



Caracterización fenotípica y genotípica de perfiles de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos recuperados en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 - diciembre 2014

**Grupo de Microbiología
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia
Dirección de Redes en Salud Pública**

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400





Caracterización fenotípica y genotípica de perfiles de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos recuperados en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 - diciembre 2014

Elaborado por:

Maria Nilse Gonzalez de Arias
Andrea Melissa Hidalgo Pinzon
Sandra Yamile Saavedra Rojas
Carolina Duarte Valderrama

Grupo de Microbiología
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia
Dirección Redes en Salud Pública

2 de diciembre de 2015

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400





Créditos

Coordinación

Mauricio Beltran Duran
Director Técnico Redes en Salud Pública

Carolina Duarte Valderrama
Coordinadora Grupo de Microbiología

Esther Cristina Barros
Marysol Gonzalez Hormiga
Equipo Técnico Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia (SLNR)

Equipo técnico Grupo de Microbiología

Carolina Duarte Valderrama
María Nilse González de Arias
Andrea Melissa Hidalgo Pinzón
Sandra Yamile Saavedra Rojas
Profesionales Programa de resistencia antimicrobiana en IAAS

Como citar este documento: Instituto Nacional de Salud (INS). Informe epidemiológico “Vigilancia por laboratorio de resistencia a los antimicrobianos en infecciones asociadas a la atención en salud septiembre 2012 a diciembre 2014



Glosario

ABP: Ácido fenil borónico

AmpC: Betalactamasa tipo AmpC, llamada también cefalosporinasa

BGNF: Bacilos Gram negativos no fermentadores

BLEE: Betactamasa de espectro extendido

CIM: Concentración inhibitoria mínima

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

GES: Carbapenemasa del inglés Guiana Extended Spectrum, por su país de origen

IAAS Infecciones asociadas a la atención en salud

INS: Instituto Nacional de Salud

IMP: Imipenemasa

KPC: Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* del inglés (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemas)

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social

NDM: Metalobetalactamasa Nueva Delhi del inglés (New Delhi Metallobetalactamase)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OXA: Betalactamasas oxacilinasas

PBP: Proteína de unión a la penicilina del inglés (Protein binding penecillin)

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa del inglés (Reaction chain polimerase)

RA: Resistencia Antimicrobiana

TMH: Test modificado de Hodge

UCI: Unidad de cuidado intensivo

UPGD: Unidad primaria generadora de datos

VIM: Metalobetalactamasa codificada en Integron de Verona del inglés (Verona Integron – encoded metallobetalactamase).

µg/ml: Microgramos /mililitro

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

Vigilancia por el Laboratorio de resistencia a los antimicrobianos en infecciones asociadas a la atención en salud

Introducción

En los últimos años las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y la resistencia a los antimicrobianos se han convertido en uno de los grandes problemas de salud pública a nivel mundial. Las principales causas de IAAS son: uso de dispositivos médicos, complicaciones post quirúrgicas, terapias prolongadas con antimicrobianos de amplio espectro, condiciones propias del paciente como enfermedades que causan deterioro de la inmunidad, así como el mismo entorno hospitalario que aporta otros factores de riesgo para el paciente como la infección cruzada que se presenta entre paciente y paciente o entre trabajador de la salud y paciente (1).

Por su parte aunque la resistencia antimicrobiana es considerado un fenómeno natural, esta se ha visto incrementado debido a diferentes factores como: uso inadecuado de los antimicrobianos, medicamentos de mala calidad, escaso control en la venta de antimicrobianos, inadecuados o inexistentes programas de prevención y control de infecciones, baja capacidad de los laboratorios y programas de vigilancia inadecuados y debilidad en las regulaciones para acceder a medicamentos de buena calidad (2), situaciones que han llevado al surgimiento de microorganismos con perfiles multirresistentes haciendo que cada día sean más escasas las opciones de tratamiento para estos.

Debido a que en los últimos años la resistencia antimicrobiana se ha convertido en un gran desafío para la salud pública, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha venido liderando una estrategia mundial para contener este fenómeno, entre sus recomendaciones están: vigilancia de las IAAS para la reducción de la carga de morbilidad y propagación de las infecciones, mejorar el acceso y buen uso de los antimicrobianos, fortalecimiento de los sistemas de salud y de su capacidad de vigilancia, cumplimiento de los reglamentos de la legislación nacional, fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas (3).

En Colombia desde el año 2000, redes de vigilancia y grupos de investigación, han venido vigilando la resistencia antimicrobiana y las IAAS, sin embargo hasta el año 2008, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) diseñó un modelo de vigilancia en Salud Pública de las IAAS y la resistencia a los antimicrobianos, el cual dio paso en el año 2009 a la generación de un Plan estratégico para la creación de una Red Nacional con el apoyo de la Universidad Nacional de Colombia, proceso que se continuó en el año 2010 mediante la firma del convenio Interadministrativo 081 entre el MSPS y el INS con la creación del Subsistema Nacional de Vigilancia de IAAS, el cual vigila tres eventos: infecciones

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



asociadas a dispositivos, consumo de antibióticos y resistencia antimicrobiana; este último evento es vigilado a través del software Whonet y desde el Grupo de Microbiología del INS.

Adicionalmente en el año 2010, Colombia ingreso a la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA), que tiene como objetivo obtener datos microbiológicos confiables, oportunos y reproducibles para mejorar la atención del paciente y el fortalecimiento de la vigilancia a través de la instauración de programas de garantía de calidad sostenibles.

En septiembre de 2012 por medio de la circular 0045 del MSPS ordenó la implementación del programa de vigilancia por el laboratorio de resistencia a los antimicrobianos en IAAS, que desarrollo su metodología teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Capacitación teórico-práctica dirigida a los LDSP y su respectiva red, en el tema de mecanismos de resistencia en IAAS y pruebas de tamizaje.
2. Fortalecimiento del laboratorio de microbiología que permita tener resultados oportunos y confiables.
3. Participación e implementación de evaluaciones externas del desempeño (EED) para asegurar la calidad de los LDSP y su respectiva red.
4. Divulgación de los datos obtenidos en la vigilancia por medio de circulares, informes, publicaciones, sesiones virtuales y participación en congresos nacionales e internacionales.

Desde el grupo de microbiología el Programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana en IAAS, se encarga de vigilar: la resistencia mediada por carbapenemasas en bacilos Gram negativos (*Enterobacterias*, *Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp.), resistencia a vancomicina en *Staphylococcus* spp., y en *Enterococcus* spp., y resistencias inusuales presentadas en diferentes bacterias.

Dentro del grupo de bacterias comúnmente aisladas en las IAAS encontramos: a) *Enterobacterias* principalmente *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp; b) bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNF), en especial *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y c) cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (4). Estos microorganismos se caracterizan por presentar diversos mecanismos de resistencia que limitan las opciones de tratamiento.

En bacilos Gram negativos se han descrito diferentes mecanismos de resistencia como: cambios de permeabilidad por pérdida o reducción de la expresión de porinas, incremento en la expresión de las bombas de expulsión, modificación del sitio blanco y producción de enzimas modificadoras como betalactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos (5), sin embargo uno de los de mayor importancia a nivel mundial son las betalactamasas.,

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



debido a que los betalactámicos, son los antimicrobianos de mayor uso clínico y a la fácil diseminación de estas enzimas entre bacterias de diferentes especies.

Las betalactamasas se clasifican de acuerdo a diferentes características pero las más utilizadas son:

1. Clasificación funcional: según su perfil sustrato e inhibidor, establecida por Bush-Jacoby-Medeiros, el cual define 4 grupos del 1 al 4 (6, 7).
2. Clasificación molecular de acuerdo a su secuencia de aminoácidos y divide a las betalactamasas en 4 clases A, B, C y D (6, 7).

Según el sitio activo encontramos: betalactamasas tipo serina (clase molecular A, C y D) y betalactamasas tipo metaloenzima o metalobetalactamasas (clase molecular B) (6, 7).

Las betalactamasas de mayor relevancia clínica son: las betalactamasas de espectro extendido “BLEE”, betalactamasas AmpC o cefalosporinasas y las carbapenemasas estas últimas, consideradas las enzimas de más amplio espectro (5, 6). Las carbapenemasas son consideradas el grupo más diverso de betalactamasas, el cual abarca enzimas de diferentes clases moleculares como: A, B y D (tabla 1), estas enzimas tienen la habilidad de hidrolizar carbapenémicos y la gran mayoría de betalactámicos de uso clínico (6-12)

Tabla 1. Características de las carbapenemasas

	Clase A		Clase D		Clase B	
Sitio activo	Serina		Serina		Metales (zinc)	
Inhibidor	Ácido fenil borónico (APB)		No definido algunas por NaCl (in vitro) y/o termocilina (en estudio)*		EDTA, SMA, DPA	
Enzimas	KPC IMI-2, 3 GES	SME SFC IMI-1 NMC SHV - 38	OXA-23 OXA-24/40 OXA-58 OXA-143 OXA-235 OXA-48	OXA-51	NDM VIM IMP SIM SPM GIM SIM KHM DIM	AIM SMB TMB FIM CphA, L1 BCII GOB-1 IND SFH-1
Localización	Plásmido (algunas KPC en cromosoma)	Cromosoma	Plásmido (algunas OXA-23 y OXA-24 en cromosoma)	Cromosoma	Plásmido	Cromosoma

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400

Sustrato (hidrólisis)	Penicilinas Cefal. 1G -4G. Aztreonam Carbapenémicos	Penicilinas Cefal. 1G y 2G. Aztreonam Carbapenémicos	Penicilinas Cefalosporinas de 1G Cefalosporinas de 2G y 3G (variable) Carbapenémicos (débilmente)	Penicilinas Cefalosporinas de 1G – 4G. Carbapenémicos
------------------------------	--	--	--	---

EDTA: ácido etilendiaminotetracético. SMA: ácido mercapocacético de sodio. DPA: ácido dipicolínico. Cefal.: cefalosporinas. 1G – 4G: primera a cuarta generación.

De las carbapenemasas clase A, KPC es la enzima más diseminada a nivel mundial y aunque principalmente se ha identificado en Enterobacterias, también se ha descrito en BGNF como *Pseudomonas* spp., y rara vez en *Acinetobacter* spp. (8, 11).

En cuanto a las carbapenemasas clase D (oxacilinasas), principalmente han sido descritas en diferentes especies de *Acinetobacter* spp., reconociéndose actualmente 5 subgrupos, uno cromosomal intrínseco en *A. baumannii* conocido como OXA-51 y cinco grupos adquiridos: OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 (10), OXA-143 y OXA-235, de estas enzimas OXA-23 es la más diseminada a nivel mundial (10, 11). Mientras que en Enterobacterias solo se ha descrito el grupo OXA-48 (9, 11), reportado ampliamente en diferentes áreas geográficas (11).

Respecto a las carbapenemasas clase B o metalobetalactamasas “MBL”, la enzima más diseminada en Enterobacterias es NDM y en BGNF (*Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp) son VIM e IMP (11, 12).

En cuanto a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es un patógeno importante identificado en IAAS y en la comunidad (SARM-AC). Su principal mecanismo de resistencia es la modificación de las proteínas de unión a la penicilina (PBP) por la presencia del gen *mecA* de origen cromosómico que causa la resistencia a la meticilina, y a todos los betalactámicos. Esta resistencia, ha favorecido el uso de vancomicina, causando un incremento paulatino de la concentración inhibitoria mínima (CIM) a 2µg/ml siendo la interpretación sensible, pero que puede seleccionar cepas con sensibilidad disminuida al antibiótico, aumentando el riesgo de fallo terapéutico (13). La alerta epidemiológica de la OPS en junio de 2013 sobre la presencia de *S. aureus* resistente a vancomicina en Brasil, recomienda el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia para este mecanismo de resistencia (14).

