

Primeros aislados de *Enterobacter cloacae* complex co-productores de KPC y NDM en un hospital de segundo nivel en la Ciudad de Panamá

First isolates of *Enterobacter cloacae* complex co-producing KPC and NDM in a second level hospital in City of Panama

Olmedo Villarreal, Ángela Zurita y Anisabel González

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos. Ciudad de Panamá, República de Panamá.

²Sección de Microbiología, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos. Ciudad de Panamá, República de Panamá.

³Medicina General. Departamento de Epidemiología, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos. Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

No existen fuentes de financiación públicas o privadas en la realización del presente estudio.

Recibido: 1 de marzo de 2022 / Aceptado: 16 de junio de 2022

Resumen

La aparición de *Enterobacteriales* co-productores de dos o más carbapenemasas han despertado las alertas sanitarias en Latinoamérica. Las enterobacterias co-productoras de carbapenemasas KPC y NDM-1 son resistentes a casi todos los antibacterianos existentes. Panamá ha reportado la presencia de carbapenemasas KPC desde 2010 y NDM desde 2011; sin embargo, *Enterobacteriales* con doble producción de carbapenemasas es un fenómeno reciente en nuestros hospitales. Presentamos los dos primeros aislados de *Enterobacter cloacae* complex co-productores de KPC y NDM, en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de Panamá. El reforzamiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica en los hospitales permite realizar una detección oportuna de estas nuevas combinaciones de mecanismos de resistencia; para así, implementar medidas de prevención y control de brotes.

Palabras claves: Carbapenemasas; resistencia bacteriana; *Enterobacteriales*; KPC; NDM-1.

Abstract

Enterobacteriales co-producing carbapenemases have awakened health alerts in Latin America. Carbapenemase-producing *Enterobacteriales* harboring KPC and NDM-1 are resistant to almost all existing antibiotics. Panama reports KPC since 2010, and NDM since 2011, however, *Enterobacteriales* with double carbapenemase production is new to our hospitals. We present the first two isolates of *Enterobacter cloacae* complex co-producing KPC and NDM, in a second level hospital in Panama City. Strengthening epidemiological surveillance systems in hospitals allows to carry out timely detection of these new combinations of resistance; to implement outbreak prevention and control measures.

Keywords: Carbapenemases; bacterial resistance; *Enterobacteriales*; KPC; NDM-1.

Introducción

Los *Enterobacteriales* son las principales causas de infecciones multi-resistentes en los hospitales de todo el mundo. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de E.U.A consideran las enterobacterias resistentes a los antibacterianos como una de las tres amenazas más urgentes en salud pública. Se ha encontrado que el mecanismo de resistencia más importante de estas bacterias frente a los β lactámicos es la producción de carbapenemasas¹.

Las enzimas carbapenemasas KPC en 1996, OXA, NDM descrita en 2010, VIM e IMP son las que se detectan con mayor frecuencia a nivel mundial. Son endémicas en E.U.A, Israel, América del Sur y China y se han propagado gracias a la transferencia horizontal de genes entre bacterias, facilitando la combinación de genes de resistencia entre distintas cepas.

Desde el inicio de la pandemia en 2020, las autoridades sanitarias de varios países de Latinoamérica en base a los resultados de los laboratorios nacionales de referencia, miembros de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), han

Correspondencia a:

Olmedo Villarreal
olvillarreal@css.gob.pa

emitido alertas sobre la emergencia de *Enterobacterales* productores de carbapenemasas (EPC) no descritas previamente, o sobre el aumento del número de aislados que expresan dos o más de estas enzimas².

Ante la emergencia y diseminación de bacterias productoras de más de una de estas enzimas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) enfatizan la importancia del diagnóstico microbiológico apropiado y la implementación efectiva y articulada de programas de prevención y control de infecciones, así como de regulaciones para la optimización del uso de antimicrobianos³.

