

|

Circulación de carbapenemasas tipo Nueva Delhi Metallo- β -lactamasa (NDM) en Colombia 2012-2014

Dirección de Redes en Salud Pública (DRSP)
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia (SLNR)
Laboratorio de Microbiología

Octubre 2014

Introducción

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes se han convertido en una preocupación a nivel mundial para la salud pública, debido a sus opciones terapéuticas limitadas, desenlace clínico desfavorable y un incremento en el costo de la atención en salud (1)

La emergencia mundial por la resistencia a carbapenémicos en Enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores asociada con la producción de carbapenemasas adquiridas, es uno de los problemas clínicos de más preocupación actualmente, debido a su rápida diseminación en el ambiente hospitalario (2,3,4)

Los mecanismos de resistencia a los carbapenémicos se han clasificado en dos grupos: el primero y más importante, la adquisición de genes que codifican para carbapenemasas y el segundo está relacionado con la reducción en la captación del antibiótico por asociación entre modificación de las porinas (por deficiencias en la calidad o cantidad) y con sobreexpresión de betalactamasas con débil afinidad sobre carbapenémicos (5)

Esta carbapenemasa fue identificada por primera vez en el año 2008 en un paciente sueco hospitalizado en New Delhi infectado por *K. pneumoniae*, posteriormente se ha observado una rápida diseminación de esta carbapenemasa a nivel mundial en más de 40 países de todos los continentes, detectándose tanto casos esporádicos (en muestras de origen hospitalario, comunitario o ambiental) así como brotes hospitalarios (6,7), siendo más frecuente en Enterobacterias adquiridas en la comunidad como son *E.coli* y *K. pneumoniae*; sin embargo se ha encontrado en otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. y *Vibrio cholerae* (8,9)

Situación en las Américas

La gráfica No.1 muestra la información proporcionada por la Organización Panamericana de la Salud en su última actualización epidemiológica de la circulación de carbapenemasa tipo NDM en las Américas emitida el 14 de marzo de 2014 (10)

Grafica No.1 Circulación NDM en las Américas



Fuente: Actualización epidemiológica: Carbapenemasas tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM). OMS-OPS