Por otra parte, *Enterococcus* spp, produce infecciones en pacientes inmunocomprometidos causando brotes especialmente en UCIs, relacionadas en su gran mayoría con transmisión exógena cruzada. Este género se caracteriza porque adquiere y disemina de forma efectiva genes que confieren resistencia a varios antimicrobianos incluyendo la vancomicina lo que dificulta su tratamiento (15).

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



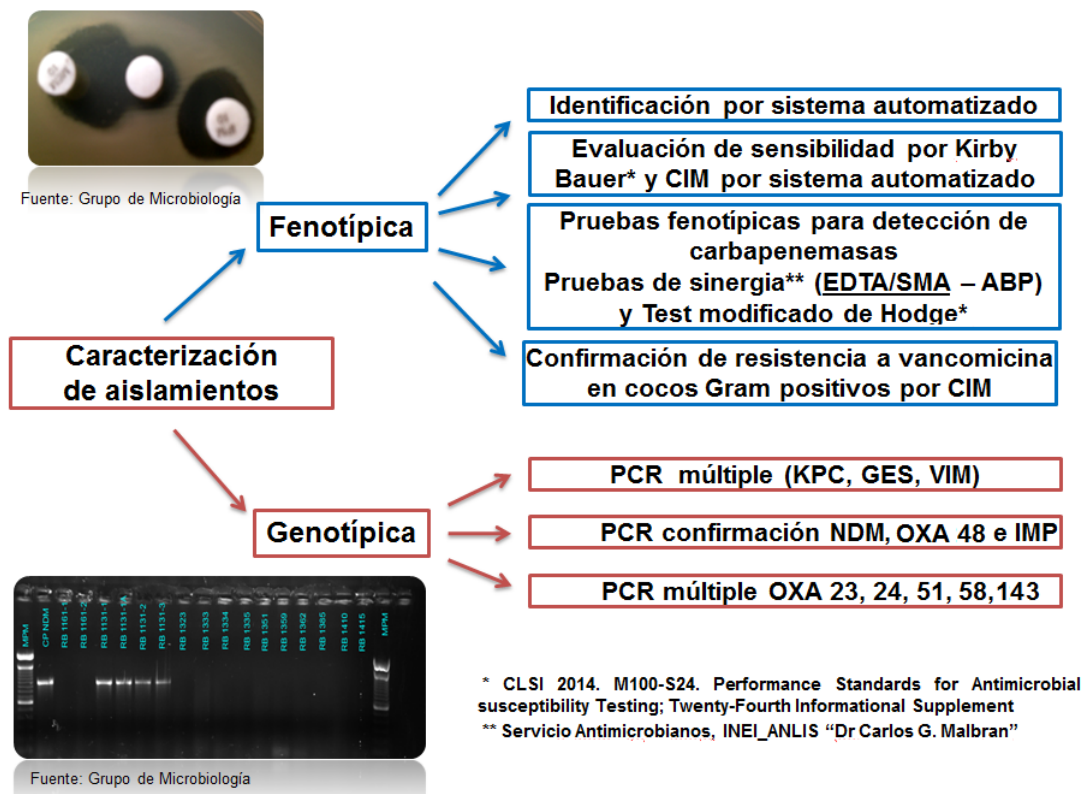
2. OBJETIVO GENERAL

Presentar resultados de vigilancia por laboratorio de resistencia a los antimicrobianos en IAAS entre septiembre de 2012 a diciembre de 2014 de 19 departamentos del territorio nacional, en Enterobacterias, BGNF y cocos Gram positivos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Entre septiembre de 2012 y diciembre de 2014 se recibieron 1780 aislamientos para identificación y detección de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en Enterobacterias, BGNF y resistencia a vancomicina en *Enterococcus* spp, y *Staphylococcus aureus* (gráfico 1). De los 19 departamentos de los que se han recibido aislamientos, solo se han capacitado a 10 LDSP y a su respectiva red de laboratorios.

Gráfico 1. Metodología para caracterización de aislamientos



Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

A continuación se describe cada una de las pruebas realizadas para la detección de carbapenemasas en Enterobacterias y BGNF:

1. Test modificado de Hodge (TMH), se utiliza como cepa indicadora *E. coli* ATCC 25922, como control positivo la cepa *K. pneumoniae* BAA-1705 (positiva para KPC) y como control negativo la cepa *K. pneumoniae* BAA-1706, la prueba se realiza e interpreta según recomendaciones de CLSI (16); esta prueba se realiza a Enterobacterias únicamente
2. Prueba de sinergia con ácido fenil borónico (APB), se realiza usando discos de Imipenem (10 µg), disco con inhibidor ácido fenil borónico (300 µg) y disco de ceftazidima (30µg) ubicados a una distancia de 15 mm entre centro y centro, como control positivo se utiliza la cepa *K. pneumoniae* BAA-1705 (positiva para KPC); esta prueba se realiza a Enterobacterias únicamente
3. Prueba de sinergia con EDTA/SMA, se realiza usando usando discos de Imipenem (10 µg), disco con inhibidor EDTA/SMA (750µg de EDTA + 2 mg de SMA) y disco de meropenem (10µg) ubicados a una distancia de 15 mm entre centro y centro, como control positivo cepa de *K. pneumoniae* ATCC 2146 (positiva para NDM) y como control negativo la cepa de *E. coli* ATCC 25922 y la cepa de *P. aeruginosa* ATCC 27853, la prueba se realiza e interpreta según las recomendaciones del Centro Regional de Referencia ANLIS "Dr Carlos G Malbran" Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Servicio de Antimicrobianos en Buenos Aires Argentina; esta prueba se realiza a Enterobacterias y BGNF.
4. Detección molecular de carbapenemasas, se realiza en todos los aislamientos de Enterobacterias y BGNF (*Acinetobacter* spp., y *Pseudomonas* spp.) se lleva a cabo por PCR convencional para detección de genes codificantes de carbapenemasas NDM (17), KPC, GES, VIM (18), IMP (19) y OXA-48 (20) "solo en los aislamientos procesados en 2014" adicionalmente en todos los aislamientos de *Acinetobacter* spp., se evaluó la presencia de carbapenemasas tipo OXA de los grupos OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58 (21) y OXA-143 "solo en los aislamientos procesados en 2014 (22).

4. RESULTADOS

Entre el periodo septiembre de 2012 a diciembre de 2014 se recibieron un total de 1780 aislamientos para confirmación de mecanismos de resistencia.

Distribución de aislamientos por departamento

En el periodo de estudio se recibieron aislamientos para confirmación de producción de carbapenemasas y resistencia a vancomicina provenientes de 19 laboratorios departamentales de salud pública (LDSP) y su red de hospitales públicos y privados. Los departamentos que remitieron el mayor número de aislamientos fueron Antioquia (n=540), Santander (n=375), Valle del Cauca (n=335), Norte de Santander (n=89) y Cundinamarca (n=77), tabla 2.

Tabla 2. Distribución de aislamientos por departamento (n=1780)

Departamento	Enterobacterias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	Otros no fermentadores	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i>
Amazonas	1	0	0	0	0	0	0
Antioquia	297	191	9	20	5	16	2
Atlántico	31	14	0	14	1	0	13
Bogotá	42	55	3	0	0	2	2
Bolívar	14	2	0	0	0	0	0
Boyacá	23	33	0	2	0	3	2
Caldas	1	0	0	0	0	0	1
Caquetá	3	0	0	0	0	0	2
Casanare	2	0	0	0	0	0	1
Cauca	33	19	0	7	1	11	0
Córdoba	0	0	0	1	0	0	0
Cundinamarca	44	24	0	0	0	6	3
Huila	5	13	1	8	0	0	0
Meta	14	17	1	3	0	0	0
Nariño	42	9	3	4	0	2	0
Norte de Santander	40	36	1	9	3	0	0
Quindío	1	0	0	2	0	0	0
Santander	167	61	10	8	5	2	22
Valle del Cauca	167	110	2	23	9	21	3
Total	927	584	30	101	24	63	51

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

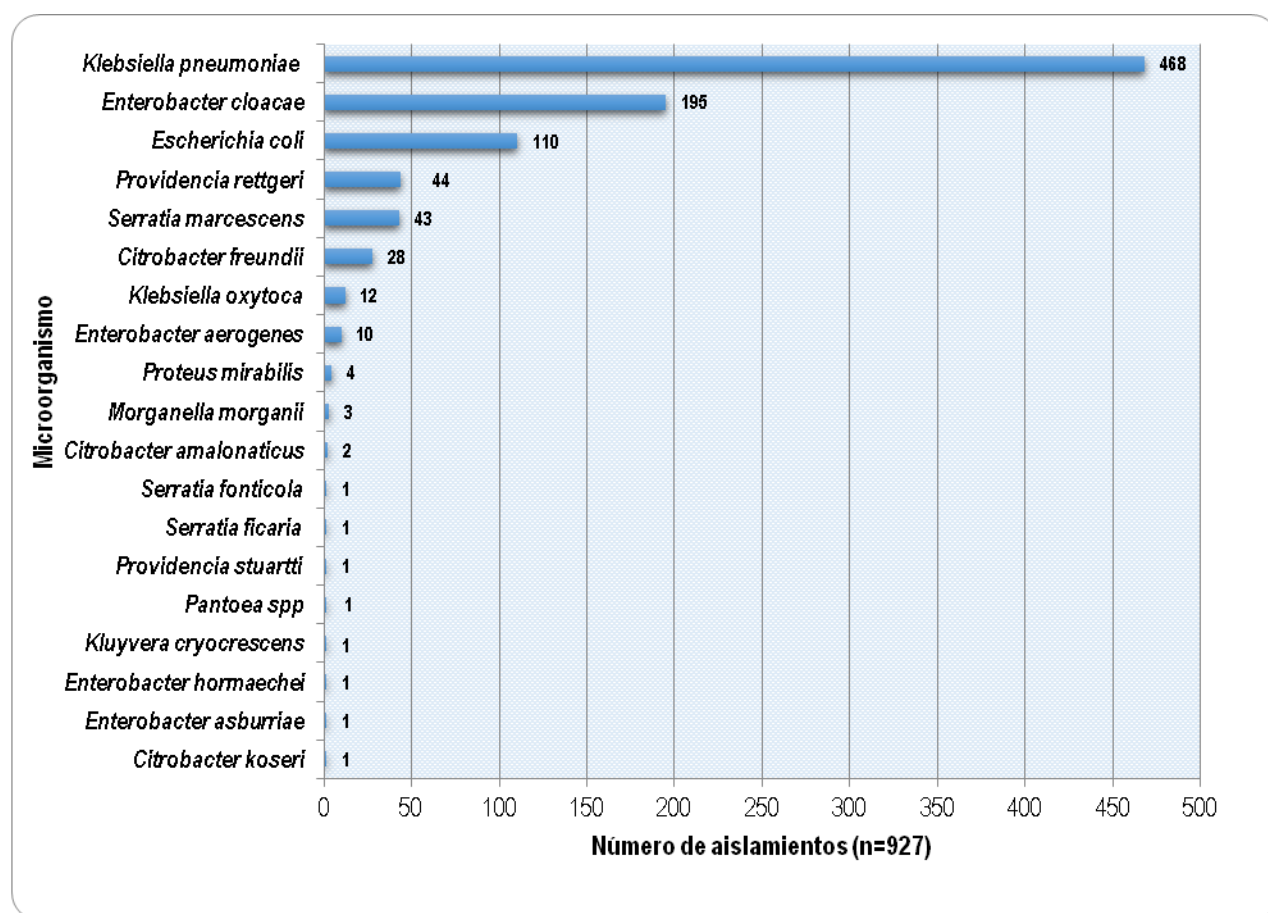
e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

Distribución de Enterobacterias

Como se observa en el gráfico 2, entre las Enterobacterias identificadas con mayor frecuencia dentro de la vigilancia por laboratorio en IAAS, se destacan *Klebsiella pneumoniae* (n=468), *Enterobacter cloacae* (n=195), *Escherichia coli* (n=110), *Providencia rettgeri* (n=44) y *Serratia marcescens* (n=43) y *Citrobacter freundii* (n=28).

