como infectados en los que se detectó una EPC en algún cultivo de muestra clínica. A su vez se clasificaron como caso nosocomial aquellos identificados a partir de las 72 horas del ingreso, nosocomial al ingreso los que se identificaron en las primeras 72 horas del mismo, procedentes de un hospital o posiblemente relacionados con un ingreso hospitalario reciente, asociado a cuidados los identificados al ingreso, en pacientes institucionalizados en una residencia sanitaria, sin antecedente de hospitalización reciente y comunitario, en el resto de los casos.

El cribado se realizó mediante una toma rectal a todos los pacientes al ingreso en el HME y de forma periódica a los pacientes hospitalizados en aquellas plantas donde se detectaron nuevos casos en el HCA. El diagnóstico microbiológico se realizó mediante cultivo en medio selectivo cromogénico (*Brilliance*[®] CRE, *Thermo Fisher Scientific*) en las muestras remitidas para cribado y mediante cultivo en medios habituales en las muestras enviadas para cultivo bacteriológico. La identificación y sensibilidad de las cepas aisladas se realizó mediante el sistema Vitek 2[®] (*BioMerieux, Francia*) siguiendo los criterios del CLSI vigentes⁷. Todos los microorganismos con resistencia a uno o más antibióticos carbapenémicos (imipenem, meropenem y/o ertapenem) o que mostraron crecimiento en el medio cromogénico fueron remitidos al Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III para la caracterización molecular del mecanismo de resistencia a estos

antibióticos⁸, no realizándose pruebas fenotípicas adicionales previas. El estudio de clonalidad se realizó en el mismo centro de referencia mediante la determinación del perfil molecular por electroforesis en campo pulsado (PFGE) tras digestión del ADN total con la enzima de restricción *Xba*I. Se realizó análisis mediante *Multilocus Sequence Typing* (MLST) según el esquema del instituto Pasteur de aislamientos representativos de los perfiles mayoritarios de PFGE.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas recogidas para caracterizar la población en estudio, y un análisis bivariante para estudiar las variables relacionadas con el tipo de hospital. Para las variables cuantitativas se utilizó un test no paramétrico (Mann Whitney) y para las cualitativas el test χ^2 de Pearson. El software estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistics 21.

RESULTADOS

En marzo de 2013 dos pacientes ingresados en el HME fueron diagnosticados de infección urinaria (ITU) nosocomial causada por una cepa de KPN resistente a carbapenémicos, uno de ellos con ingreso anterior en un hospital donde existía un brote de EPC. Se realizó una investigación epidemiológica y un estudio de los pacientes en contacto, identificándose 6 pacientes colonizados por una KPN con igual antibiograma por lo que ante la sospecha de la existencia de un brote se pusieron en marcha las medidas de cribado previamente descritas. Simultáneamente empezaron a detectarse en el HCA pacientes infectados por KPN con el mismo perfil de resistencia a antibióticos en el antibiograma.

Durante los años 2013 y 2014 se detectaron en los dos hospitales un total de 197 nuevos casos, 101 en el HCA y 96 en el HME (tabla 1). La incidencia mensual de nuevos casos detectados fue creciente en ambos centros, siendo la media en el HCA de 2 y 6,4 nuevos casos/mes en 2013 y 2014, respectivamente, y en el HME de 3,4 y 4,6 en 2013 y 2014, respectivamente (figura 1).

La media de edad de los pacientes del HCA era mayor que los del HME (85,3 vs 81,8 años, $p < 0,05$) y también el porcentaje de pacientes institucionalizados previamente (67,3% vs 32,7% $p < 0,05$) (tabla 1). Globalmente, 66 casos (33,5%) eran muestras clínicas de pacientes con infección sintomática y 131 (66,5%) colonizaciones, detectadas mediante vigilancia activa. De las infecciones, 57 (86,4%) eran ITU, siendo ésta la infección más frecuente en ambas series. *K. pneumoniae* fue la especie más aislada (87,8%), seguida de *E. coli* (5,6%). La distribución por especies fue similar en ambos centros.