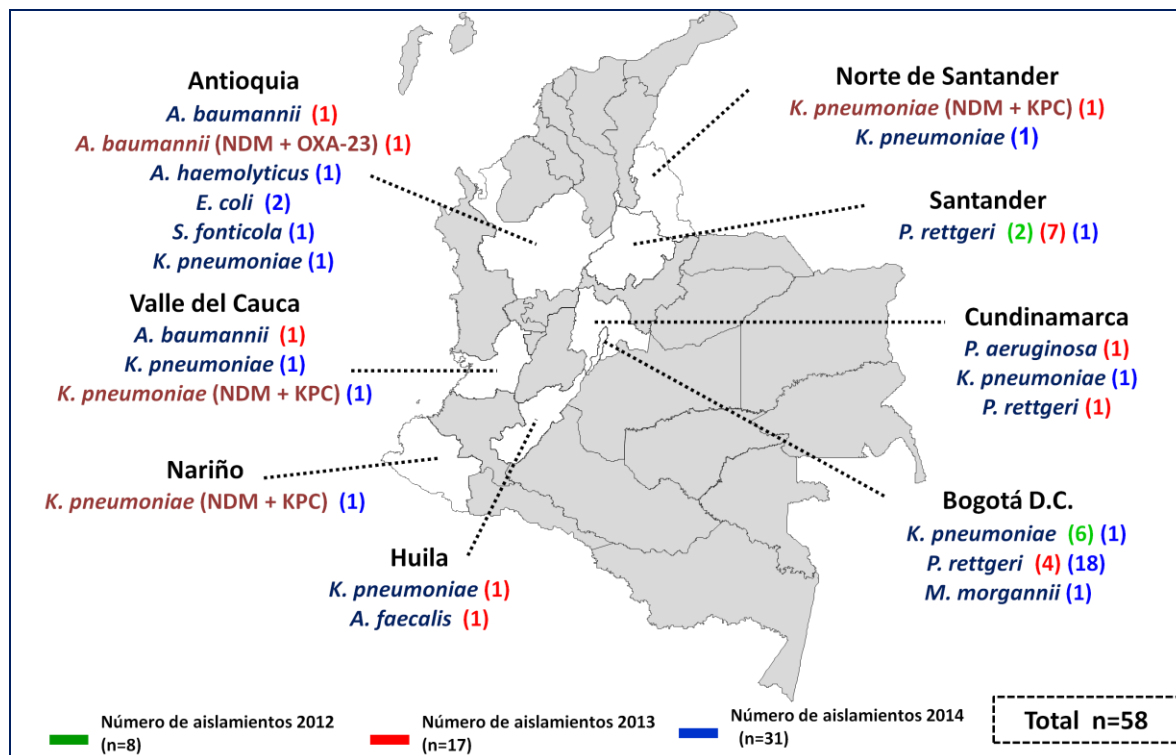
Situación actual en Colombia

A partir de la información proporcionada por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones asociadas a la Atención en Salud y Resistencia Bacteriana, desde el año 2012 a septiembre de 2014 se han reportado 58 aislamientos productores de carbapenemasa tipo NDM (Gráfica No.2), de los cuales 3 aislamientos presentaron coproducción de NDM con otra carbapenemasa.

Los aislamientos fueron remitidos por las entidades territoriales al Grupo de Microbiología del INS, quien realizó la respectiva caracterización fenotípica (género y

especie) y genotípica (genes de resistencia); las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se realizaron por el método de difusión en disco.

Gráfica No.2 Distribución geográfica de los microorganismos productores de NDM en Colombia



Fuente: Sistema de Vigilancia de Resistencia Bacteriana- Laboratorio de Microbiología

Se realizó la detección de carbapenemasas y metalo-β-lactamasa (MBL) con las pruebas fenotípicas de test de Hodge modificado (THM), ácido fenilborónico (APB) y ácido etilendiaminotetraacético / ácido mercaptoacético (EDTA/SMA) para Enterobacterias, y para los aislamientos de bacilos Gram negativos no fermentadores se realizó EDTA/SMA. Para la prueba de APB y THM, se utilizaron las cepas control de *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705 (control positivo) y *K. pneumoniae* ATCC BAA 1706 (control negativo), y para la prueba de EDTA/SMA se utilizó la cepa control de *K. pneumoniae* ATCC BAA 2146 (control positivo).

Caracterización fenotípica y perfiles de resistencia

En el año 2012 se reportó el primer hallazgo en Colombia de 6 aislamientos de *K. pneumoniae* productores de metalo-β-lactamasa tipo NDM, a partir de muestras de sangre, en una unidad de cuidado intensivo (UCI) neonatal de un hospital de Bogotá. A

finales del mismo año Santander reportó 2 casos de *P.rettgerii* proveniente de muestras de orina. En el año 2013 se reportaron 17 aislamientos productores de metalo-β-lactamasa tipo NDM y de enero a septiembre de 2014 se han detectado 31 aislamientos con NDM.

De los 17 aislamientos productores de metalo-β-lactamasa tipo NDM reportados en el año 2013, 7 fueron notificados por el departamento de Santander (*P. rettgerii*), 4 en Bogotá (*P. rettgerii*), 2 en Antioquia (*A. baumannii*), 2 en Cundinamarca (*P. aeruginosa* y *P. rettgerii*), 1 en Valle del Cauca (*A. baumannii*) y 1 en Norte de Santander (*K. pneumoniae*). Adicionalmente al sistema de vigilancia se notificaron 2 casos de aislamientos productores de NDM del departamento del Huila que no fueron enviados al Grupo de Microbiología del INS para su respectiva confirmación.

De los 31 aislamientos productores de NDM notificados de enero a septiembre de 2014, 20 fueron reportados en Bogotá, de los cuales 18 fueron *P. rettgerii*, 1 *Morganella morgannii* y 1 *K. pneumoniae*, 5 en el departamento de Antioquia de los cuales 2 correspondieron a *E. coli*, 1 *A. haemolyticus*, 1 *Serratia fonticola* y 1 *K. pneumoniae*, 2 en Valle del Cauca que correspondieron a aislamientos de *K. pneumoniae*, 1 en Santander de *P. rettgerii*, 1 en Cundinamarca y 1 en Nariño que correspondieron a *K. pneumoniae* respectivamente.

La tabla No. 1 presenta la distribución de los casos por departamento, tipo de muestra, microorganismo con presencia de NDM y perfil de susceptibilidad con sus pruebas fenotípicas.