Gráfico 2. Distribución de Enterobacterias



Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

Distribución de bacilos Gram negativos No fermentadores

En los gráficos 4, 5 y 6 se observan los bacilos Gram negativos no fermentadores que más se identificaron como *Pseudomonas aeruginosa* (n=614), seguida por *Acinetobacter baumannii* (n=101), *Pseudomonas putida* (n=28) y *Stenotrophomonas maltophilia* (n=11).

Gráfico 3. Distribución de *Pseudomonas* Spp

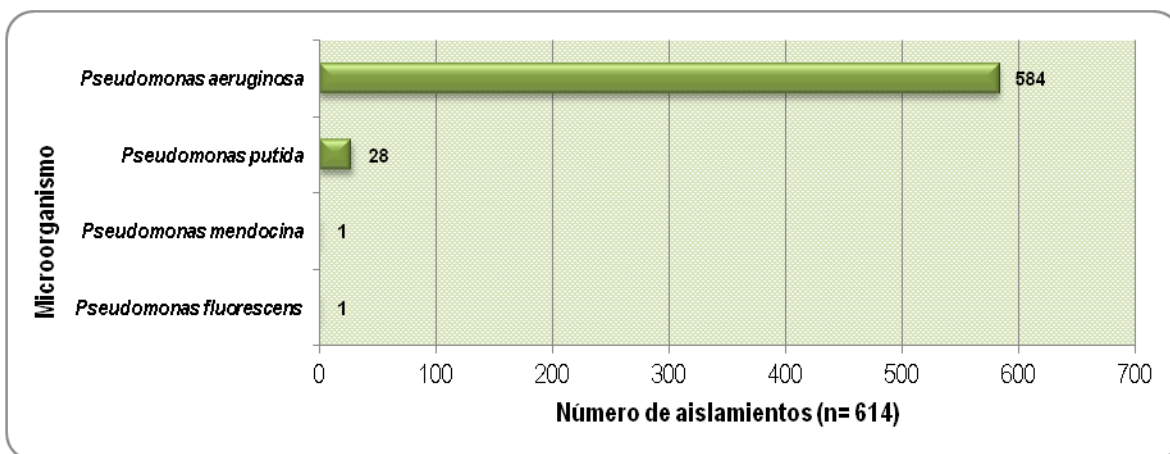
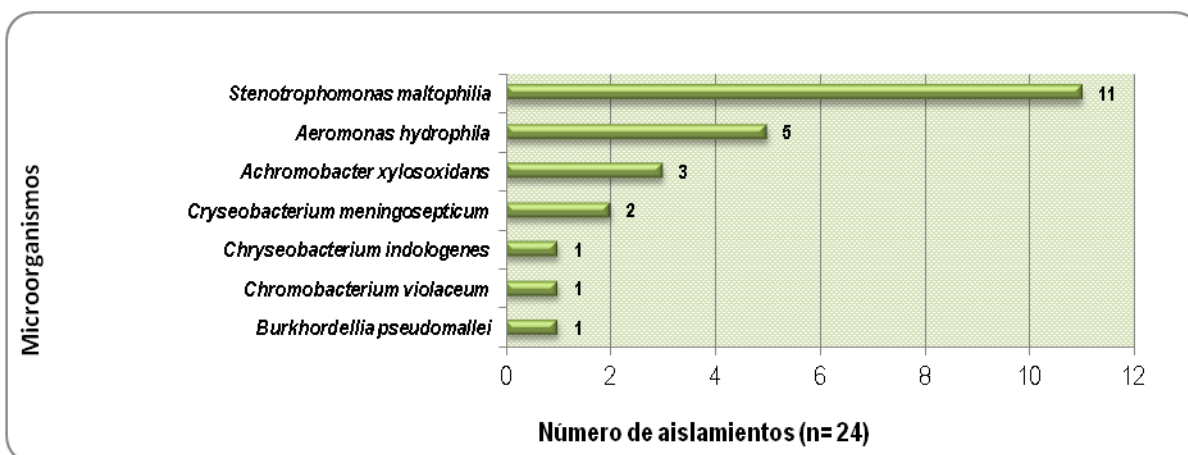


Gráfico 4. Distribución de otros No fermentadores



Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

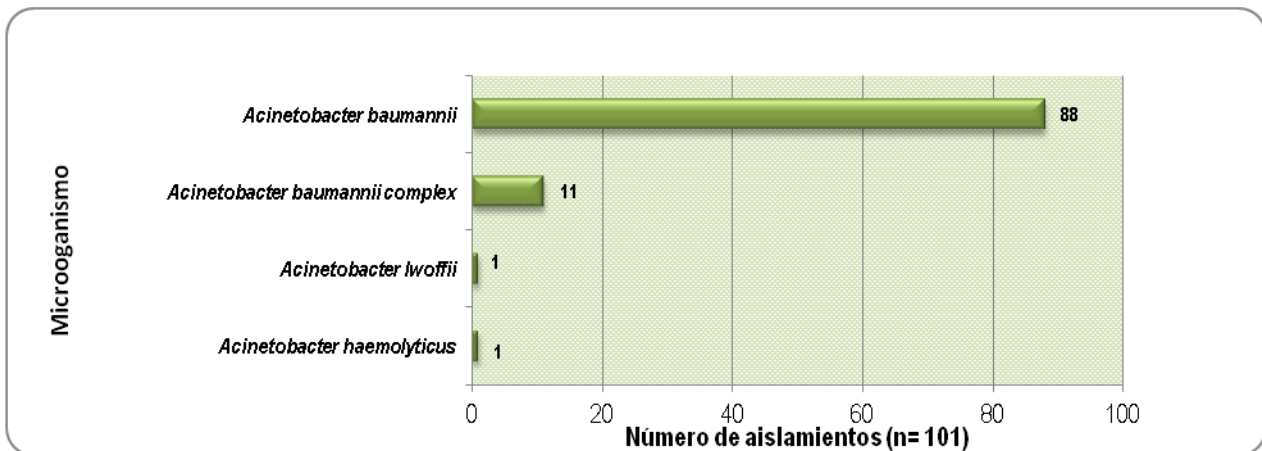
Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

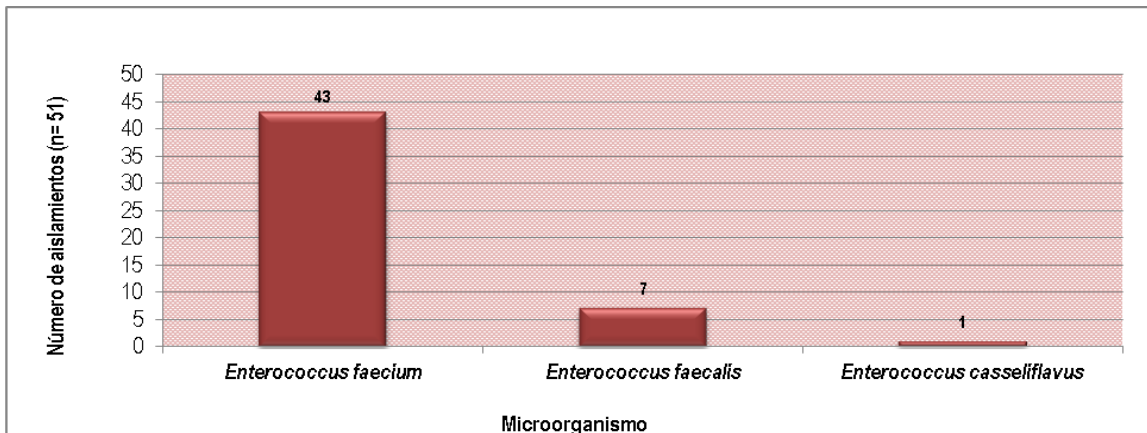
Gráfico 5. Distribución de *Acinetobacter* spp



Distribución *Enterococcus* spp

En el gráfico 6 se puede observar la distribución de los *Enterococcus* spp., recibidos en el programa, siendo *Enterococcus faecium* (n=43) el microorganismo enviado con mayor frecuencia

Gráfico 6. Distribución de *Enterococcus* spp



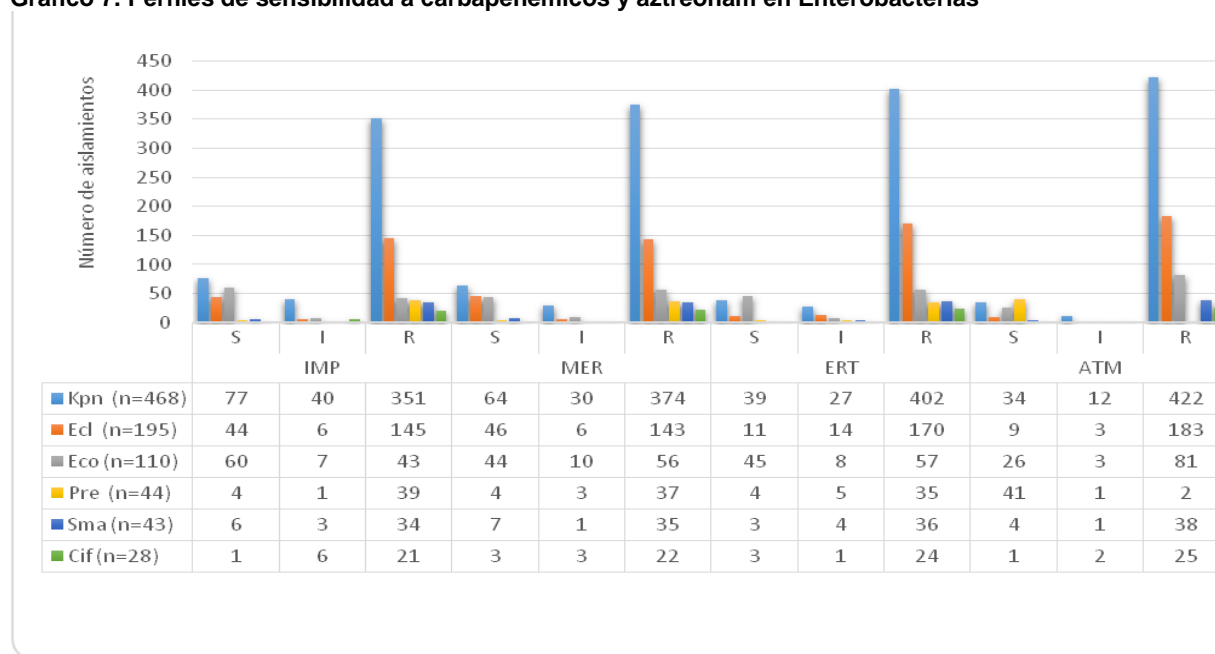
En el periodo analizado se recibieron 49 aislamientos de *S. aureus*.