El mecanismo de resistencia predominante fue la producción de la carbapenemasa de clase D OXA-48 (91,9%), seguida de VIM-1 (6,6%), KPC (1%) y NDM (0,5%). La distribución no fue homogénea en ambos hospitales: en el HCA las cepas productoras de OXA-48 representaban el 97% de los casos, mientras que en el HME representaban el 86,5% seguidas de la carbapenemasa VIM-1 (11,4%); estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Un 80% de las EPC de

Tabla 1	Datos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos de los pacientes con colonización o infección por EPC 2013–2014, total y por tipo de hospital.			
	TOTAL N= 197 (%)	HCA n=101 (%)	HME n= 96 (%)	Valor de P
Sexo (%)				
Hombres	65 (33)	30 (29,7)	35 (36,4)	NS
Mujeres	132 (67)	71 (70,3)	61 (63,5)	
Edad	83,6±9,5	85,3± 7,73	81,8±10,9	P<0,05
Institucionalizado				
Si	100 (50,8)	68 (67,3)	32 (33,3)	P<0,05
No	97 (49,2)	33 (32,7)	64 (66,7)	P<0,05
Microorganismo				
KPN	173 (87,8)	88 (87,1)	85 (88,5)	NS
ECO	11 (5,6)	6 (5,9)	5 (5,2)	
ENT	9 (4,6)	5 (5)	4 (4,2)	
CTR	3 (1,5)	2 (2)	1 (1)	
KOX	1 (0,5)	0	1 (1)	
Carbapenemasa				
OXA-48	181 (91,9)	98 (97)	83 (86,5)	P<0,05
KPC	2 (1)	0	2 (2,1)	
VIM	13 (6,6)	2 (2)	11 (11,4)	
NDM-7	1 (0,5)	1 (1)	0	
BLEE				
CTX-M-14	2 (1)	1 (1)	1 (1)	NS
CTX-M-15	160 (81,2)	82 (81,2)	78 (81,3)	
SHV	1 (0,5)	0	1 (1)	
No realizado	34 (17,3)	18 (17,8)	16 (16,7)	
Infección				
Si	66 (33,5)	47 (46,5)	19 (19,7)	P<0,05
No	131 (66,5)	54 (53,5)	77 (80,2)	P<0,05
Tipo de infección y adquisición				
Inf -IACS	36 (54,5)	34 (72,3)	2 (10,5)	P<0,01
Inf- NAI	11 (16,7)	4 (8,5)	7 (36,8)	P<0,01
Inf- N	19 (28,8)	9 (19,2)	10 (52,6)	P<0,01
Tipo de colonización y adquisición				
Col-IACS	20 (15,3)	10 (18,5)	10 (13)	P<0,01
Col-NAI	57 (43,5)	8 (14,8)	49 (63,6)	P<0,01
Col- N	54 (41,2)	36 (66,6)	18 (23,4)	P<0,01
Tipo de infección				
ITU	57 (86,4)	41 (87,2)	16 (84,2)	NS
Bacteriemia	3 (4,6)	1 (2,1)	2 (10,5)	
Herida	2 (3,0)	2 (4,3)	0	
Ulcera	2 (3,0)	1 (2,1)	1 (5,3)	
Espuito	2 (3,0)	2 (4,3)	0	
Persistencia de colonización (3m)				
Si	25 (71,4)	15 (62,5)	10 (90,9)	NS
No	10 (28,6)	9 (37,5)	1 (9,1)	

KPN, *Klebsiella pneumoniae*; ECO: *Escherichia coli*; ENT: *Enterobacter* spp; CTR: *Citrobacter* spp; KOX: *Klebsiella oxytoca*; IACS: infección asociada a cuidados sanitarios; NAI: nosocomial al ingreso; N: nosocomial; ITU: infección del tracto urinario.

