

Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos en Colombia: un desafío continuo al sistema de salud

Carbapenem resistant Gram negative bacteria in Colombia: a continuous challenge for the health system

German Esparza^{1,*}

En Colombia, los *Enterobacteriales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*) ocupan los primeros lugares en la epidemiología de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y de las adquiridas en comunidad¹. Estas bacterias pueden desarrollar resistencia a carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem y Doripenem) por una combinación de mecanismos que incluye la producción de enzimas hidrolíticas (como las betalactamasas de espectro extendido o BLEEs, las cefalosporinas AmpC y las carbapenemasas) y las mutaciones en proteínas de la membrana externa².

Desde su aparición en 1996, las carbapenemasas han sido las enzimas más temidas. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) Verona integron-mediated metallo- β -lactamase (VIM), New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), Imipenemase (IMP) y oxacillinase-48-like carbapenemase (OXA-48) han sido las más estudiadas por su diseminación y alta mortalidad³. En 2006 se reportó por primera vez la presencia de carbapenemasas en Colombia correspondiente a una KPC-2⁴. Desde entonces, varios reportes de diversas enzimas han sido publicados por grupos de investigación y por el Instituto Nacional de Salud (INS) en cuyo último informe 66% de los *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos expresan KPC, 23% expresan NDM y 6% expresan VIM. Llama la atención un 12% de aislamientos sin carbapenemasas detectables¹.

Pseudomonas aeruginosa puede seleccionar resistencia a carbapenémicos por mecanismos diferentes debido al trabajo orquestado de mutaciones en una porina específica para Imipenem (OprD), la sobre expresión de bombas de

eflujo que afectan a meropenem (MexAB-OprM) y a una alta producción de AmpC cromosomal. Sin embargo, la producción de carbapenemasas potencia la multiresistencia y favorece la selección y diseminación exitosa de este patógeno. En 2007 Colombia publicó por primera vez a nivel mundial, una KPC-2 en un aislamiento de *P. aeruginosa* y en el último informe del INS 61% de aislamientos de *P. aeruginosa* producen VIM y 28% producen KPC^{1,5}.

En el sistema de salud colombiano, la resistencia a carbapenémicos aumenta los costos de atención, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Las opciones terapéuticas son escasas debido a que los elementos genéticos móviles que transportan betalactamasas llevan además determinantes de resistencia a otras familias de antimicrobianos. Las polimixinas (Polimixina B y Colistina), tigeciclina, fosfomicina y los aminoglicósidos son muchas veces las únicas opciones sensibles a pesar de las limitaciones técnicas en el tamizaje por el laboratorio⁶.

Son varios los desafíos que afrontamos. A nivel diagnóstico, no existe una prueba de laboratorio 100% sensible y específica para detectar todas las familias de carbapenemasas ni todas las variantes alélicas conocidas⁶. Si bien el diagnóstico oportuno es determinante en la supervivencia y una herramienta fundamental del control de infecciones, las pruebas rápidas de alto desempeño tienen generalmente un alto costo. Preocupa cada vez más la aparición de *Enterobacteriales* productores de Carbapenemasas KPC con pruebas positivas para BLEEs que confunden la aproximación terapéutica, o

1 Director del programa de proeficiencia en microbiología médica de PROA-SECAL SAS Colombia.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gesparza@javeriana.edu.co

Recibido 1/01/2020; Aceptado 15/01/2020

Cómo citar este artículo: G. Esparza. Bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en Colombia: un desafío continuo al sistema de salud. Infectio 2020; 24(2):55-56

con resultados de completa sensibilidad a cefalosporinas de 3º y 4º generación y carbapenémicos aun aplicando los puntos de corte CLSI vigentes⁷⁻⁸. Esto favorece una diseminación "silenciosa" de estas enzimas, ya que el laboratorio no aplicaría las pruebas confirmatorias.

De acuerdo con datos publicados por el INS, alrededor del 10% de *Enterobacteriales* y *P. aeruginosa* productores de carbapenemas expresa más de una clase distinta de estas enzimas en forma simultánea¹. Este dato es particularmente preocupante pues impactará el uso de nuevas alternativas terapéuticas como Ceftazidime/Avibactam que podría ser útil en combinación con Aztreonam. Desafortunadamente las pruebas fenotípicas empleadas en la mayoría de los laboratorios de Colombia son incapaces de detectar estas coproducciones.