Distribución de los perfiles de sensibilidad antimicrobiana septiembre 2012- diciembre 2014

Los resultados de los análisis de perfiles de sensibilidad presentados en las gráficas a continuación, corresponden a Enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores y *Enterococcus* spp., recibidos en el laboratorio de microbiología para el programa de vigilancia por el laboratorio de resistencia a los antimicrobianos en IAAS procedentes de 19 LSPD, los cuales se procesan bajo los criterios de envío de las circulares 0043 de 2013 y 0021 de 2014, pero que no representan la totalidad de la resistencia a nivel nacional.

Distribución en Enterobacterias

Gráfico 7. Perfiles de sensibilidad a carbapenémicos y aztreonam en Enterobacterias

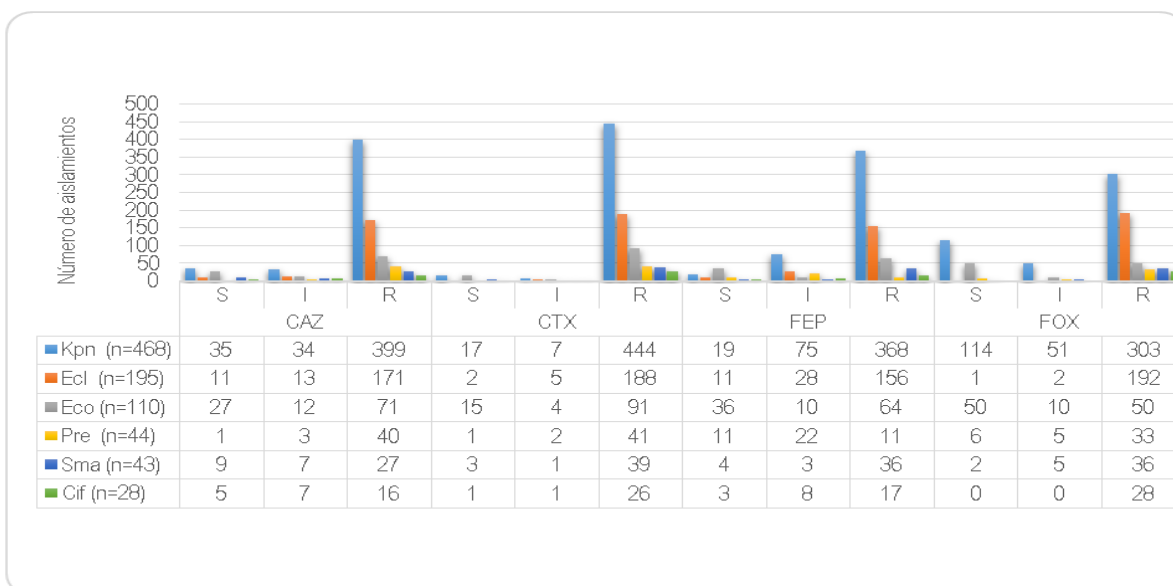


	IMP	MER	ERT	ATM
	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Aztreonam
	S Sensible	I Intermedio	R Resistente	
Kpn	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ecl	Eco	Pre
		<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
			Sma	Serratia marcescens
			Cif	<i>Citrobacter freundii</i>

Teniendo en cuenta los perfiles recibidos para la vigilancia por laboratorio, se observa un porcentaje de resistencia a carbapenémicos superior al 70% para la mayoría de Enterobacterias analizadas, el cual está relacionado con producción de carbapenemasas y presencia de otros mecanismos de resistencia.

El aztreonam es presentado en esta gráfica por su importancia como indicador al momento de detectar aislamientos posibles productores de carbapenemasa tipo metalobetalactamas (NDM, VIM, IMP), en el cual se observa en el perfil salvaje y se caracteriza por tener resistencia a todos los betalactámicos a excepción del aztreonam, el cual suele ser sensible a menos que el aislamiento probado tenga co-producción de carbapenemasas serina, u otro mecanismo de resistencia como betalactamasas (BLEE, AmpC). Como se observa, *P. rettgeri* (95%), presenta sensibilidad a este antibiótico y se relaciona con el hallazgo de aislamientos productores de carbapenemasa tipo NDM.

Gráfico 7. Perfiles de sensibilidad a cefalosporinas y cefoxitina en Enterobacterias

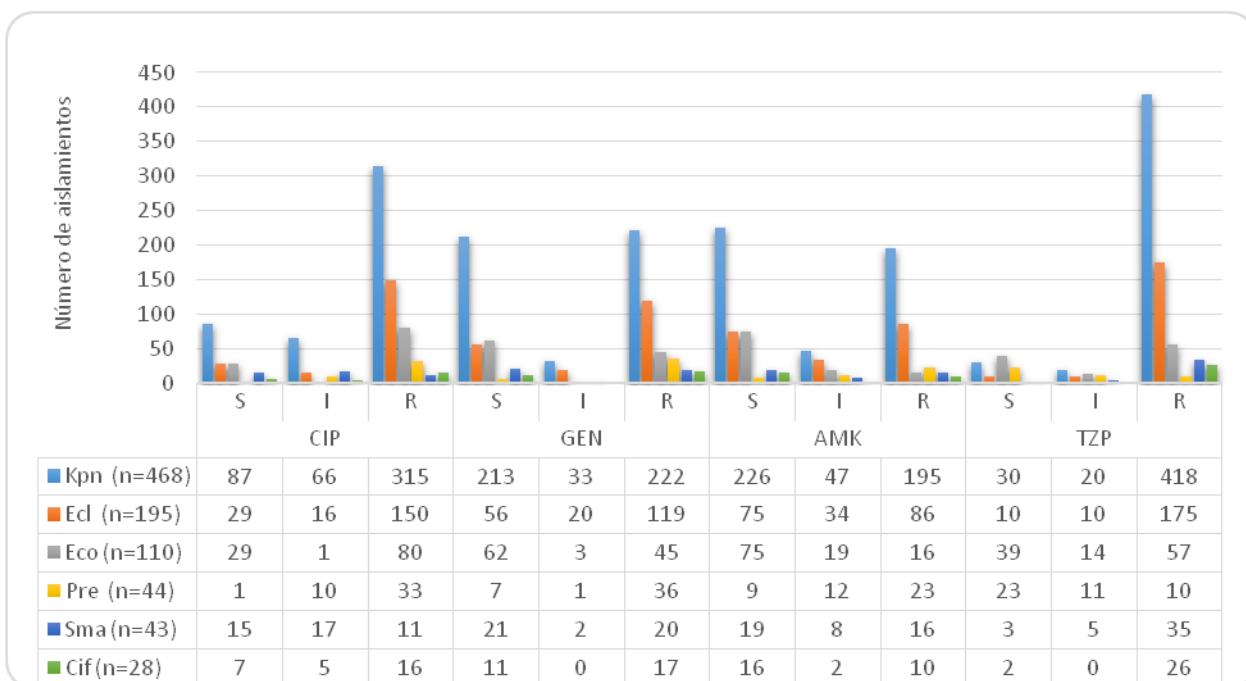


* Para la valoración de cefepime, si hicieron los ajustes a los puntos de corte de CLSI 2014, teniendo en cuenta la interpretación de intermedio como SDD.

	CAZ Cefotaxidima	CTX Cefotaxima	FEP Cefepime	FOX Cefoxitina	
	S Sensible	I Intermedio	R Resistente		
Kpn	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter cloacae	Eco Escherichia coli	Pre Providencia rettgeri	Sma Serratia marcescens

Al igual que las consideraciones de resistencia para carbapenémicos establecida en las circulares, los aislamientos presentan adicionalmente resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, este criterio se ve reflejado en la gráfica, y se relaciona con los altos porcentajes de resistencia a cefalosporinas que puede estar dada por la producción de carbapenemasas, BLEE y/o AmpC

Gráfico 8. Perfiles de sensibilidad a Ciprofloxacina, Aminoglucosidos y Piperacilina tazobactam en Enterobacterias



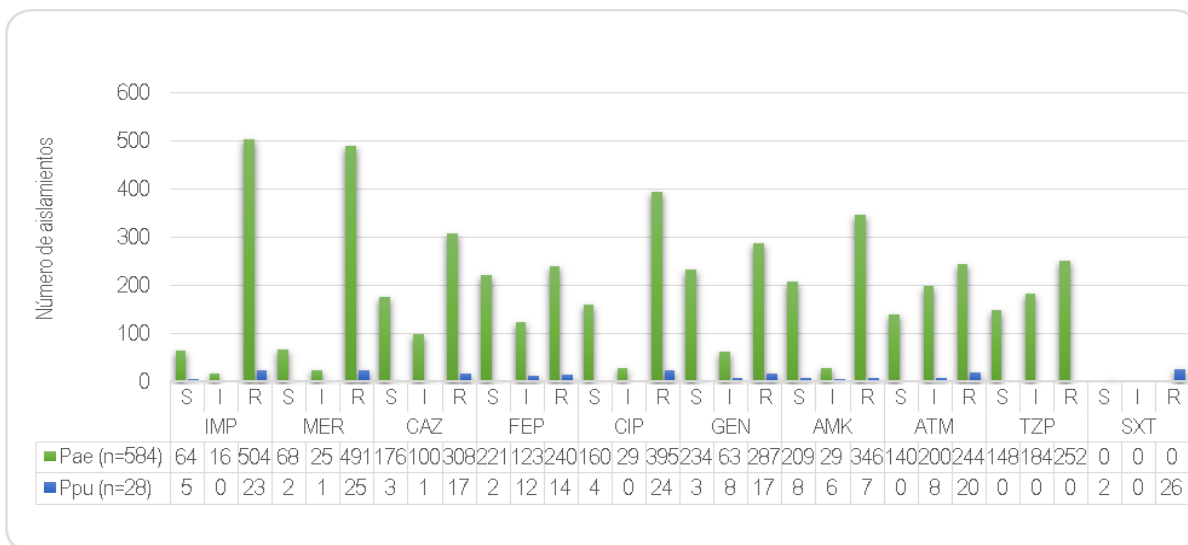
	CIP Ciprofloxacina		GEN Gentamicina		AMK Amicacina		TZP Piperacilina tazobactam				
Kpn	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	Eco	<i>Escherichia coli</i>	Pre	<i>Providencia rettgeri</i>	Sma	<i>Serratia marcescens</i>	Cif	<i>Citrobacter freundii</i>

S sensible I intermedio R resistente

En Enterobacterias productoras de carbapenemasas generalmente se observa resistencia a más de una familia de antibióticos por presencia de diferentes determinantes de resistencia que se movilizan en el mismo plásmido que codifica para la carbapenemasa como es el caso de la resistencia a la ciprofloxacina que como se observa en el gráfico 8 es alta para las Enterobacterias analizadas.

