

Prevalencia del clon ST131 entre las *E. coli* BLEE responsables de bacteremias en los Hospitales Universitarios de Ginebra (HUG)

Carolina Fankhauser

en nombre de P. Francois², D. Baud², E. von Dach¹, J. Schrenzel³, S. Harbarth¹

¹ Programa del Control y Prevención de Infecciones,

²Laboratorio de Investigación Genómica, ³Laboratorio de Bacteriología, HUG

Carolina.Fankhauser-Rodriguez@hcuge.ch



Ginebra, Suiza



www.webbertraining.com

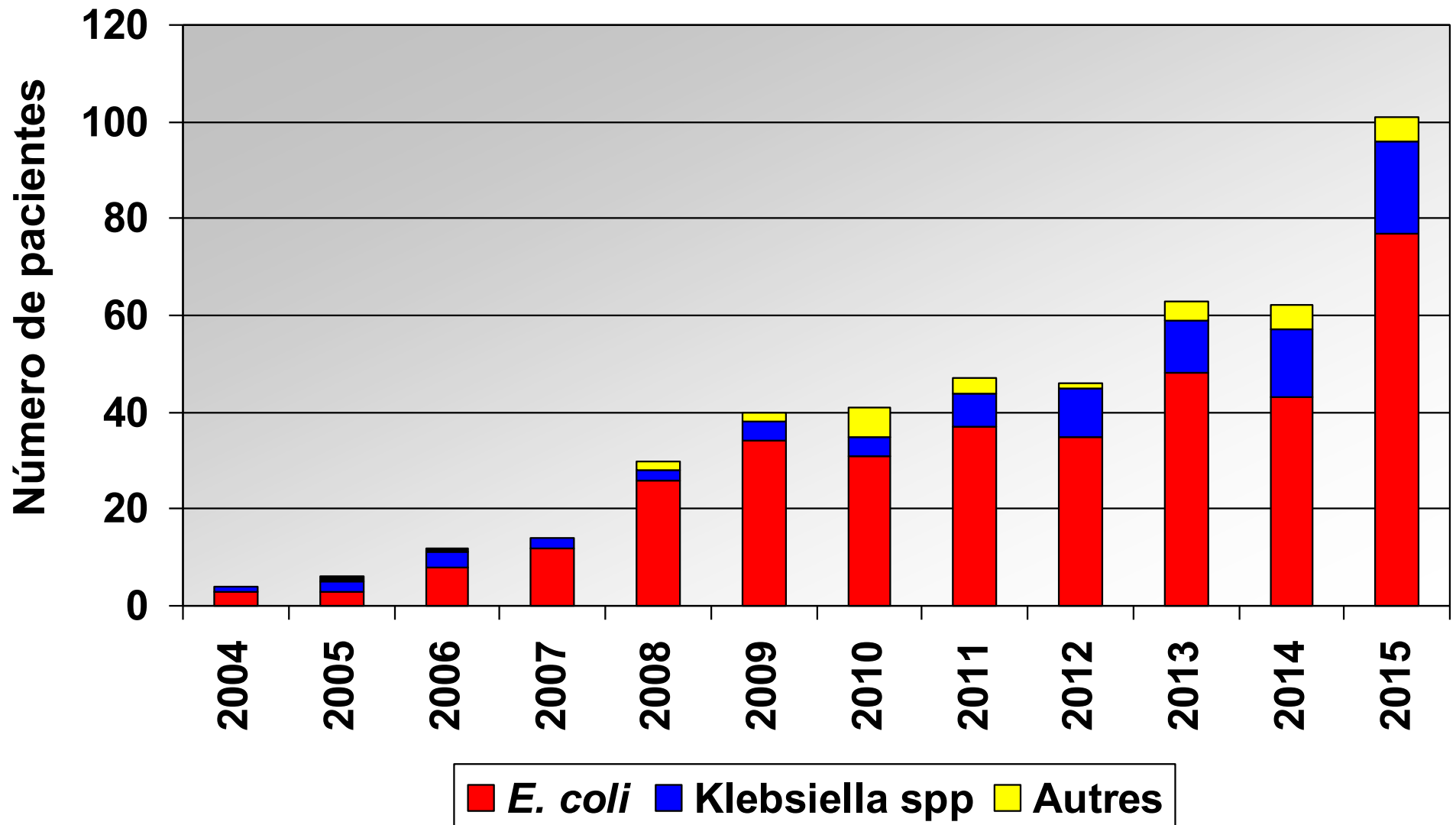
3 de junio 2019

Introducción

- Desde hace más de veinte años en nuestro centro, se hace un seguimiento o vigilancia de las bacteremias detectadas dentro del hospital
- Durante el año 2015, hubo un incremento en el número de bacteremias debidas a *E. coli* *BLEE*



Bacteremias debidas a BLEE detectadas en HUG, Enero 2004 – Diciembre 2015



Introducción

- Poco tiempo antes, habíamos recibido información acerca del estatus de los pacientes a la admisión como portadores de BLEE, en algunos sectores del hospital
- Información obtenida gracias a la participación a un estudio multicéntrico europeo (R-GNOSIS WP5)
- Y mostraba que en las unidades que participaban al estudio, había una alta prevalencia del clon ST131 entre las *E. coli* BLEE