A nivel terapéutico, no existe una guía para el óptimo manejo de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas y existe controversia sobre el uso de terapia combinada versus monoterapia, particularmente porque gran parte de la evidencia viene de series de casos con bajo número de pacientes, diferentes definiciones de resistencia, diferentes especies bacterianas analizadas en conglomerado, diferentes combinaciones con distintas dosificaciones etc. Lo que sí está siendo más claro con el tiempo, es la superioridad de los nuevos inhibidores de carbapenemasas por ejemplo Ceftazidime/Avibactam, frente al uso de Polimixinas y Aminoglicósidos aún en combinaciones⁹.

Ceftazidime/Avibactam fue aprobado en Estados Unidos en febrero de 2015. Sin embargo, solo hasta noviembre de 2019 recibió registro sanitario en Colombia por el INVIMA. Este antibiótico inhibe las carbapenemasas de clase A (Ej. KPC) y de clase D (Ej. OXA-48), pero no tiene acción sobre las metalo-carbapenemasas (clase B). Para estas enzimas, el betalactámico de elección es Aztreonam que no es hidrolizado por metaloenzimas. No obstante, es frecuente la coproducción de carbapenemasas de clase B con BLEEs y AmpC dejando inactivo al Aztreonam. Se ha utilizado con éxito la combinación Ceftazidime/Avibactam + Aztreonam, en donde Avibactam protege al Aztreonam de la hidrólisis por betalactamasas de clases A, C y D, y de esta manera puede ejercer su efecto bactericida. El éxito y justificación de esta estrategia depende de un diagnóstico preciso¹⁰.

Para mitigar el impacto de estas bacterias multirresistentes en Colombia, debemos reforzar pilares fundamentales en una estrategia multidisciplinar. Mejorar el acceso a pruebas

diagnósticas rápidas que permitan no solo capturar estas enzimas, sino además diferenciarlas al menos a nivel de clase molecular, para orientar la aproximación terapéutica (medicina de precisión) y hacer que estas pruebas sean costo/efectivas mediante guías de gerenciamiento de pruebas diagnósticas (*Diagnostic Stewardship*) para que sean aplicadas en tiempo real a los pacientes que más lo necesitan por la severidad de la infección o inmunosupresión y unirlo con un sistema de alertas de prescripción con reglas de experto y de una notificación inmediata a control de infecciones.

Debemos reforzar el acceso a medicamentos de calidad incluyendo los nuevos inhibidores como Ceftazidime/Avibactam, mediante una prescripción adecuada en el marco de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) y de un tamizaje *in vitro* oportuno y confiable.

Referencias

1. Instituto Nacional de Salud. Dirección de redes en salud pública. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS 2018).
2. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(1):95-108
3. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Dec;32(6):609-616.
4. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug;50(8):2880-2
5. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First Identification of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Producing a KPC-Type Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Apr; 51(4): 1553-1555
6. Villegas MV, Jimenez A, Esparza G, Appel T. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: A diagnostic, epidemiological and therapeutic challenge. *Infectio* 2019; 23(4): 358-368.
7. Salimnia H, Veltman J, Chandrasekar PH, Pogue J, Mynatt R, Salimnia T, Marshall SH, Hujer AM, Bonomo RA. Carbapenem susceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* carrying a truncated KPC carbapenemase: a challenge for rapid molecular diagnostics. *J Clin Microbiol*. 2019 Dec 18. Epub ahead of print.
8. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castaneda C, De la Cadena E, Villegas MV. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. *Infectio*. 2013;17(2):80-89
9. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, Doi Y, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jul 25;61(8)
10. Zou H, Xiong SJ, Lin QX, Wu ML, Niu SQ, Huang SF. CP-CRE/non-CP-CRE Stratification And CRE Resistance Mechanism Determination Help In Better Managing CRE Bacteremia Using Ceftazidime-Avibactam And Aztreonam-Avibactam. *Infect Drug Resist*. 2019 Sep 23;12:3017-3027