Distribución en *Pseudomonas* spp

Gráfico 9. Perfiles de sensibilidad en *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas putida*



* Este antibiótico, no se prueba en *Pseudomonas putida*

** Este antibiótico no se prueba en *Pseudomonas aeruginosa*, ya que presenta resistencia natural

IMP Imipenm MER Meropenm CAZ Ceftazidia FEP Cefepime CIP Ciprofloxacia

GEN Gentamicina Amk Amicacina TZP Piperacilina tazobactam SXT Trimetoprim sulfametoxazol

S Sensible I Intermedio R Resistente
Pae *Pseudomonas aeruginosa* Ppu *Pseudomonas putida*

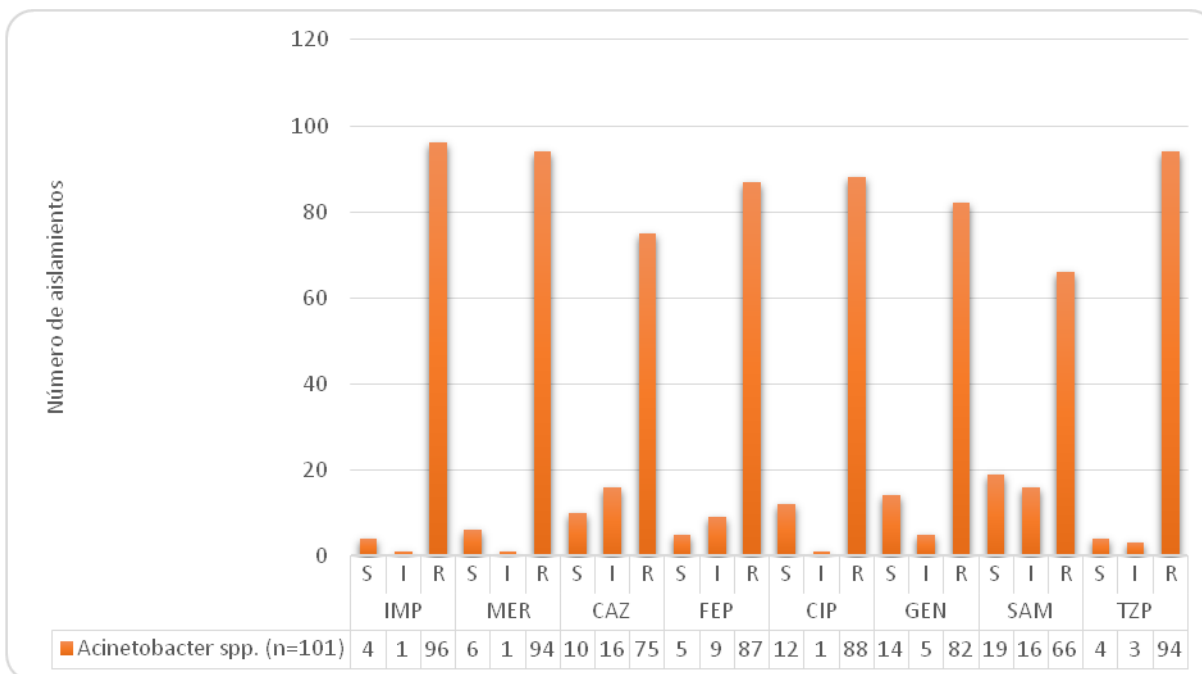
En *Pseudomonas aeruginosa* se observa un perfil de multirresistencia, siendo los carbapenémicos los que presentan el más alto número de aislamientos resistentes. Aunque el número de aislamientos de *Pseudomonas putida* es bajo también presentan una alta resistencia a los antibióticos probados, su aparición en el ámbito hospitalario es poco común pero debe ser vigilada ya que se caracteriza por ser un reservorio de diferentes mecanismos de resistencia que pueden ser diseminados a otras especies.

Distribución de *Acinetobacter spp*

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
 Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704
 fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269
 e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co
 línea gratuita nacional: 018000 113 400



Gráfico 10. Perfiles de sensibilidad en *Acinetobacter spp.*



IMP Imipenm MER Meropenm CAZ Ceftazidia FEP Cefepime CIP Ciprofloxacia

GEN Gentamicina AMK Amicacina TZP Piperacilina tazobactam SAM Ampicilina sulbactám

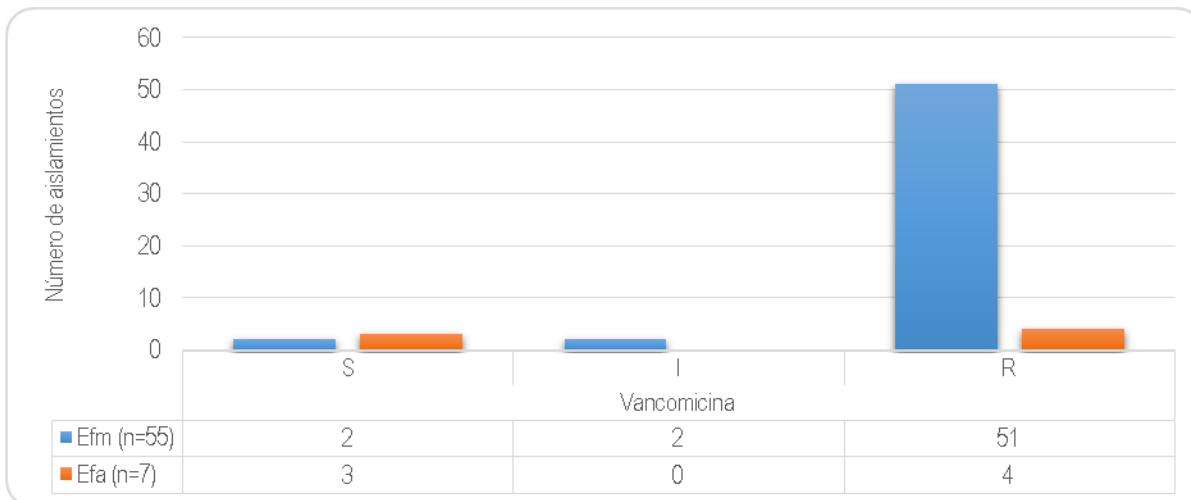
S Sensible I Intermedio R Resistente

En *Acinetobacter spp* se observa un perfil de multiresistencia que incluye los carbapenémicos y los principales antibióticos indicados para su tratamiento. Este género se caracteriza por su gran facilidad de desarrollar resistencia bacteriana asociada con la relativa impermeabilidad de su membrana externa y la exposición en el ambiente hospitalario y ambiental a un amplio grupo de genes de resistencia los cuales adquiere con facilidad.

Distribución de *Enterococcus spp.*

Gráfico 11. Perfiles de sensibilidad a Vancomicina en *Enterococcus spp.*

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
 Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704
 fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269
 e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co
 Línea gratuita nacional: 018000 113 400



S	Sensible	I	Intermedio	R	Resistente
Efm	Enterococcus faecium		Efa	Enterococcus faecalis	

Como se observa en el grafico 11 el mayor número de aislamientos con resistencia a vancomicina corresponden a *Enterococcus faecium*.

Distribución de carbapenemasas septiembre 2012- diciembre 2014

Los aislamientos de Enterobacterias y BGNF, se caracterizaron por biología molecular utilizando la técnica de PCR para detectar la presencia de genes relacionados con la producción de carbapenemasas (*bla*NDM, *bla*VIM, *bla*KPC, *bla*GES, *bla*IMP y *bla*OXA-48). A continuación se presenta la distribución de las carbapenemasas encontradas y los hallazgos de co-producción en algunos microorganismos.

En Enterobacterias, la carbapenemasa tipo KPC presenta la mayor prevalencia (n=574), seguida de la metalobetalactamasa NDM (n=57). Es necesario resaltar el hallazgo de aislamientos co-productores de carbapenemasas KPC+GES (n=6), KPC+VIM (n=6), y KPC+NDM (n=2) (ver tabla 2).

Tabla 2. Distribución de carbapenemasas en Enterobacterias

Microorganismo	n	S	NS	Mecanismo asociado a la no sensibilidad carbapenémicos								
				Carbapenemasas								No carbapenemasas*
				KPC	NDM	VIM	IMP	GES	KPC + GES	KPC + VIM	KPC + NDM	
<i>Citrobacter</i> spp.	31	2	29	26	0	0	0	1	0	1	0	1
<i>Enterobacter</i> spp.	207	12	195	129	1	5	0	0	6	2	0	52
<i>Escherichia coli</i>	110	49	61	39	3	0	0	0	0	3	0	16
<i>Klebsiella</i> spp.	480	40	440	359	12	18	0	0	0	0	3	48
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Pantoea</i> spp	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Providencia rettgeri</i>	44	1	43	0	38	0	1	0	0	0	0	4
<i>Providencia stuartii</i>	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia</i> spp.	45	3	42	19	1	0	0	0	0	0	0	22
Total	927	111	816	574	57	23	1	1	6	6	3	145

*Aislamientos en los cuales la resistencia a carbapenémicos no se asocia con la producción de carbapenemasas.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



En *Pseudomonas* spp., la carbapenemasa VIM (n=229) es la de mayor circulación en los aislamientos analizados, seguida de KPC (n=114) y co-producción de KPC+VIM en 27 aislamientos, VIM+GES y KPC+GES en dos aislamientos cada una respectivamente y un aislamiento fue positivo para la metalobetalactamasa NDM (ver tabla 3)

Tabla 3. Distribución de carbapenemasas en *Pseudomonas* spp.

Microorganismo	n	S	NS	Mecanismo asociado a la no sensibilidad a carbapenémicos							
				Carbapenemasas							No carbapenemasas*
				VIM	KPC	NDM	GES	KPC + VIM	KPC + GES	VIM + GES	
<i>Pseudomonas</i> spp.	614	47	567	229	114	1	1	27	2	2	191

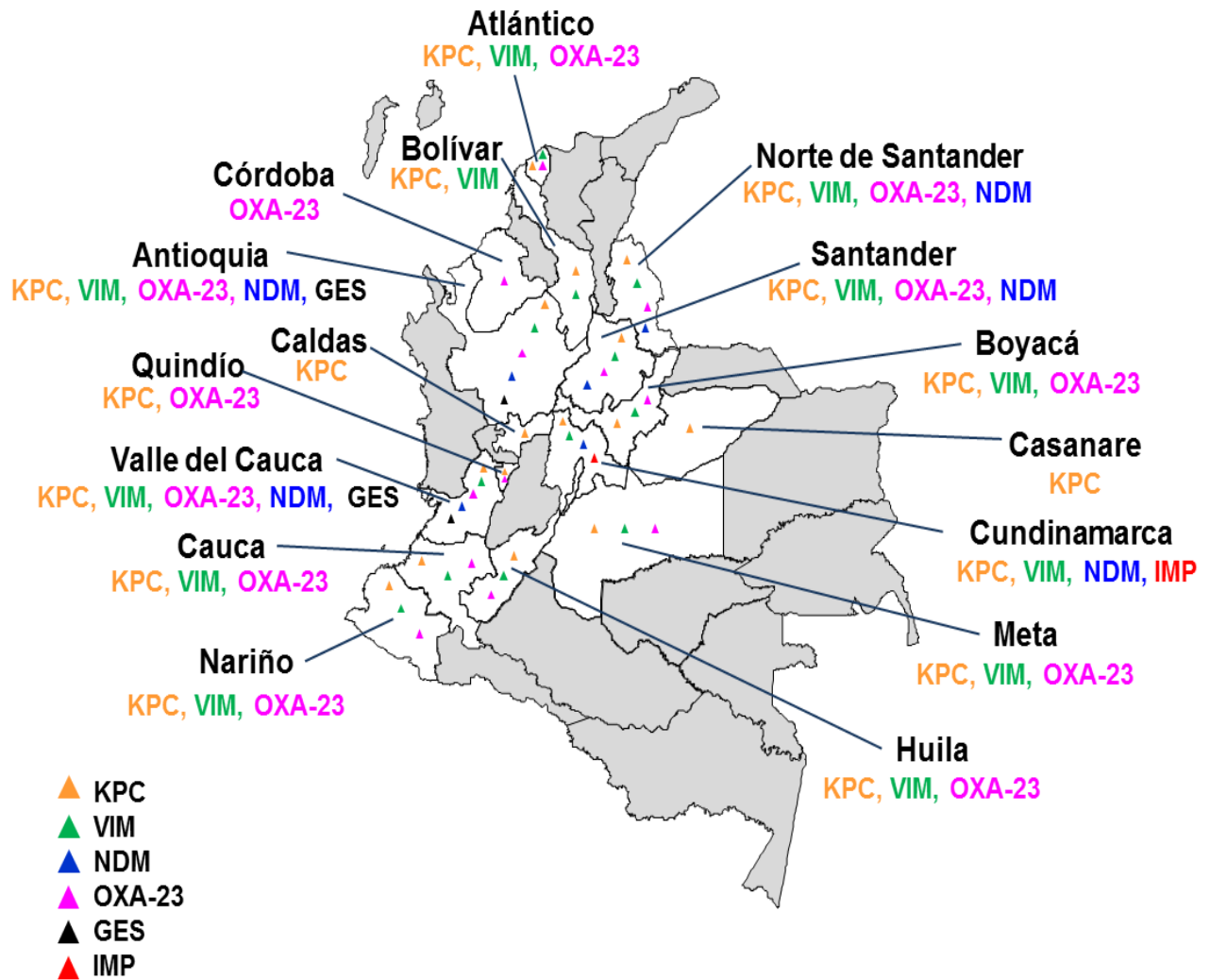
*Aislamientos en los cuales la resistencia a carbapenémicos no se asocia con la producción de carbapenemasas.