Introducción

- El clon *E. coli* ST131, es un clon pandémico, conocido como patógeno y multiresistente, responsable de infecciones extraintestinales
- La mayoría exhiben el serotipo 025:H4
- La difusión global de este clon ha contribuido en gran medida a la diseminación de *E. coli* resistente a las fluoroquinolonas y BLEE CTX-M-15

Introducción

- ST131 tiene dos subclones asociados multi-resistentes prominentes: el H30 y el H30-Rx
- El subclon H30 llamado así por su alelo 30 de fimh (Type 1 fimbrial adhesión gene), se supone representa casi toda la resistencia a la fluoroquinolona dentro de ST131
- Hizo su aparición por primera vez alrededor del año 2000 y se ha diseminado de manera más amplia y más rápida que el resto de las variantes ST131

Olesen et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014. 58 (11) 6886–6895

Weissman S. et al. J of the Pediatric Infectious Disease Society pp1-8 2015

Un poco de historia...

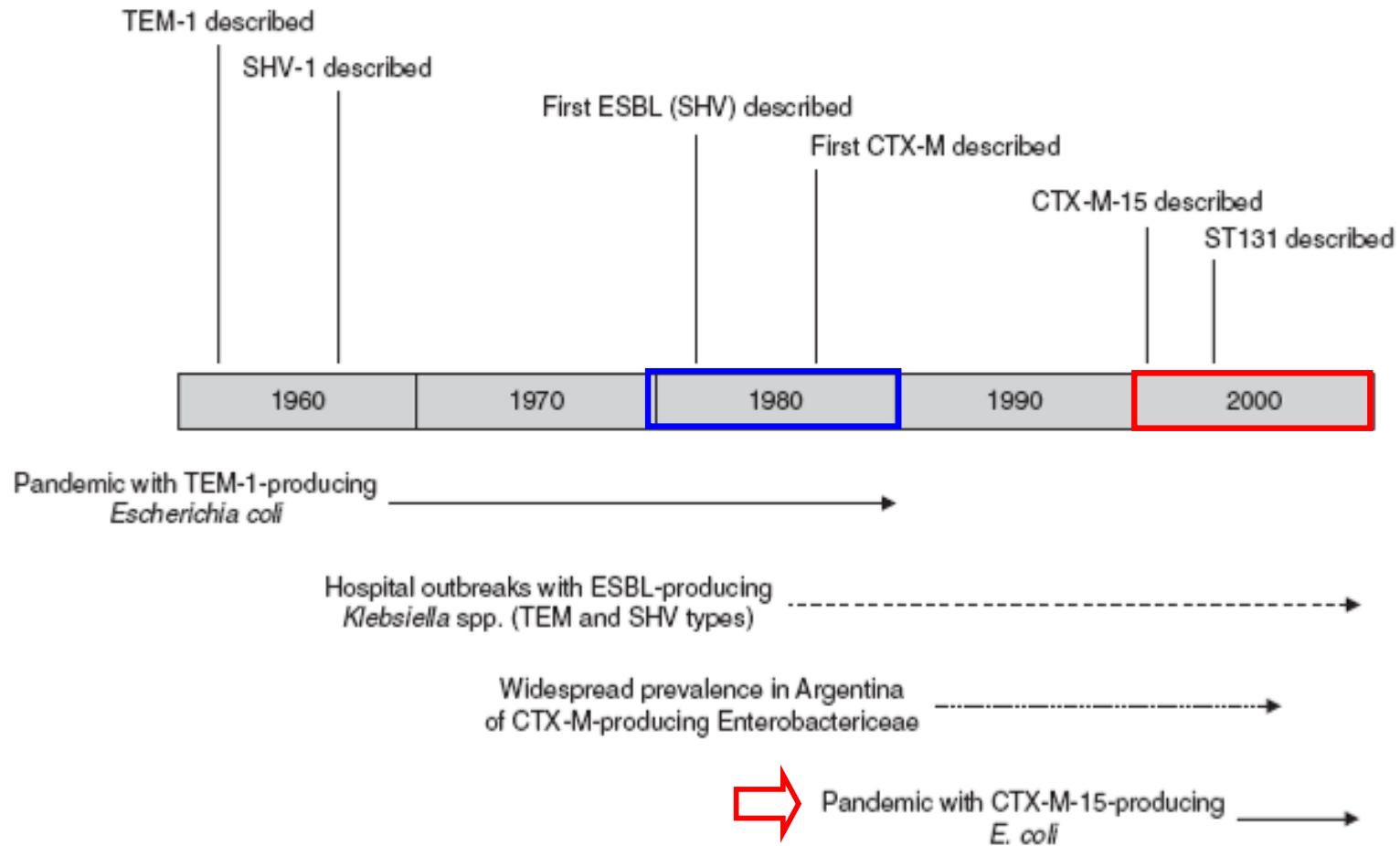


Fig. 2. Recent evolution of pandemics caused by bacteria that produce β -lactamases, especially extended-spectrum β -lactamases (ESBLs).