En esta comunicación, presentamos los primeros casos de aislados de *Enterobacterales* co-productores de dos carbapenemasas en el hospital Irma de Lourdes Tzanetatos, hospital docente de segundo nivel de atención, de la Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 80 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, cirrosis hepática Child C, múltiples hospitalizaciones en el último año por ascitis y encefalopatía hepática. Ingresó por aumento de volumen y dolor abdominal. Al examen físico presentaba FR: 20 rpm, FC: 80 lpm, PA: 116/60 mmHg, temperatura 36,7° C. Se confirmó una ascitis, por lo que se le realizó una paracentesis, obteniendo tres litros de líquido citrino. El hemograma era normal, creatinina 1,9 mg/dl, nitrógeno urea 37 mg/dl. Se efectuó un hisopado rectal como vigilancia para la detección de bacterias

productoras de carbapenemasas mediante el uso de agar cromogénico selectivo y posterior identificación mediante sistema automatizado Vitek 2® (bioMérieux). Se confirmó la presencia de *Enterobacter cloacae complex* resistente a imipenem, meropenem, ertapenem, intermedio a la tigeciclina, y solo sensible a amikacina. El posterior análisis con la plataforma Xpert Carba-R (cepheid®) detectó la presencia de las carbapenemasas KPC y NDM en la misma cepa (Tabla 1). El paciente durante la hospitalización recibió ceftriaxona por sospecha de una peritonitis bacteriana espontánea, y permaneció en aislamiento por contacto, hasta su egreso.

Caso 2

Varón de 68 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, e insuficiencia cardíaca congestiva; ingresó por disnea, sin historia de hospitalización previa. Al examen físico presentaba FR: 28 rpm, FC: 97 lpm, PA: 130/90 mmHg, temperatura 37, 7° C y a la auscultación pulmonar destacaban crépitos bilaterales. Los resultados de los exámenes de laboratorio a su ingreso fueron: leucocitos 14.340 céls/mm³, anemia con hemoglobina 10,6 g/dl, creatinina 1,4 mg/dl. El examen de orina fue normal, aunque el urocultivo reportó más de 100.000 ufc/ml, identificándose mediante el sistema automatizado Vitek 2® (bioMérieux) *E. cloacae complex* resistente a imipenem, cefepime, gentamicina, ciprofloxacina. El análisis con el sistema Xpert Carba-R (cepheid®) detectó la presencia de KPC y NDM en la misma cepa (Tabla 1). Se comunicó el caso al Departamento de Epidemiología, en donde se interpretó como colonización ante la ausencia de síntomas urinarios. Se mantuvo en aislamiento por contacto hasta su egreso del hospital.

Tabla 1. Aislados microbiológicos de muestras clínicas, perfil de resistencia y análisis en Xpert Carba-R

	<i>Enterobacter cloacae complex</i> (caso 1)		<i>Enterobacter cloacae complex</i> (caso 2)	
Antibacteriano	CIM		CIM	
Imipenem	>=64 ug/ml	Resistente	>= 64 ug/ml	Resistente
Meropenem	>= 16 ug/ml	Resistente		
Amikacina	8 ug/ml	Sensible		
Gentamicina	>= 16 ug/ml	Resistente	>= 16 ug/ml	Resistente
Piperacilina/tazobactam	>= 128 ug/ml	Resistente	>= 128 ug/ml	Resistente
Ciprofloxacina	>=4 ug/ml	Resistente	>= 4 ug/ml	Resistente
Cefepime	>=32 ug/ml	Resistente	>= 64 ug/ml	Resistente
Ceftazidima	>=64 ug/ml	Resistente	>= 64 ug/ml	Resistente
Tigeciclina	4 ug/ml	Resistente		
Carbapenemasas (Xpert Carba-R)				
VIM	No detectado		No detectado	
KPC	Detectado		Detectado	
NDM	Detectado		Detectado	
OXA-48	No detectado		No detectado	
IMP 1	No detectado		No detectado	

CIM: Concentración inhibitoria mínima, KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, OXA: Oxacilina, NDM: New Delhi Metallo-β-lactamase, VIM: Verona Integron-Encoded Metallo-β-lactamase, IMP: Imipenemase

Discusión

En el 2011, se registró por primera vez el primer aislado de EPC tipo KPC en Panamá, provocando el mayor brote hospitalario hasta entonces. Posteriormente, con la aparición de cepas productoras de NDM-1 se reforzaron los programas de control de infecciones y control de antimicrobianos para contrarrestar la emergencia de estos mecanismos de resistencia⁴. Sin embargo, durante la pandemia de COVID-19 se ha documentado la emergencia de microorganismos extremadamente resistentes a antimicrobianos y específicamente un aumento de la incidencia de resistencia a carbapenémicos, posiblemente relacionados con el incremento del uso de antibacterianos de amplio espectro en pacientes con COVID-19^{5,6}.