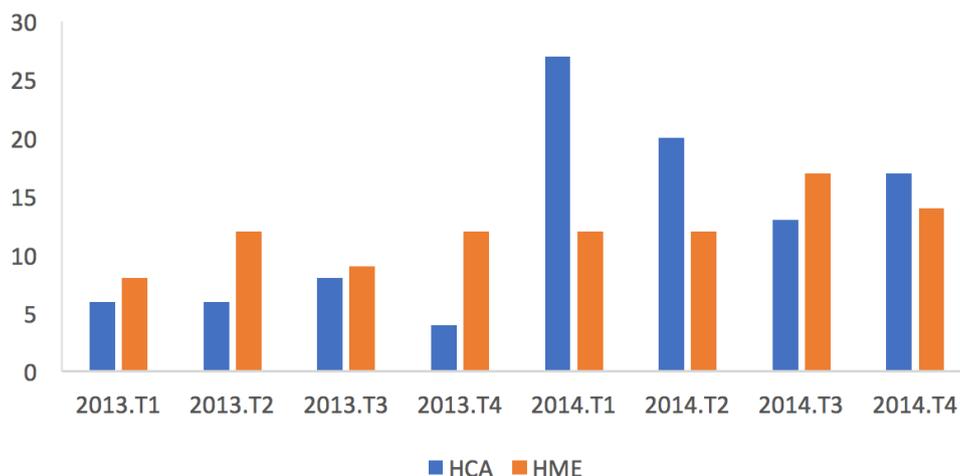


Figura 1 | Número de casos nuevos por trimestre y hospital

Evolución temporal de los nuevos casos de enterobacterias resistente a carbapenémicos detectados en los dos hospitales estudiados. T1: primer trimestre, T2: segundo trimestre, T3: tercer trimestre, T4: cuarto trimestre, HCA: hospital comarcal de agudos, HME: hospital geriátrico rehabilitador de media estancia.

ambos hospitales se asociaban además a una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) del tipo CTX-M-15, principalmente las cepas productoras de OXA-48.

En el caso de KPN, mediante PFGE, se detectaron 18 perfiles diferentes entre los 84 aislamientos estudiados en el HCA, y 32 perfiles entre los 85 aislamientos del HME. En éste último había más diversidad genética (32 perfiles de 85) que en el HCA (18 perfiles de 84) lo que podría indicar más diseminación hospitalaria en el HCA y más casos adquiridos de fuera en el HME. En ambos centros se observó un predominio de dos de los perfiles que en conjunto abarcaban 23 y 25 aislamientos del HCA y HME, respectivamente. El estudio mediante MLST de 5 representantes de cada uno de esos dos perfiles mostró que pertenecían al ST15 y al ST11.

Se encontraron diferencias significativas en el tipo de caso. En el HME fueron más frecuentes los clasificados como nosocomial al ingreso y en el HCA los casos nosocomiales. También se detectaron diferencias en el porcentaje de casos que eran infecciones clínicas, un 46,5% en el HCA y 19,7% en HME (tabla 1).

DISCUSIÓN

Al analizar el patrón de transmisión de las EPC en el área estudiada se observó un rápido aumento de la incidencia en un corto periodo de tiempo y una rápida diseminación entre los dos hospitales. En ambas series la especie predominante fue *K. pneumoniae* (>85%) y la carbapenemasa más frecuente la OXA-48 (91,9%), en concordancia con los resultados obtenidos en otras series^{9,10}.

En cuanto a la epidemiología molecular, el estudio de las KPN por PFGE mostró dos clones predominantes en los dos hospitales incluidos en el estudio. Algunos trabajos a nivel nacional describen seis clones de KPN que corresponden a seis secuenciotipos (ST), de los que dos son los más frecuentes en España^{8,11}: el ST11, portador de 4 carbapenemasas (VIM-1, OXA-48, KPC-2 y OXA-245) y ST405, sólo portador de OXA-48¹². Aunque ST405 también circuló durante el periodo del estudio en los dos hospitales analizados (resultados no mostrados) los clones predominantes fueron ST11 y ST15.