Objetivos

- Evaluar la prevalencia del clon ST131 entre las *E. coli* BLEE responsables de bacteremias en nuestro centro durante el año 2015
- Identificar los posibles casos de transmisión intra-hospitalaria

Métodos

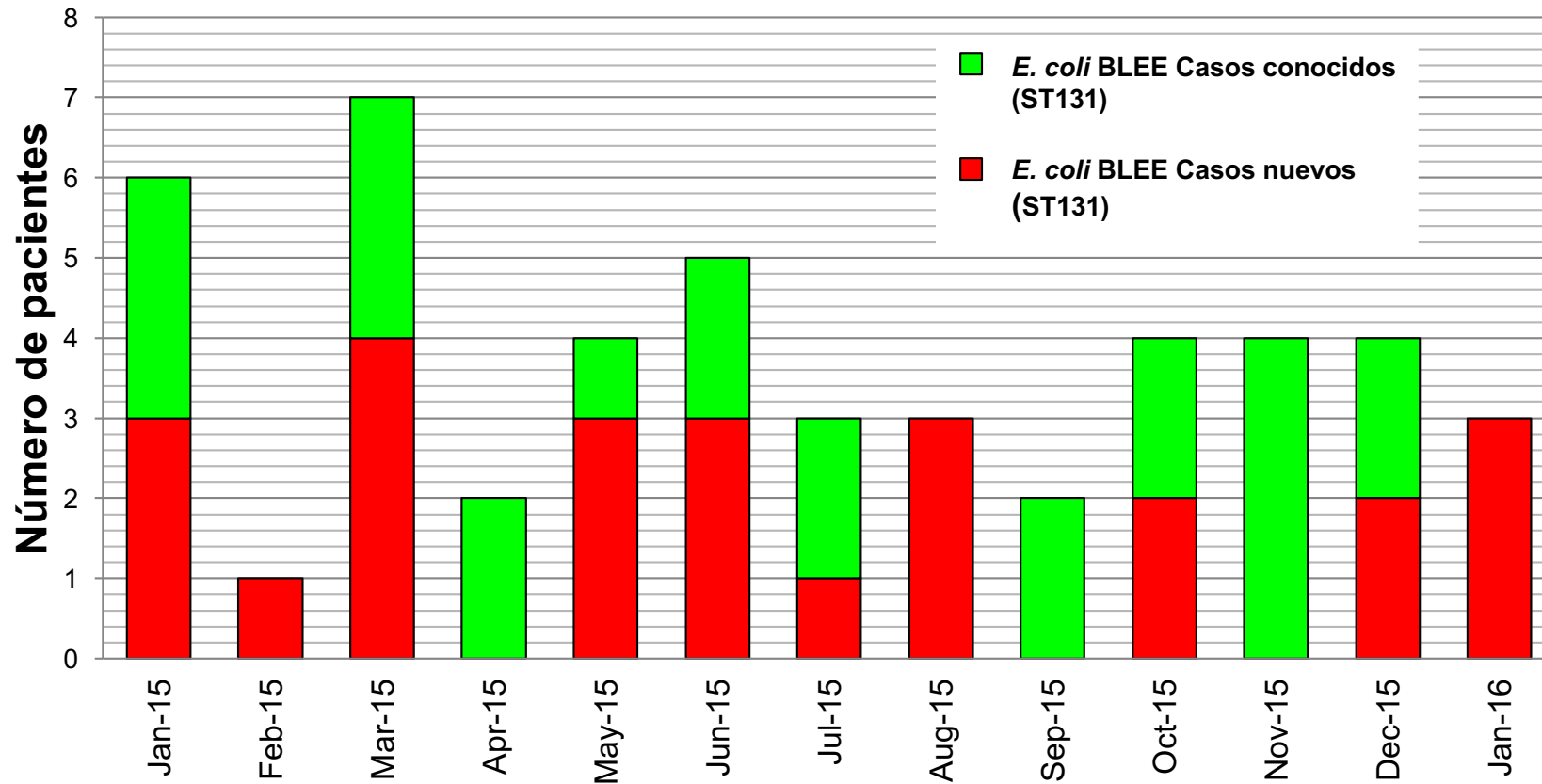
- Para detectar la presencia del clon ST131 se analizaron las cepas de 75 pacientes quienes presentaron 84 episodios de bacteremia a *E. coli* BLEE entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2015
- Se desarrolló un ensayo de PCR en tiempo real, basado en una combinación única de mutaciones albergadas por el linaje ST 131 de *E. coli*

Métodos

- Consecuentemente, todos los aislamientos se sometieron a una secuenciación completa del genoma (SGS) y se compararon a nivel de nucleótido para evaluar la relación de parentesco entre las cepas
- También se recolectaron datos epidemiológicos y clínicos

Bacteremias debidas a *E. coli* BLEE y la presencia del clon ST131

HUG, Enero 2015 – Enero 2016



Resultados

- En la muestra de pacientes analizados, 44 presentaron una bacteremia debida *E. coli BLEE* ST131, y 31 debida a *E. coli BLEE* sin la presencia del clon ST131
- 59% (44/75) de los pacientes presentaron una bacteremia a *E.coli* BLEE ST131
- La distribución del género y la edad fue similar entre los dos grupos de pacientes