En *Acinetobacter* spp se observa predominio de la carbapenemasa OXA-23 (n=87), además se destaca la presencia de metalobetalactamasa NDM en tres aislamientos, al igual que las coproducciones OXA-23+NDM, KPC+OXA-23 y OXA-24+OXA-143 un aislamiento por co-producción (ver tabla 4).

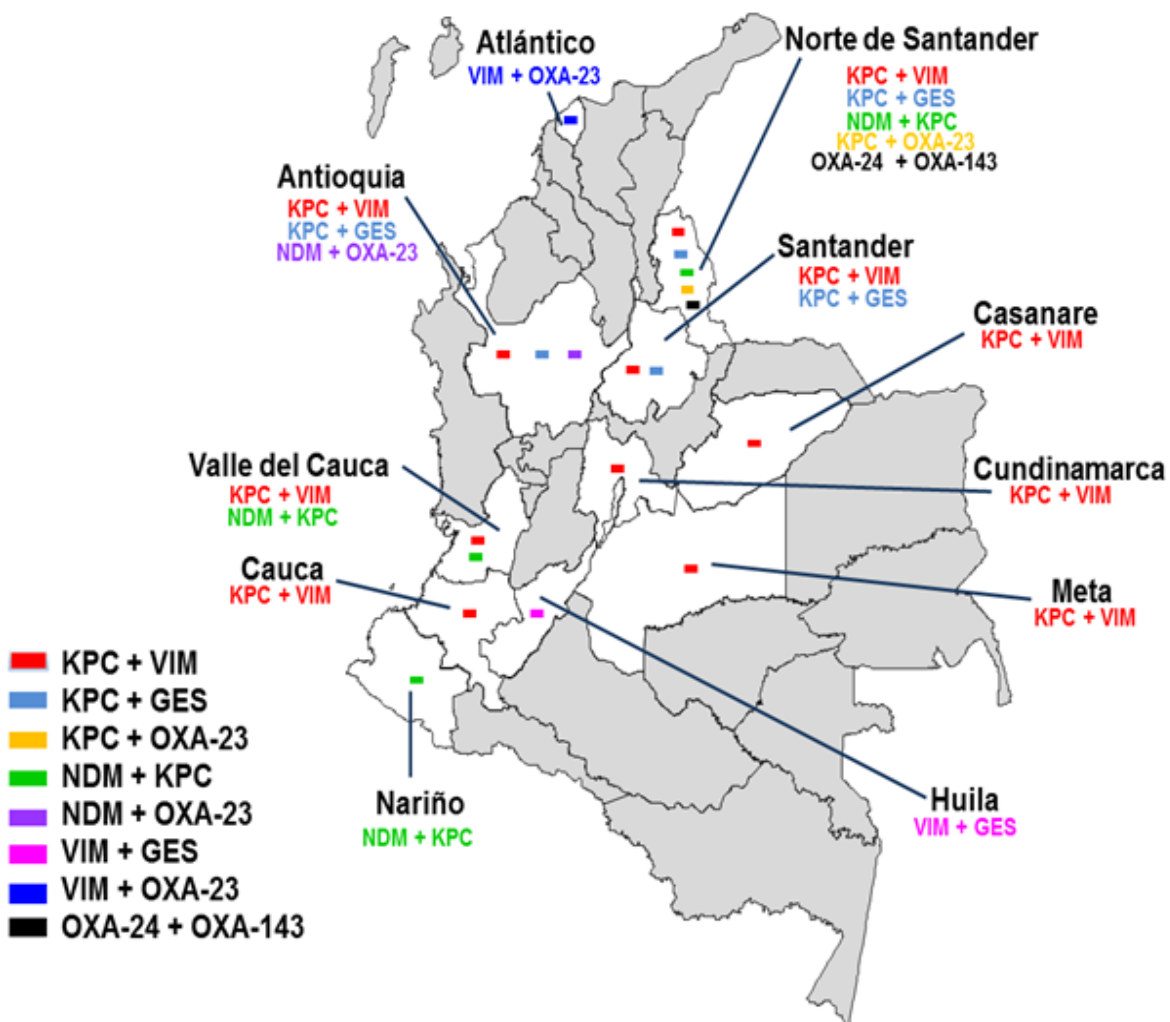
Tabla 4. Distribución de carbapenemasas en *Acinetobacter* spp.

Microorganismo	n	S	NS	Mecanismo asociado a la no sensibilidad a carbapenémicos							
				Carbapenemasas							
				OXA-23	NDM	KPC	VIM	KPC + OXA-23	NDM + OXA-23	VIM + OXA-23	OXA-24 + OXA-143
<i>Acinetobacter</i> spp.	101	4	97	87	3	2	1	1	1	1	1

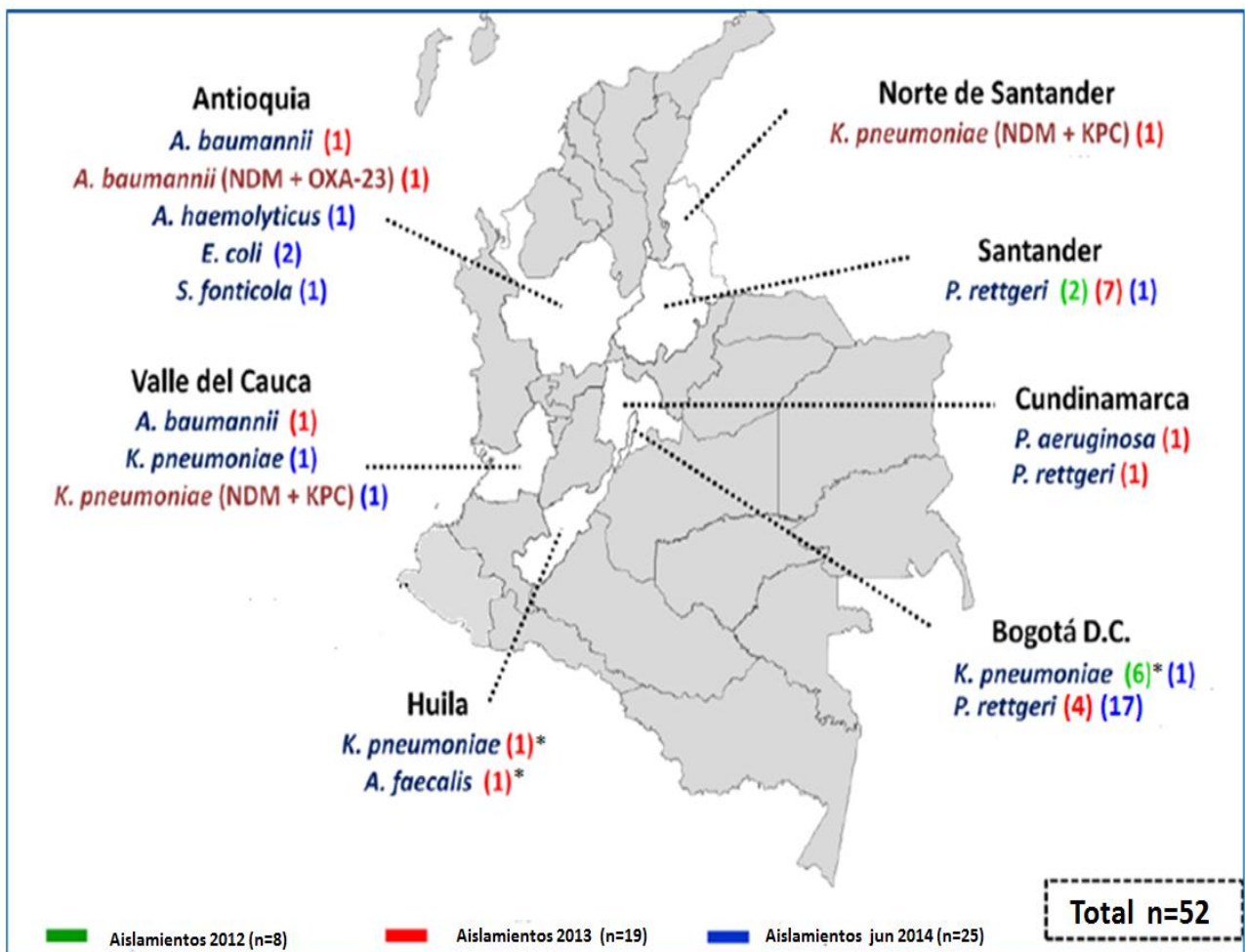
Distribución geográfica de carbapenemasas en Colombia septiembre 2012 – diciembre de 2014



**Distribución geográfica de Co-producciones de carbapenemasas en Colombia
septiembre 2012-diciembre 2014**



Distribución geográfica de metalobetalactamasa tipo NDM en Colombia
septiembre 2012 – diciembre 2014



* Aislamientos notificados a vigilancia, no caracterizados por el INS

Fuente: Sistema de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en IAAS – Grupo de Microbiología

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

5. DISCUSIÓN

En los últimos años la resistencia antimicrobiana se ha convertido en un fenómeno emergente considerado un grave problema de salud pública, por las escasas opciones terapéuticas disponibles para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes; estos microorganismos a nivel hospitalario suelen causar diferentes infecciones asociadas con la atención en salud, además son causantes de situaciones endémicas y brotes epidémicos y aún más preocupante, es que dichas bacterias resistentes (por ejemplo bacilos Gram negativos portadoras de BLEE, AmpC y carbapenemasas, y cocos Gram positivos como *S. aureus* meticilino resistente) han sido aisladas a nivel comunitario y veterinario, tanto en animales de compañía como en animales utilizados en la industria alimenticia, por estas razones la resistencia antimicrobiana, representa un desafío que requiere por parte de los países de acciones de vigilancia, prevención y control con el fin de contener este fenómeno (23, 24).