Sin embargo, los patrones de colonización e infección diferían significativamente entre ambos hospitales: la colonización fue más frecuente en el HME mientras que la infección lo era en el HCA. La explicación a estos resultados podría hallarse en el origen de los pacientes que recibe cada hospital: mientras que en el HCA el 67,3% procedían de residencias geriátricas en el HME sólo un 33,3%. Esto se relacionaría con la atención a pacientes agudos procedentes de instituciones geriátricas del área en el HCA frente a la recepción de pacientes procedentes de grandes hospitales, estabilizados de su proceso agudo en el HME. También existían diferencias significativas ($p < 0,01$) en el patrón de colonización: en el HCA la mayor parte fueron de adquisición nosocomial, con 36 nuevas colonizaciones en el periodo de estudio y 18 en el HME. La eficacia de las medidas de aislamiento en éste último centro parece clara, aunque se precisan más estudios que analicen el papel de dichas instituciones en la transmisión de estas cepas.

En el HME se establecieron como medidas de control el cribado sistemático al ingreso y la cohorte de aislamiento en una única unidad, junto con el estudio de contactos en todos los casos ingresados, no siendo así en el HCA. Los resultados

obtenidos podrían apuntar a la eficacia que representa el disponer de dicha cohorte, manejada por personal específico, como se ha descrito en otros brotes de naturaleza nosocomial¹³⁻¹⁵, aunque se precisan nuevos estudios para confirmarlo ya que en nuestro caso los métodos de cribado no fueron iguales y el tipo de hospital tampoco.

Los brotes de EPC fueron descritos inicialmente en los hospitales de agudos y posteriormente en los centros de media y larga estancia^{16,17}, que han sido señalados como facilitadores potenciales de la transmisión entre centros sanitarios relacionados¹⁸. Las estrategias de control coordinadas entre centros son fundamentales para alcanzar los objetivos de contención de la epidemia y la dispersión de estas cepas en las áreas geográficas extensas¹⁹. Todo parece indicar que la estandarización de estrategias de cribado de posibles portadores de microorganismos multirresistentes y la implementación de métodos rápidos y fiables de detección de los mismos es fundamental, así como la utilidad que los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) podrían tener en el control de este tipo de brotes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3492-4.
- Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Supl 4): 17-23.
- Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex Clonal and Plasmid Epidemiology in the First Outbreak of Enterobacteriaceae Infection Involving VIM-1 Metallo- β -Lactamase in Spain: Toward Endemicity?. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (9): 1171-8.
- Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequencetype 15: molecular basis, clinical risk factors and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):420-7.
- Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica 2016 (Protocolo-MMR), disponible en http://www.isciii.es/ISCIII/es/con-tenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo-MMR.pdf
- Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrasco G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:89-96.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22th Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
- Oteo J, Ortega A, Bartolome R, Bou G, Conejo C, Fernandez-Martinez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrobial Agents Chemother* 2015;59(6): 3406-12.
- Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernandez-Martinez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infection* 2016;72: 152-160.
- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(9): 785-96.
- Oteo J, Hernandez JM, Espasa M, Fleites A, Saez D, et al. Emergence of OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013;68: 317-321. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks383>.
- Lopez-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: reservoirs and transmission mechanism. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 4): 10-6.
- Asensio A, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(Suppl 4):61-6. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70176-4.
- Arana DM, Saez D, García-Hierro P, Bautista V, Fernández-Romero S, Ángel de la Cal M, et al. Concurrent interspecies and clonal dissemination of OXA-48 carbapenemase. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(2):148.e1-4. doi: 10.1016/j.cmi.2014.07.008. Epub 2014 Oct 29.
- Ben-David D, Masarwa S, Adler A, Mishali H, Carmeli Y, Schwaber M, et al. A National Intervention to Prevent the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Israeli Post-Acute Care Hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014; 35(7): 802-9.
- Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al. The importance of long term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clin Inf Dis* 2013; 57(9):1246-52.
- Marchain D, Chopra T, Bogan C et al. The burden of multidrug-resistant organisms on tertiary hospitals posed by patients with recent stays in long-term acute care facilities. *Am J Infect Control* 2012; 40: 760-5

18. Marquez, P Terracita D. Long term acute care hospitals and carbapenem resistant enterobacteriaceae: a reservoir for transmission. *Clin Inf Dis* 2013;57(9):1253-5.
19. Gupta N, Limbago B, Patel J, et al. Carbapenem resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011; 53:60-7.