Resultados

- Comparando los casos **sin** ST131 vs **con** ST131 :
 - 64% (20/31) vs 59% (30/51) fueron bacteremias secundarias, principalmente de origen urinario
 - 61% (19/31) vs 59% (30/51) de los episodios de bacteremias fueron catalogados como adquiridos durante la atención sanitaria

Comparación entre los pacientes que presentaron una bacteremia debida a *E. coli* (BLEE) ST131 versus no-ST131 HUG 2015

	no-ST131 N=31	ST131 N=44	P value
Características del paciente			
Edad promedio ±SD	70.7 ±19.9	73.6 ±12.9	0.449
Sexo, n (%)			0.423
<i>Femenino</i>	17	20	
<i>Masculino</i>	14	24	
Bacteremia origen, n (%)			0.608
<i>Pseudo-bacteremia</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>Primaria- bacteremia</i>	11 (35.5)	21 (41.2)	
- sin relación con catéter	9 (81.8)	21 (100.0)	0.111
- relacionado con catéter	2 (18.2)	0 (0.0)	
<i>Secundaria- bacteremia</i>	20 (64.5)	30 (58.8)	
Bacteremia origen, n(%)			0.848
<i>Adquirida en la Comunidad</i>	12 (38.7)	18 (40.9)	
<i>Adquirida en el Hospital</i>	19 (61.3)	26 (59.1)	

Resultados

- Las cepas *E. coli* BLEE ST131 y *E. coli* BLEE no ST131 mostraron perfiles de resistencia similares, con la excepción de:
 - Las quinolonas: ciprofloxacina y norfloxacina, que presentaron mayor resistencia en el grupo ST131
 - y el cefoxitin y furans, que presentaron una mayor sensibilidad en el grupo ST131.

<i>E. coli</i> ESBL resistance, n (%)	Non-ST131 N=31	ST131 N=51	p value
<i>Co-amoxiclav</i>			
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	1.000
<i>Piperacillin-tazobactam</i>		n=49	0.895
- resistant	3 (9.7)	6 (12.2)	
- intermediate	1 (3.2)	1 (2.0)	
- sensible	27 (87.1)	42 (85.7)	
<i>Amikacin</i>			0.068
- resistant	0 (0.0)	5 (9.8)	
- intermediate	0 (0.0)	3 (5.9)	
- sensible	31 (100.0)	43 (84.3)	
<i>Gentamicin</i>			0.377
- resistant	8 (25.8)	9 (17.6)	
- sensible	23 (74.2)	42 (82.4)	
<i>Ciprofloxacin</i>			<0.0001
- resistant	14 (45.2)	48 (94.1)	
- sensible	17 (54.8)	3 (5.9)	
<i>Co-trimoxazole</i>			0.825
- resistant	19 (61.3)	30 (58.8)	
- sensible	12 (38.7)	21 (41.2)	
<i>Amoxicillin</i>			1.000
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Piperacillin</i>			1.000
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Cefoxitin</i>			0.002
- resistant	9 (29.0)	2 (3.9)	
- sensible	22 (71.0)	49 (96.1)	
<i>Cefuroxime</i>			1.000
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Ceftazidime</i>			1.000
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Ceftriaxone</i>			1.000
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Cefepime</i>			0.601
- resistant	12 (38.7)	18 (35.3)	
- intermediate	12 (38.7)	25 (49.0)	
- sensible	7 (22.6)	8 (15.7)	
<i>Imipenem</i>			1.000
- sensible	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Meropenem</i>			1.000
- sensible	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Ertapenem</i>			1.000
- intermediate	0 (0.0)	1 (2.0)	
- sensible	31 (100.0)	50 (98.0)	
<i>Aztreonam</i>			1.000
- resistant	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Norfloxacin</i>			<0.0001
- resistant	14 (45.2)	48 (94.1)	
- sensible	17 (54.8)	3 (5.9)	
<i>Fosfomycin</i>			0.479
- resistant	2 (6.5)	2 (3.9)	
- intermediate	0 (0.0)	2 (3.9)	
- sensible	29 (93.5)	47 (92.2)	
<i>Tigecycline</i>			1.000
- sensible	31 (100.0)	51 (100.0)	
<i>Furans</i>			0.001
- resistant	7 (22.6)	0 (0.0)	
- sensible	24 (77.4)	51 (100.0)	



Resultados

- Tanto el ensayo de PCR en tiempo real como el MLST deducidos de la secuenciación completa del genoma (SGS) dieron resultados idénticos para la identificación del ST131
- 54% de todos los aislamientos ST131, presentaron el perfil ST131-H30Rx

Resultados

- Comparaciones del par, mostraron 2 cepas con 25 sustituciones de un único nucleótido (single nucleotide polymorphisme SNPs)
- El resto mostró >100 SNPs, lo que revela aislamientos de diferentes orígenes