En cuanto a los microorganismos portadores de carbapenemasas, estos suelen presentar perfil de multirresistencia debido a que en los plásmidos en donde se localizan los genes de carbapenemasas, se pueden encontrar otros determinantes de resistencia a distintas familias de antimicrobianos como aminoglucósidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas entre otros, haciendo que este fenómeno de multirresistencia ocasione una verdadera emergencia a nivel mundial (4).

En Latinoamérica, las carbapenemasas más rápidamente diseminadas han sido KPC y NDM (5, 6); La primera detección de KPC a nivel mundial, se realizó en el año 1996 en Estados Unidos (25); mientras en Latinoamérica, Colombia fue el primer país en reportar KPC en el año 2006 en *K. pneumoniae* (26) y en 2007 en *P. aeruginosa* (27) desde entonces esta carbapenemasa se ha identificado en diferentes especies de Enterobacterias en el país (28-33), siendo actualmente Colombia considerada una región endémica para KPC tanto en Enterobacterias como en *P. aeruginosa* (30, 34). Durante esta vigilancia hemos detectado KPC, en diferentes especies de Enterobacterias principalmente en *K. pneumoniae*, seguido de *Enterobacter* spp., para el caso de los BGNF esta carbapenemasa fue la segunda en importancia en *Pseudomonas* spp. (35), confirmando nuestra situación endémica de KPC en estos microorganismos, adicionalmente detectamos por primera vez casos de KPC en *A. baumannii* en Colombia.

Cabe resaltar que la detección de KPC en *Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp., se realizó únicamente por biología molecular ya que no se encuentran establecidas pruebas fenotípicas que nos permitan sugerir la presencia de una carbapenemasa serina clase A en estos microorganismos a diferencia de las Enterobacterias donde el APB es el inhibidor

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



utilizado en las pruebas de tamizaje para carbapenemasas clase A; esta situación se debe a el APB también es inhibidor de betalactamasas serina clase C (cefalosporinas o AmpC), en el caso de *Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp., estos microorganismos pueden presentar altos niveles de AmpC, haciendo que la prueba con APB no sea específica, para detectar carbapenemasas tipo serina en dichos microorganismos, por tal razón algunos autores (36) indican que para resolver esta situación se puede usar un segundo inhibidor específico para betalactamasas AmpC como cloxacilina, y de esta manera diferenciar entre una carbapenemasas serina y una AmpC, y poder determinar si la resistencia a carbapenémicos se asocia a la producción de una carbapenemasas serina o no.

En cuanto a metalobetalactamasas en Colombia se han detectado únicamente los tipos VIM y NDM; VIM fue aislada por primera vez en Verona Italia en 1997, en aislamientos de *P. aeruginosa* (37). En Colombia el primer reporte de VIM fue en 2004, en aislamientos *P. aeruginosa* productores de VIM-8, aislados entre 1999 y 2003 en un hospital de Cali (38), posteriormente se detectó la variante VIM-2 en aislamientos de *P. aeruginosa* de 6 ciudades diferentes (39), mientras que el primer reporte en Enterobacterias fue en 2011, el cual describe la presencia de VIM-24 en un aislamiento de *K. pneumoniae* de Barranquilla (40). En nuestra vigilancia al igual que lo reportado a nivel mundial hemos detectado estas enzimas en mayor proporción en *Pseudomonas* spp. (35), y solo algunos casos en Enterobacterias (*Klebsiella* spp., y *Enterobacter* spp.) y *Acinetobacter* spp.

NDM fue aislada por primera vez en 2008, en Suecia en aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* de un paciente transferido de un hospital de Nueva Delhi India (41). Colombia fue el primer país de Suramérica en identificar NDM, este reporte se realizó en 2012, en aislamientos de *K. pneumoniae* causantes de un brote en agosto de 2011, en una unidad neonatal de un hospital de Bogotá (42), desde entonces durante la vigilancia, esta enzima se ha detectado en otras Enterobacterias como *P. rettgeri*, *Serratia fonticola*, *E. coli* y en BGNF *Acinetobacter* spp y solo un caso en *P. aeruginosa*; los aislamientos con NDM fueron identificados en diferentes ciudades del país como Bucaramanga, Cúcuta, Girardot, Medellín y Santiago de Cali (43, 44), lo anterior evidencia la rápida diseminación de NDM en Colombia, siendo esta situación preocupante por la posibilidad de que este mecanismo de resistencia se vuelva endémico en nuestro país al igual que KPC y VIM. También es importante resaltar que más del 50% de estas enzimas NDM se han detectado en *P. rettgeri*, microorganismo que no es frecuentemente aislado a nivel hospitalario pero que actualmente en nuestra vigilancia es de gran importancia al ser el microorganismo donde más se ha detectado NDM (45).

La carbapenemasa IMP, fue identificada por primera vez en Japón en 1993 en aislamientos de *P. aeruginosa* colectados en 1988 (46), en Latinoamérica esta enzima ha sido

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



identificada en Brasil, Argentina y México, y en Colombia (47, 48) se identificó por primera vez en Salmonella Enterica en 2006 en muestras de alimentos en la costa caribe (48), sin embargo este es el primer reporte clínico de esta carbapenemasa en el país la cual fue aislada en un aislamiento de *P. rettgeri* de Bogotá. Aunque durante esta vigilancia solo se ha detectado una cepa con este mecanismo es importante mantener una vigilancia activa con el fin de evitar una amplia diseminación de esta enzima como se ha observado con otras carbapenemasas.

En Colombia, las carbapenemasas tipo oxacilinasas solo han sido detectadas en aislamientos de *Acinetobacter* spp., la variante OXA-23, se ha identificado en aislamientos de *A. baumannii* de diferentes ciudades de Colombia (49-52). También se han identificado dos casos aislados de OXA-72 (variante del subgrupo OXA-24/40) uno en un aislamiento de *A. baumannii* de un paciente de Bogotá en el año 2006 (53) y el otro en un *A. pittii* aislado en un paciente de Cali en 2009 (54). Durante la vigilancia, el comportamiento es similar, la enzima más detectada es OXA-23 en aislamientos *A. baumannii* de diferentes ciudades y solo un caso positivo para el subgrupo OXA-24/40 y OXA-143 en Norte de Santander; este es el primer reporte de OXA-143 en Colombia esta enzima se ha reportado en Latinoamérica únicamente en Brasil (55) y aunque este ha sido un caso esporádico es importante seguir con la vigilancia molecular activa, teniendo en cuenta que el aislamiento presentó coproducción con OXA-24/40 la cual en Colombia se ha reportado de manera esporádica (53, 54)

A nivel mundial se han incrementado los casos de co-producción de dos carbapenemasas (56-59). En Colombia se han reportado casos de coproducción de KPC y VIM en aislamientos de *K. pneumoniae* (60) y *P. aeruginosa* (61). En el transcurso de esta vigilancia los casos de coproducción se presentaron solo en el 2.4% (n=30) de aislamientos enviados y aunque sigue siendo una cifra baja, estos casos son de gran relevancia por la posibilidad de diseminación de estos perfiles en las instituciones de nuestro país. Nosotros confirmamos diferentes casos de co-producción en Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp.; En *Pseudomonas* spp., la principal combinación detectada fue KPC+VIM previamente reportada en nuestro país (34, 35, 62) y se detectaron por primera vez las combinaciones VIM+GES y KPC+GES. En Enterobacterias se identificó la co-producción KPC+VIM previamente reportada (60) y se identifican por primera vez los casos KPC+GES y KPC+NDM. En cuanto a *Acinetobacter* spp., esta es la primera vez que en Colombia se reportan casos de co-producción de dos carbapenemasas, las combinaciones identificadas fueron: KPC+OXA-23, NDM+OXA23, VIM+OXA-23 y OXA-24+OXA-143 (63).

En cuanto a los resultados de las pruebas fenotípicas en microorganismos con co-producción se observa que estos no son orientadores ni concluyentes (estos datos no se muestran), por ejemplo en Enterobacterias, que presentaban co-producciones de dos

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



clases de carbapenemasas tales como KPC + VIM (carbapenemasa clase A + carbapenemasa clase B), se esperaba resultado positivo en las tres pruebas de tamizaje recomendadas, sin embargo esta situación no presento y todos los aislamientos solo presentaban resultado positivo en dos pruebas, y adicionalmente se observó que en uno de los aislamientos de *K. pneumoniae* con KPC+NDM solo presento resultado positivo en la prueba de THM, la explicación a este fenómeno puede asociarse con el nivel de expresión de las carbapenemasas presentes en el microorganismo; nosotros destacamos que todos los casos de co-producción fueron confirmados únicamente a través de pruebas de biología molecular, por lo cual la detección de estos perfiles en el laboratorio clínico representa un desafío.

En general las pruebas de tamizaje recomendadas en esta vigilancia son de gran ayuda en el laboratorio clínico para identificar casos de microorganismos sospechosos de producir carbapenemasas, por ende es necesario seguir incentivando su uso en la rutina de los laboratorios, como la herramienta más útil en la detección de estos perfiles de interés en salud pública, adicional a esta detección es importante que exista una comunicación activa entre el laboratorio clínico, el sistema de vigilancia institucional y el personal médico y paramédico con el fin de tomar las acciones pertinentes ante la presencia de estos microorganismo y así evitar su diseminación en la institución.

Por último, el fortalecimiento de la vigilancia nacional radica en que todos los actores involucrados (UPGD, LSPD e INS) mantengamos una comunicación activa con el fin de trabajar de manera articulada y así seguir conociendo nuestra epidemiología, con el fin de establecer medidas de control adecuadas para evitar la diseminación de aislamientos con perfiles de interés en salud pública y así seguir contribuyendo con la estrategia de contención de la resistencia antimicrobiana establecida por la OMS.

7. CONCLUSIONES

- La implementación del programa de vigilancia por el laboratorio de resistencia a los antimicrobianos aporta datos sobre la prevalencia de los microorganismos y los mecanismos de resistencia que circulan en los departamentos que participan de la vigilancia, lo que permite establecer estrategias para el fortalecimiento de la vigilancia a nivel departamental y nacional. Adicionalmente, como parte del rol del INS como laboratorio de referencia, difunde la información de las alertas epidemiológicas emitidas por entes internacionales como la OMS y la OPS hacia las instituciones prestadoras de salud del territorio nacional con el fin de prevenir la aparición y diseminación de nuevos mecanismos de resistencia.

- Los datos de esta vigilancia nos han permitido conocer la frecuencia de los microorganismos y mecanismos de resistencia circulantes en los departamentos participantes, lo que ha aportado información que ha confirmado que gran parte del territorio nacional es endémico para las carbapenemasas KPC (en Enterobacterias y *Pseudomonas spp.*), VIM (*Pseudomonas spp.*), OXA-23 (*A. baumannii*); en cuanto a la carbapenemasa NDM, se ha observado que en dos años esta enzima se ha diseminado en 7 regiones del país, de las cuales Bogotá, Santander y Antioquia, presentan el mayor número de aislamientos para este mecanismo. Adicionalmente se han identificado enzimas nuevas que no habían sido reportadas como IMP y OXA-143. Los hallazgos de co-producción de carbapenemasas en Enterobacterias y BGNF confirmados, indican la necesidad de fortalecer las estrategias de vigilancia, prevención y control a nivel hospitalario.
- Teniendo en cuenta, que los resultados de esta vigilancia evidencian la rápida diseminación de carbapenemasas, se reconoce la importancia de una rápida y oportuna detección fenotípica de estos mecanismos implantando las pruebas de tamizaje dentro de la rutina de los laboratorios de microbiología de las instituciones hospitalarias con el fin de controlar este fenómeno de interés en salud pública.