Tabla No. 1 Distribución y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos con presencia de metalo- β -lactamasa tipo NDM

Año	Departamento	Muestra	Microorganismo	Pruebas fenotípicas			Difusión en Disco (mm)						
				Test de Hodge	Ácido borónico	EDTA/SMA	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Ceftazidima	Cefotaxima	Cefepime	Aztreonam
2012	Bogotá	Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	17	17	12	6	11	19	30
		Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	17	17	12	6	9	17	29
		Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	17	17	12	6	10	18	30
		Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	16	16	14	6	10	18	30
		Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	16	16	13	6	11	19	30
		Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	16	16	13	6	11	20	29
	Santander	Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	17	13	6	17	25	30
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	17	15	16	21	25	35
2013	Santander	Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	15	20	15	6	20	25	32
		Secreción bronquial	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	10	12	11	6	15	22	36
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	13	18	14	8	17	23	37
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	17	19	21	6	17	27	39
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	16	19	21	6	16	23	39
		Secreción abdominal	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	16	21	23	13	23	26	39
		Drenaje	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	16	20	23	13	23	26	36
	Valle	Secreción abdominal	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NA	NA	POS	6	6	NA	6	NA	6	NA
	Norte de Santander	Orina	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	POS	POS DEB	POS	21	17	12	9	9	15	6
	Bogotá	Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	15	19	24	6	20	25	35
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	6	6	10	16	30
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	6	6	8	26	27
		Ulcera calcanea	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	6	6	8	20	30

Año	Departamento	Muestra	Microorganismo	Pruebas fenotípicas			Difusión en Disco (mm)						
				Test de Hodge	Ácido borónico	EDTA/SMA	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Ceftazidima	Cefotaxima	Cefepime	Aztreonam
2013	Cundinamarca	Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	12	12	6	11	27
		Orina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA	NA	POS	6	6	NA	6	NA	6	26
	Antioquia	Secreción escrotal	<i>Acinetobacter baumannii**</i>	NR	NA	POS	6	6	NA	21	NA	12	NA
		Orina	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NA	NA	POS	6	6	NA	6	NA	10	NA
2014	Valle	Orina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	17	15	14	6	6	12	11
		Hueso	<i>Klebsiella pneumoniae*</i>	POS	NEG	POS	16	13	13	6	6	15	14
	Antioquia	Líquido abdominal	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	NA	NA	POS	6	6	NA	6	NA	6	NA
		Hisopado rectal	<i>Escherichia coli</i>	NEG	NEG	POS	19	19	18	6	13	20	29
		Orina	<i>Serratia fonticola</i>	NEG	NEG	POS	15	16	20	6	8	15	32
		Tejido	<i>Escherichia coli</i>	NEG	NEG	POS	16	14	12	6	6	12	29
		Orina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	20	18	12	6	10	16	12
	Bogotá	Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	9	6	13	6	11	20	32
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	6	6	6	6	25
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	11	6	17	6	12	17	31
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	6	6	6	16	22	34
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	16	14	18	6	18	23	30
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	11	13	17	6	13	21	19
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	6	19	6	15	22	32
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	14	19	6	18	23	32
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	13	6	16	6	12	21	31
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	13	17	6	14	20	29
		Secreción abdominal	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	16	18	6	13	22	25
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	17	6	6	20	32
		Sangre-catéter	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	18	16	14	6	10	18	28
Secreción herida	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	10	6	17	6	13	21	31		

Año	Departamento	Muestra	Microorganismo	Pruebas fenotípicas			Difusión en Disco (mm)						
				Test de Hodge	Ácido borónico	EDTA/SMA	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Ceftazidima	Cefotaxima	Cefepime	Aztreonam
2014	Bogotá	Secreción	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	12	6	6	6	11	21	32
		Absceso glúteo	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	62	6	6	12	28
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	6	6	12	21	34
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	11	6	6	6	8	21	34
		Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	6	6	6	6	6	19	33
		Orina	<i>Morganella morganii</i>	NEG	NEG	POS	11	16	18	6	12	20	22
	Santander	Orina	<i>Providencia rettgeri</i>	NEG	NEG	POS	15	6	14	6	13	20	36
	Cundinamarca	Orina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	15	15	11	6	9	19	29
	Nariño	Secreción pie	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	POS	NEG	POS	11	9	6	6	6	9	6
	Norte de Santander	Secreción	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NEG	NEG	POS	16	16	11	6	9	18	30

Fuente: Sistema de Vigilancia de Resistencia Bacteriana- Laboratorio de Microbiología