Comparación del Par

	Ecol06	Ecol07	Ecol08	Ecol09	Ecol12	Ecol17	Ecol24	Ecol25	Ecol26	Ecol27	Ecol29	Ecol33	Ecol54	Ecol55	Ecol56	Ecol59
Ecol06		1952	1321	1423	1958	1004	996	1093	1099	1057	1127	2943	1567	5132	19306	10072
Ecol07	1938		1461	101	669	78	78	247	238	118	1140	3256	2581	3534	18871	10465
Ecol08	1308	1458		450	981	855	840	826	843	447	523	3276	1868	3340	18833	11224
Ecol09	1422	101	450		731	106	84	283	302	122	426	2084	1400	1904	17620	10214
Ecol12	1956	671	981	731		631	627	755	769	809	870	3977	1725	2862	19643	11422
Ecol17	992	78	855	106	631		26	93	98	98	230	3146	2361	2696	18063	10561
Ecol24	988	78	840	84	627	26		94	102	95	215	3160	2361	2711	18094	10545
Ecol25	1082	247	827	283	755	93	94		25	279	363	2504	1792	3211	18146	10455
Ecol26	1089	238	843	302	769	98	102	25		318	377	2519	1799	3158	18161	10498
Ecol27	1057	118	447	122	809	98	95	280	319		355	2006	1500	2303	17244	10005
Ecol29	1115	1137	522	426	870	229	216	362	377	354		2618	1559	2535	19081	10423
Ecol33	2939	3247	3270	2078	3970	3141	3154	2498	2513	2000	2612		2444	3909	20117	11565
Ecol54	1567	2578	1868	1401	1725	2361	2361	1792	1799	1500	1558	2444		3428	17504	9784
Ecol55	5050	3453	3342	1819	2860	2613	2628	3128	3075	2219	2539	3831	3264		18021	11460
Ecol56	19312	18837	18801	17623	19655	18029	18061	18100	18127	17246	19088	20130	17511	18027		19373
Ecol59	10065	10471	11228	10219	11423	10562	10546	10456	10497	10009	10427	11565	9784	11462	19359	

The 2 closest isolates
~ 25 SNPs

Ecoli_17 vs Ecoli_24
and
Ecoli_25 vs Ecoli_26

Several cases showing
~ 100 SNPs

The majority >500 SNPs

Cut-off value for clonality around 40
(1-2 SNPs per week)

Resultados

- Análisis de genómica comparativa realizada sobre el ST131 de varios países revelaron una evolución paralela de los clones ST131, siguiendo diferentes eventos de introducción de un ancestro común en nuestra zona