8. RECOMENDACIONES

- Las unidades primarias generadoras de datos (UPGD), deben participar activamente en la vigilancia, notificando oportunamente al LDSP la presencia de microorganismos con multiresistencia realizando los envíos de los aislamientos que cumplan con los criterios vigentes establecidos en las circulares del INS (Circular 0043 y 0021), quienes a su vez los remitirán al INS para su confirmación fenotípica y genotípica.
- Implementar rutinariamente las pruebas de tamizaje en todos los laboratorios de microbiología del territorio nacional para la detección de carbapenemasas en los LDSP y su red, para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, y la instauración oportuna de medidas de prevención y control en las instituciones prestadoras de salud.
- Participación activa de los LDSP y las UPGD en las EED, con el fin de garantizar y fortalecer la calidad de los procesos en los laboratorios de microbiología.
- Fortalecer medidas de vigilancia, prevención y control, con el fin de contener la resistencia a los antimicrobianos teniendo en cuenta que es un problema de salud pública, que ocasiona altos índices de morbilidad y mortalidad que se refleja en mayores costos para los sistemas de salud.
- Promover el buen uso de antimicrobianos en el ámbito hospitalario y comunitario.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400

- Contar con programas institucionales de vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a la atención en salud.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Villalobos AP, Barrero L.I, Rivera SM, Ovalle MV, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica* 2014;34:(s1):67-80
2. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance April 2015.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946_eng.pdf?ua=1&ua=1
3. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Reporte de CDC. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
4. Informe científico de la red: Estado del arte de la resistencia bacteriana y la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en Colombia
<http://www.ins.gov.co/temasdeinteres/IAAS/4.%20Estado%20del%20arte%20de%20resistencia%20bacteriana.pdf>
5. Tafur J, Torres J, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio* 2008; 12 (13): 217- 226
6. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39(6): 1211–33
7. Bush, K, Jacoby GA. Updated functional classification of B-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (3): 969 – 76
8. Walther Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. *J. Antimicrob Chemother.* 2007; 60(3) 470–82
9. Poirel L, Potron A, Nordmann P. Oxa-48-Like carbapenemases: the phantom menace. *J. Antimicrob Chemother.* 2012; 67(7): 1597–606
10. Higgins P, Perez-LLarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(5):2121-26
11. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Front microbiol.* 2013; 48(4): 1-17

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



12. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(2): 306- 25
13. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal L, Reyes J, Munita J, Arias C. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina *Biomédica* 2014; 34 (S1):191-208.
14. Alerta epidemiológica: *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (27 de junio de 2013) (OPS/OMS)
www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task
15. Resistencia a la vancomicina en el género *Enterococcus*. Josefina Ayats Ardite. Servicio de Microbiología. C. S. U. de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat(Barcelona)
<http://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/envancor.pdf>
16. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty third. Clinical Laboratory Standards Institute. January 2013 M100-S23
17. Bonnin RA, Naas T, Poirel L, Nordmann P. Phenotypic, biochemical, and molecular techniques for detection of metallo- β -lactamase NDM in *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2012; 50 (4):1419-21
18. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase gene by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(4): 906 – 9
19. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(2):321-2.
20. Poirel L, Walsh TR, Cu villier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;70(1):119-23.
21. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, Amyes SG, Livermore DM. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp., *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27(4):351-3
22. Higgins PG, Lehmann M, Seifert H. Inclusion of OXA-143 primers in a multiplex polymerase chain reaction (PCR) for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(3):305
23. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol.* 2014; 171(34): 290-7.
24. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. 2001.
25. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sánchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a

- carbapenem- resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45: 1151-61.
26. 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; 50(8): 2880-82
 27. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(4):1553-5.
 28. Saavedra SY, Leal AL, Cuervos SI, Olarte N, Castillo JS, Alvarez C. Dissemination of a clone KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospitals, Bogota, Colombia. ECCMID 2010. P1281. Clin Microbiol Infect. 2010; 16(s2):S36
 29. Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, Montealegre MC, Quinn JP, Carmeli Y, Villegas MV. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. Clin Microbiol Infect. 2011; 17(1):52-6
 30. Cuzon G, Naas T, Correa A, Quinn JP, Villegas MV, Nordmann P. Dissemination of the KPC-2 carbapenemase in non-*Klebsiella pneumoniae* enterobacterial isolates from Colombia. Int J Antimicrob Agents. 2013; 42(1):59-62
 31. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalence of Gram-negative bacteria harboring *blaKPC* gene in Colombian hospitals. Biomédica. 2014; 34(s1):81-90.
 32. Rodríguez E, Saavedra SY, Leal AL, Álvarez C, Olarte N, Valderrama A, Cuervo SI, Escobar J. Diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-3 en hospitales de Bogotá durante un periodo de tres años. Biomédica. 2014; 34(s1):224-31.
 33. Rodríguez E, Bautista A, Barrero L. First report of a *Salmonella enterica* serovar typhimurium isolate with carbapenemase (KPC-2) in Colombia. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):1263-4.
 34. Correa A, Del Campo R, Perenguez M, Blanco VM, Rodríguez-Baños M, Perez F, et al. Dissemination of high-risk clones of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(4):2421-5.
 35. Saavedra SY, Duarte C, González MN, Realpe ME. Caracterización de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de carbapenemasas de siete departamentos de Colombia. Biomédica. 2014; 34(s1):217-23.
 36. Pasteran F, Veliz O, Faccone D, Guerriero L, Rapoport M, Mendez T, et al. A simple test for the detection of KPC and metallo- β -lactamase carbapenemase-

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

Línea gratuita nacional: 018000 113 400



- producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. Clin Microbiol Infect. 2011;17(9):1438-41
37. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM. Cloning and characterization of *bla*VIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43(7):1584–90.
 38. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, Velez JD, Castañeda CR, Recalde M, Livermore DM. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. J Clin Microbiol. 2004; 42(11):5094-101
 39. Villegas MV, Lolans K, del Rosario Olivera M, Suarez CJ, Correa A, Queenan AM, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(1):226-9. 4.
 40. Montealegre MC, Correa A, Briceño DF, Rosas NC, De La Cadena E, Ruiz SJ, Mojica MF, Camargo RD, Zuluaga I, Marin A, Quinn JP, Villegas MV; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. Novel VIM metallo-beta-lactamase variant, VIM-24, from a *Klebsiella pneumoniae* isolate from Colombia. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(5):2428-30
 41. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(12):5046-54
 42. Escobar Pérez JA, Olarte Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama Márquez IA, Garzón Aguilar MI, Martínez de la Barrera L, Barrero Barreto ER, Márquez-Ortiz RA, Moncada Guayazán MV, Vanegas Gómez N. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. Antimicrob. Agents Chemother. 2013; 57 (4): 1957-60.
 43. Ovalle M, Duarte C, Saavedra SY, Villalobos AP, González MN, Barrero LI, Rivera S1, Corredor SM, Beltrán M, Valera DA. Circulación de carbapenemasas tipo New Delhi Metalo-B-lactamasa (NDM), Colombia, 2011 a 2013. IQEN. 2013. 18(11):121 – 132
 44. Circulación de carbapenemasas tipo Nueva Delhi Metalo-β-lactamasa (NDM) en Colombia 2012-2014. Disponible en <http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/examenes-de-inter%C3%A9s-en-saludpublica/Microbiologa/Circulacion%20NDM%20Colombia%202012-2014.pdf>
 45. Saavedra-Rojas SY, Duarte-Valderrama C, González-de-Arias MN, Ovalle-Guerro MV. Emergencia de Providencia rettgeri NDM-1 en dos departamentos

- de Colombia, 2012-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Jun 27. pii: S0213-005X(15)00198-6
46. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35 (1):147-51.
 47. Zhao WH, Hu ZQ. IMP-type metallo- β -lactamases in Gram-negative bacilli: distribution, phylogeny, and association with integrons. *Crit Rev Microbiol*. 2011; 37 (3):214-26.
 48. O'Mahony R, Quinn T, Drudy D, Walsh C, Whyte P, Mattar S. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella* from food sources in Colombia: evidence for an unusual plasmid-localized class 1 integron in serotypes Typhimurium and Anatum. *Microb Drug Resist*. 2006;12 (4):269-77.
 49. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, Livermore D, Quinn JP. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(6):2001-4
 50. Saavedra SY, Nuñez JC, Pulido IY, Gonzalez EB, Valenzuela EM, Reguero MT, Mantilla JR, Arango AI, Bravo P. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* A. *baumannii* complex isolates in a third level hospital in Bogotá, Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31(4):389-91
 51. Pinzón JO, Mantilla JR, Valenzuela EM. Caracterización molecular de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* provenientes de la unidad de quemados de un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Infectio*. 2006;10 (2):78-85
 52. Saavedra SY, Saavedra C, Leal AL, Hernandez J, Ortiz L, Murcia MI, Gualteros SM, Arias G. Molecular characterisation of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit in a hospital, Bogota, Colombia. ECCMID 2008 P1673. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(s7):S485.
 53. Saavedra SY, Cayô R, Gales AC, Leal AL, Saavedra CH. Early dissemination of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* strain in Colombia: a case report. *Braz J Infect Dis*. 2014 30. pii: S1413 8670(14)00165-2.
 54. Montealegre MC, Maya JJ, Correa A, Espinal P, Mojica MF, Ruiz SJ, Rosso F, Vila J, Quinn JP, Villegas MV. First identification of OXA-72 carbapenemase from *Acinetobacter pittii* in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(7):3996-8.
 55. Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, et al . High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39(5):396-401.
 56. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2253–4.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



57. Poirel L, Ros A, Carricajo A, Berthelot P, Pozzetto B, Bernabeu S, Nordmann P.. Extremely drug-resistant *Citrobacter freundii* isolate producing NDM-1 and other carbapenemases identified in a patient returning from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(1):447-8.
58. Kumarasamy K, Kalyanasundaram A. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing NDM-1 with KPC-2 from India. *J Antimicrob Chemother.* 2012 ; 67(1):243-4.
59. Samuelsen Ø, Naseer U, Karah N, Lindemann PC, Kanestrøm A, Leegaard TM, Sundsfjord A. Identification of Enterobacteriaceae isolates with OXA-48 and coproduction of OXA-181 and NDM-1 in Norway. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(7):1682-5.
60. Rojas LJ, Mojica MF, Blanco VM, Correa A, Montealegre MC, De La Cadena E, Maya JJ, Camargo RD, Quinn JP, Villegas MV. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Coharboring KPC and VIM Carbapenemases in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(2):1101-2
61. Correa A, Montealegre MC, Mojica MF, Maya JJ, Rojas LJ, De La Cadena EP, Ruiz SJ, Recalde M, Rosso F, Quinn JP, Villegas MV. First report of a *Pseudomonas aeruginosa* isolate coharboring KPC and VIM carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(10):5422-3
62. Vanegas JM, Cienfuegos AV, Ocampo AM, López L, del Corral H, Roncancio G, et al. Similar frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing KPC and VIM carbapenemases in diverse genetic clones at tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):3978-86.
63. Saavedra SY, Duarte C, González MN, Ovalle MV, Villalobos A, Rivera S, Beltrán M, Barrero L: 24th ECCMID 2014. P1020