POS: positiva, NEG: negativo, POS DEB: positivo débil. NA: No aplica. *Aislamientos coproductores de NDM y KPC. **Aislamiento coproductor de NDM y OXA 23

Todos los aislamientos procesados fueron negativos para THM y prueba de APB y positivos para EDTA/SMA a excepción de tres aislamientos provenientes de Nariño, Norte de Santander y Valle del Cauca los cuales fueron positivos para EDTA/SMA y TMH, en los cuales se detectó la presencia simultánea de dos carbapenemasas (NDM y KPC) y en un aislamiento de Antioquia en el que se detectó NDM y OXA23 simultáneamente.

Caracterización genotípica

Los aislamientos positivos fenotípicamente para MBL, fueron confirmados genotípicamente por PCR convencional usando iniciadores específicos para *bla*NDM (11), también se evaluaron genes para las carbapenemasas *bla*VIM, *bla*KPC, *bla*GES (12) *bla*IMP, adicionalmente en *Acinetobacter* spp., se evalúan las carbapenemasas *bla*OXA-23, *bla*OXA-24, *bla*OXA-51 y *bla*OXA-58 (13).

Recomendaciones

El panorama de la circulación de este mecanismo de resistencia en nuestro país y los hallazgos de co-producción en algunos aislamientos, hace que el INS refuerce las recomendaciones realizadas en el Informe Quincenal Epidemiológico Nacional del año 2013 (13), donde se resalta la importancia de realizar una vigilancia activa por el laboratorio en la detección de los mecanismos de resistencia e implementación de las pruebas complementarias de tamizaje, que permitirán establecer medidas de prevención y control oportunas para evitar la diseminación de estos patógenos en el ámbito hospitalario.

Frente a este mecanismo de resistencia es necesario fortalecer las medidas de prevención y control en el medio hospitalario en los pacientes colonizados y con infección por este patógeno productor de NDM, con el fin de contener su diseminación a otros pacientes. Dentro de las medidas a tomar se encuentran: higiene de manos, medidas de aislamiento (estándar y contacto), limpieza y desinfección, educación al personal y búsqueda activa de casos, así mismo se debe asegurar el cumplimiento de las medidas de prevención y control en el traslado de los pacientes y otras medidas mencionadas en el protocolo de vigilancia de infecciones asociadas a dispositivos en UCI (15).

Bibliografía

1. Bushnell G, Mitrani-gold F and Mundy LM. Emergence of New Delhi metallo- β -lactamase type 1-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae: global case detection and bacterial surveillance). International Journal of Infectious Diseases. 2013;17:e325–e333.
2. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>
3. Center of Disease Control and Prevention CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
4. Nordmann P., et al. Clin Microbiol Infect. 2014. accepted for publication doi:10.1111/1469-0691.12719)
5. Nordmann P, L Dortet and L Poirel. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm. Trends MolMed. 2012;18:263-72
6. Dortet L., Poirel L., Nordmann P. 2014. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. Biomed Res Int. doi: 10.1155/2014/249856
7. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. J Med Microbiol 2013;62:499–513.
8. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. Genetic features of blaNDM-1-positive Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5403–7)
9. Timothy R Walsh, Janis Weeks, David M Livermore and Mark A Toleman. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis 2011;11:355–62.
10. Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Carbapenemasas tipo New Delhi Metalobetalactamasas (NDM). Marzo 7 de 2014. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=2447)
11. Bonnin RA. Naas T. Poirel L. Nordmann P. 2012. Phenotypic, biochemical, and molecular techniques for detection of metallo- β -lactamase NDM in *Acinetobacterbaumannii*. J ClinMicrobiol. 50:1419-1421. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.06276-1>).
12. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. 2012. Rapid detection of carbapenemase gene by multiplex real-time PCR. J Antimicrob Chemother. 67(4): 906 – 909)
13. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, Amyes SG, Livermore DM. 2006. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacterspp.*, Int J Antimicrob Agents. 27(4):351-3).

14. Ovalle MV, Duarte C, Saavedra SY, Villalobos AP, Gonzalez MN y colaboradores. Circulación de carbapenemasas tipo New Delhi metalobetalactamasa (NDM). Colombia 2011 a 2013. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. 2013; 18 (11): 121-32.
15. Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Protocolo de vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a dispositivos en unidades de cuidado intensivo. 2013. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/protocolos.aspx>