Otras cepas de *E.coli* BLEE ST131 que fueron analizadas



ST131 Ginebra *versus* ST131

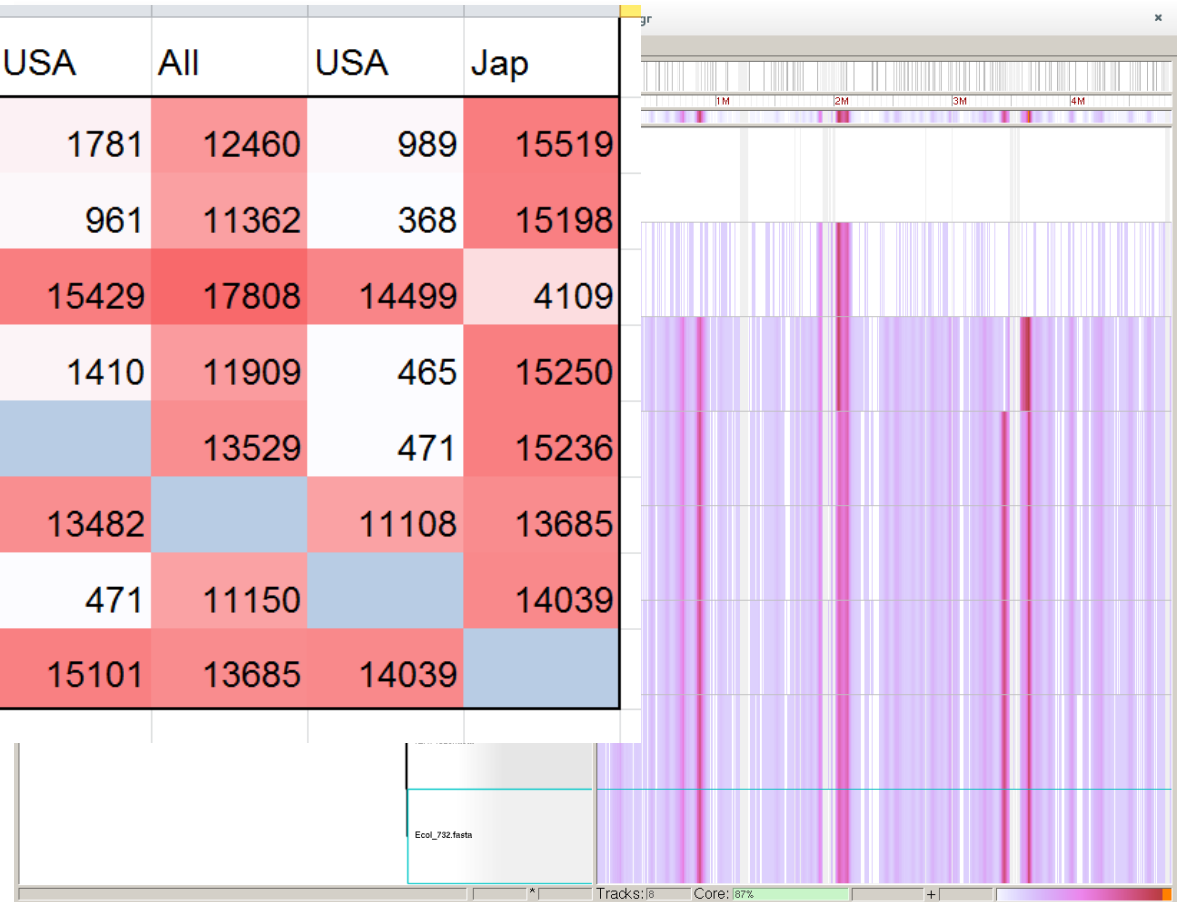


REPUBLIQUE
ET CANTON
DE GENEVE

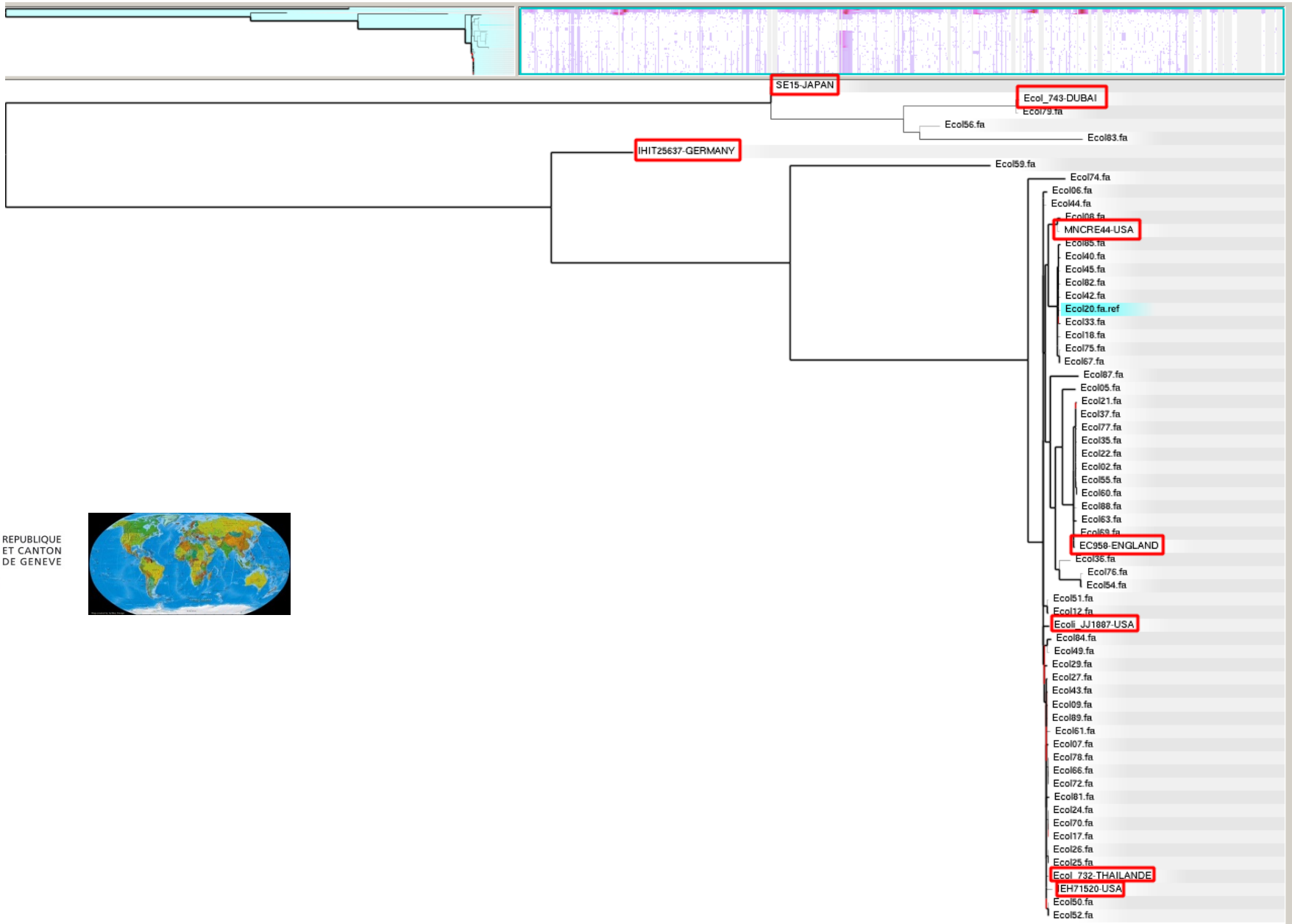
POST TENEBRAS LUX



	UK	Thai	Dubai	USA	USA	All	USA	Jap
UK		1450	16152	1435	1781	12460	989	15519
Thai	1484		15511	1050	961	11362	368	15198
Dubai	16152	15508		15394	15429	17808	14499	4109
USA	1435	1050	15394		1410	11909	465	15250
USA	1781	961	15434	1410		13529	471	15236
All	12403	11312	17743	11858	13482		11108	13685
USA	989	368	14499	465	471	11150		14039
Jap	15519	15196	4109	15250	15101	13685	14039	