La detección de *Enterobacterales* productores de dos carbapenemasas en Latinoamérica ha sido descrito en países como Argentina, desde mayo de 2020, donde se reportaron bacterias con co-producción de KPC y NDM, siendo ésta la combinación más prevalente⁷. Uruguay, desde 2017, también ha comunicado la presencia de bacterias con doble producción de carbapenemasas; sin embargo, en el periodo entre enero 2020 y mayo 2021, registraron un incremento de 1 a 3,3%⁸. Ecuador, al inicio de 2021, notificó sus primeros aislados co-productores de KPC y NDM en *K. pneumoniae*, y de KPC y OXA-48 en *Escherichia coli*⁹. En julio de 2021, Guatemala detectó los primeros aislados de *E. cloacae* complex productores de KPC y NDM¹⁰ y Paraguay en julio de 2021 también reportó los primeros aislados de *K. pneumoniae* co-productores de KPC y NDM¹¹.

Debido al origen plasmidial de los genes codificantes de estas enzimas y al fenotipo multi-resistente de estas enterobacterias, el riesgo de diseminación de estos mecanismos de resistencia es muy elevado³.

La limitación en las opciones terapéuticas, la dificultad para cumplir con las medidas de aislamiento por la falta de personal y habitaciones individuales, así como el incremento en los costos de estancias en nuestros hospitales públicos, convierten a los EPC en una importante amenaza para el sistema de salud.

La aparición reciente de aislados de *Enterobacterales* co-productores de dos o más carbapenemasas en nuestro medio, como los aquí comunicados, nos obliga a reforzar nuestro sistema de vigilancia epidemiológica; con los objetivos de identificar a los pacientes colonizados mediante la realización de hisopados rectales, aislarlos y así evitar la propagación de estas bacterias entre los pacientes hospitalizados.

Además, debemos fortalecer los programas institucionales de optimización de antimicrobianos y control de infecciones, los cuales son un pilar fundamental en la detección, contención y reducción en la transmisión de estos microorganismos. Solo mediante la implementación de métodos rápidos, sensibles, específicos y costo-efectivos, acorde a nuestra realidad económica, se podrán aplicar intervenciones exitosas.

Agradecimientos: Agradecemos al Departamento de Epidemiología e Infecciones Nosocomiales del Hospital Irma De Lourdes Tzanetatos, a la Sección de Microbiología, así como al Servicio de Geriátrica del Hospital Irma De Lourdes Tzanetatos.

Referencias bibliográficas

- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Disponible: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
- García-Betancur J C, Appel T M, Esparza G, Gales A C, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 197-213. doi: 10.1080/14787210.2020.1813023
- Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Alert: Emergence and increase of new combinations of carbapenemases in Enterobacterales in Latin America and the Caribbean. 22 October 2021, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2021. Disponible en: 2021-Octubre-phe-alerta-epi-carbapenemasas_SP.pdf
- Ministerio de Salud de Panamá. Circular N° 440-DISSP-DGS. 2011. Gaceta Oficial Digital, martes 05 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.gacetaoficial.gob.pa>
- Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control* 2020; 48: 1533-6. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.015.
- Rawson T M, Moore L S P, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2459-68. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
- Servicio Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán. Alerta Epidemiológica. Emergencia de *Enterobacterales* doble productores de carbapenemasas. Boletín informativo No. 4. abril de 2021. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/04/alerta-epidemiologica-enterobacterales-doble-productores-de-carbapenemasas/>.
- Enterobacterias doble productoras de carbapenemasas en Uruguay. Unidad de Bacteriología del Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP), agosto 2021. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/deteccion-de-enterobacterias-productoras-de-carbapenemasas-epc>.
- Coproductión de carbapenemasas en aislamientos de *Enterobacterales* en 2 hospitales del Ecuador, año 2021 Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública INSPI – Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, Aprobado para diseminación, 11 marzo 2021. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Departamento de Epidemiología. Actualización de alerta por apareamiento de aislamientos productores de carbapenemasas OXA-48-like. 1 de julio de 2021. Disponible en: <http://portal.lns.gob.gt/media/attachments/2021/09/14/circular-no.-27-alerta-cabapenemasa-oxa-1.pdf>.
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. Alerta por resistencia antimicrobiana, a todos los laboratorios del país. 12 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/23539/alerta-por-resistencia-antimicrobiana-a-todos-los-laboratorios-del-pais.html>.