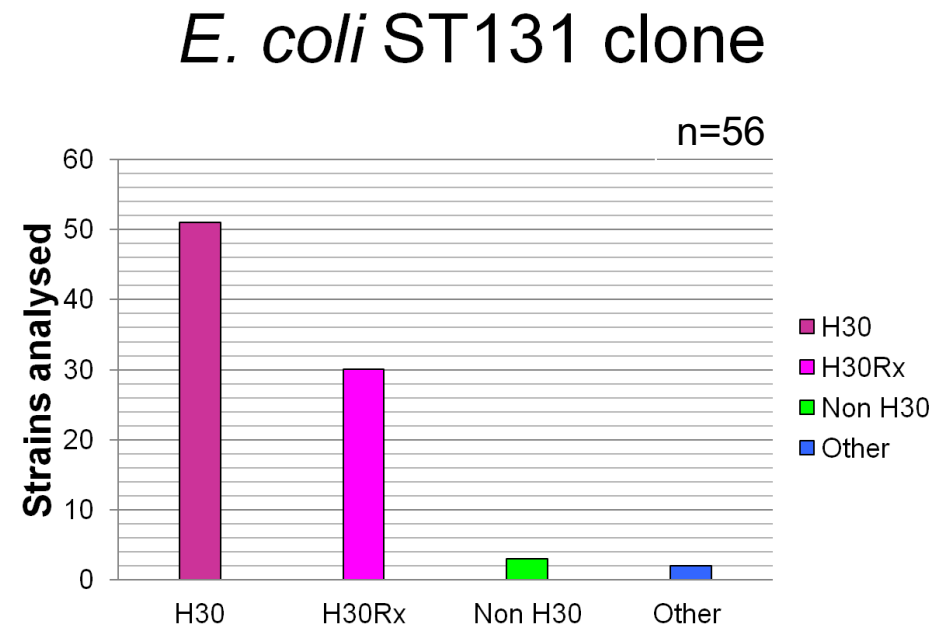
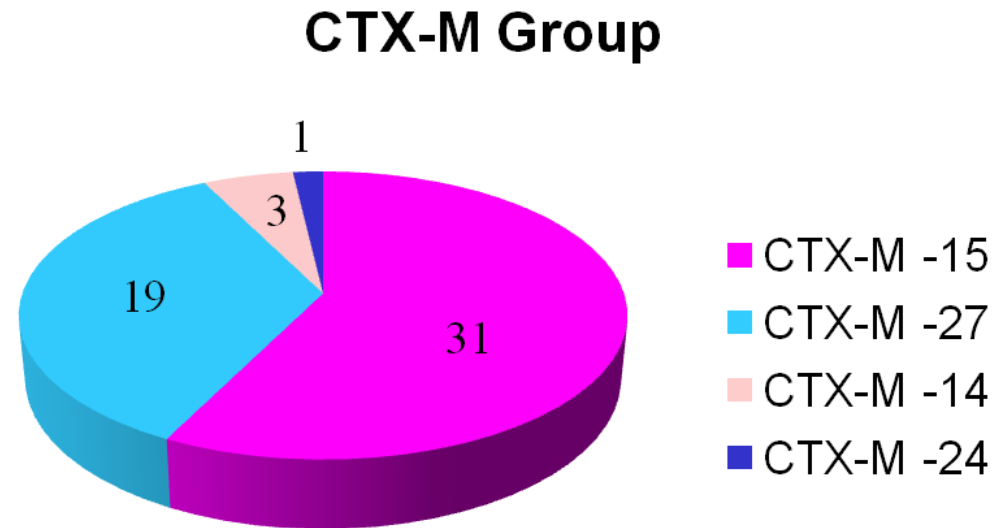
ST131 Ginebra *versus* ST131



Características Moleculares

<i>E. coli</i> BLEE ST131 Cepas analizadas (n=56)	
Genes BLEE	
Tipo CTX-M	54
<i>bla</i> CTX-M -15	31
<i>bla</i> CTX-M -27	19
<i>bla</i> CTX-M -14	3
<i>bla</i> CTX-M -24	1
Otros tipos *	
<i>bla</i> TEM	7
<i>bla</i> OXA-1	28
ST 131 H30 (%)	51
ST 131 H30Rx	30
ST 131 non H30	3
Otros (quinolone S)	2

*Algunas cepas presentaron más de un tipo de gen que codificaba para BLEE



Discusión

- Las comparaciones del par de todas las cepas analizadas, mostraron de manera general, >100 SNPs, sustituciones con nucleótidos únicos, lo que revela que los aislamientos son de origen diferente (sin transmisión)
- Dos aislamientos mostraron una mayor proximidad, con 25 SNPs

Discusión

- Entre ellos, un par que fue aislado del mismo paciente, quien tuvo dos distintos episodios de bacteremia
- Observamos únicamente 1 caso de transmisión en nuestras comparaciones
- Se trataba de dos pacientes hospitalizados en la misma unidad durante el mismo mes

Discusión

- Entre todos los aislamientos ST131, 54% presentaron un contenido genómico del perfil más virulento: ST131-H30Rx



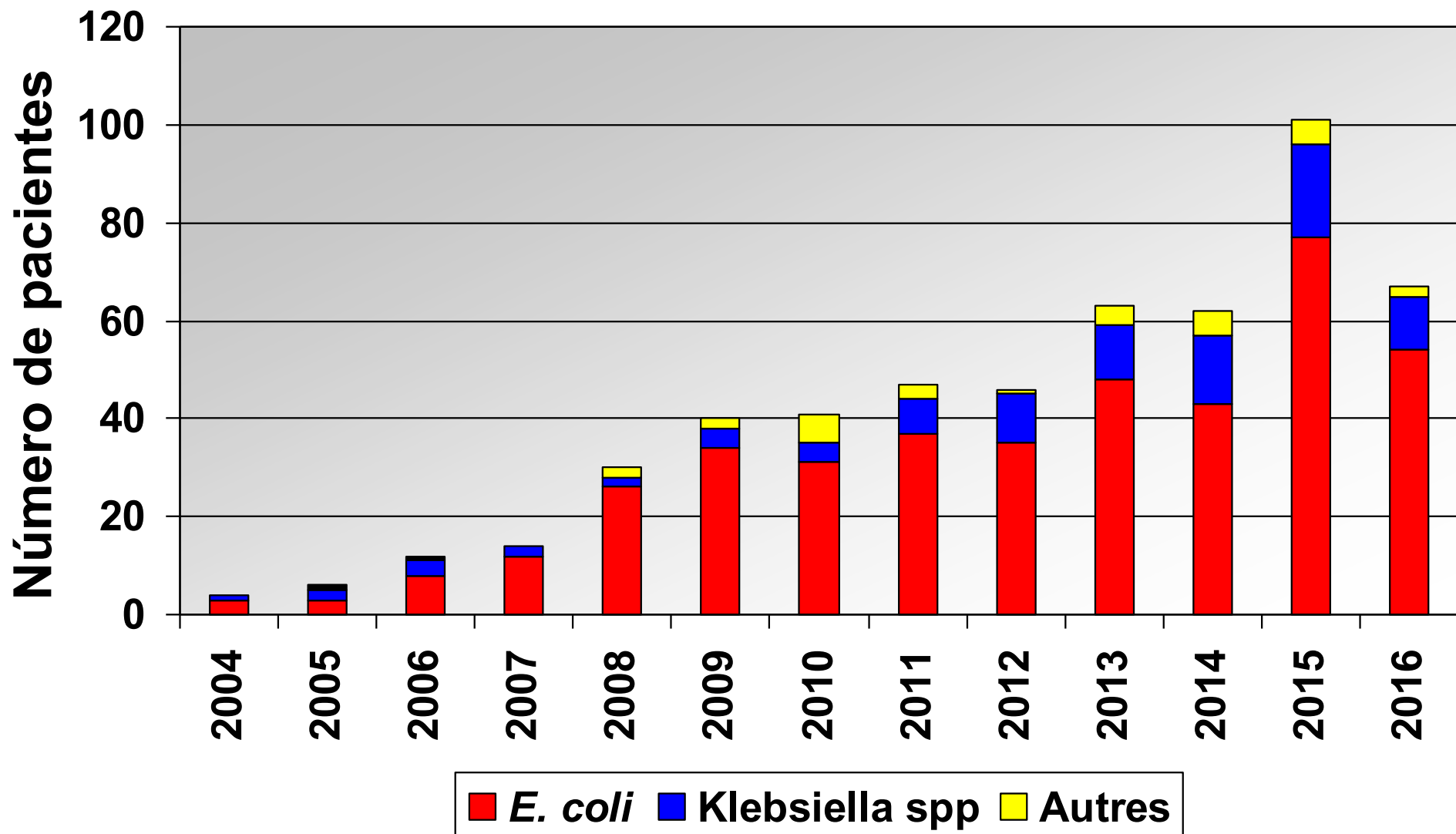
Limitaciones

- Una de las limitaciones pueda deberse al número relativamente escaso de cepas ST131 que fueron analizadas
- Otra, debido a que no se hace una detección de rutina a la admisión, se desconoce el estatus de los pacientes como portadores del clon ST131
- Es necesario hacer más estudios para poder entender la dinámica de transmisión

Conclusiones

- Durante el año 2015, en nuestro centro, la incidencia de bacteremias debidas a BLEE *E. coli* ST131 fue inusualmente elevada
- La secuenciación completa del genoma (SGS) demostró la frecuente presencia del perfil virulento H30Rx en nuestra región
- Una transmisión intra-hospitalaria no pareciera ser la causa de éste incremento en la prevalencia

Bacteremias BLEE detectadas en HUG, Enero 2004 – Diciembre 2016



Agradecimientos

Hospitales Universitarios de Ginebra
Programa de Prevención y Control
de Infecciones



Laboratorio de Investigación
Genómica

