

Alerta Epidemiológica



Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe

22 de octubre de 2021

Ante el cambio de la distribución geográfica de las carbapenemasas y 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) enfatiza 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 antimicrobianos.

Antecedentes

Durante la pandemia de COVID-19 se ha documentado la emergencia de microorganismos extremadamente resistentes y un aumento de la incidencia de resistencia a carbapenémicos,¹ posiblemente relacionados con el incremento del uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes con COVID-19.²⁻⁷ Al mismo tiempo, se ha observado un aumento en la tasa de infecciones asociadas a dispositivos en las unidades de cuidados intensivos, principalmente por catéter vascular central y ventilación mecánica.⁸

Aun antes de la pandemia por COVID-19 se reconocía que la emergencia de patógenos gram-negativos resistentes a los antibióticos carbapenémicos⁹ debido a la presencia de carbapenemasas constituía un problema en salud pública. Actualmente, enzimas de las familias *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), *Oxacillinase* (OXA), *New Delhi Metallo-beta-lactamase* (NDM), *Verona Integron-Encoded Metallo-beta-lactamase* (VIM) e *Imipenemase* (IMP) son las que se detectan con mayor frecuencia a nivel mundial. Algunas de estas carbapenemasas emergieron en especies bacterianas que facilitaron su rápida diseminación, incremento de incidencia,¹⁰ o

¿Qué son los Enterobacteriales?

Constituye un Orden de bacterias gram-negativas conformado por siete Familias, siendo las más relevantes a nivel clínico las familias *Enterobacteriaceae* (que incluye géneros bacterianos como *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, entre muchos otros), *Yersiniaceae* (p. e., *Yersinia* y *Serratia*), y *Morganellaceae* (p. e., *Morganella*, *Proteus*, y *Providencia*).

Los Enterobacteriales están comúnmente relacionados con enfermedades humanas, aunque muchos de sus miembros también forman parte de la flora intestinal normal.

Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe. 22 de octubre 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021

provocaron brotes hospitalarios de gran magnitud.¹¹ Sin embargo, la distribución geográfica es heterogénea, ciertos países y regiones se vieron más afectados por algunas de ellas sin la detección de otras.¹² También se han descrito de forma más esporádica aislamientos de Enterobacteriales coproductores de dos o más tipos de carbapenemasas.^{13,14} Otro aspecto para considerar es el aumento de las interacciones entre humanos y animales de compañía, teniendo en cuenta los casos documentados de diseminación de patógenos productores de carbapenemasas entre estos animales y su potencial transmisión animal-humano.¹⁵

Resumen de la situación en Latinoamérica y el Caribe

La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos ([ReLAVRA](#)) monitorea la resistencia a los carbapenémicos en bacilos gram-negativos desde hace más de 15 años. Desde el año 2006 al 2010, la resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* era un hallazgo esporádico en algunos países. Desde el año 2010 hasta el 2019, los países notificaron un incremento lento pero sostenido de la resistencia, con una amplia heterogeneidad en su magnitud, alcanzando prevalencias por encima del 60% en algunos países. Estas prevalencias elevadas han de ser interpretadas con precaución, ya que podría haber cierto sesgo en la selección de las cepas para vigilancia.

En un par de revisiones bibliográficas de la epidemiología de estas enzimas en Latinoamérica y el Caribe publicadas en 2017 y 2021,¹⁶⁻¹⁷ se describió la diseminación amplia en Enterobacteriales principalmente de carbapenemasas del tipo KPC en toda la Región, llegando a ser endémica en algunos países. También se describió la presencia de otras carbapenemasas como NDM, y en menor medida IMP y VIM.

Desde el inicio de la pandemia, las autoridades nacionales de varios países de la Región en base a los resultados de los laboratorios nacionales de referencia miembros de ReLAVRA, han emitido alertas sobre la emergencia de **Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC)** no descritas previamente, o sobre el aumento del número de aislamientos que expresan dos o más de estas enzimas. Algunas de ellas se citan a continuación:

- **Argentina** describe en su alerta que, en el periodo de mayo a noviembre de 2020, la coproducción de KPC y NDM fue identificada como la combinación de carbapenemasas más prevalente (16%) entre las enterobacterias resistentes a carbapenémicos recibidas en el laboratorio nacional de referencia. Dicha combinación no había sido documentada con anterioridad en el país.¹⁸
- En **Uruguay** se observó un aumento de aislamientos productores de KPC y NDM de 1 % en el periodo 2017-2019 a 3.3 % entre enero 2020 y mayo 2021.¹⁹
- En **Ecuador** se alertó sobre los primeros aislamientos coproductores de KPC y NDM (*K. pneumoniae*), y de KPC y OXA-48 (*Escherichia coli*) a principios de 2021.²⁰

- En **Guatemala** se alertó sobre la detección de los primeros aislamientos pertenecientes al complejo *Enterobacter cloacae* productores de KPC y NDM en julio de 2021.²¹
- En **Paraguay** se reportaron, en julio de 2021, los primeros aislamientos coproductores de las carbapenemasas KPC y NDM en dos aislamientos de *K. pneumoniae*.²²

También se reportó la emergencia de carbapenemasas que anteriormente no habían sido detectadas a nivel nacional: se identificaron los primeros aislamientos de Enterobacteriales productores de NDM en **Belice**,²³ y de carbapenemasas del tipo OXA-48 en **Chile**²⁴ y **Guatemala**.²⁵

Debido a la naturaleza plasmídica de los genes codificantes de estas enzimas y al fenotipo multirresistente de estas enterobacterias clínicas, el riesgo de diseminación de estos mecanismos de resistencia es muy elevado. Estas emergencias se ven enmarcadas en un aumento importante de la resistencia a los carbapenémicos en Enterobacteriales, que, sumadas a la coexistencia de mecanismos de resistencia a polimixinas, limita el tratamiento antimicrobiano de estos patógenos. La diseminación de carbapenemasas dobles también se está observando a nivel regional en bacterias no fermentadoras como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.

Recomendaciones

Ante estos hallazgos, la OPS/OMS recomienda a los Estados Miembros que implementen y fortalezcan la vigilancia e investigación epidemiológica para detectar y caracterizar mecanismos de resistencia a los carbapenémicos con el fin de tomar medidas oportunas para la prevención de la transmisión en los establecimientos de salud, e implementación efectiva de programas para optimizar el uso de antimicrobianos.^{26,27}

Se recomienda que todos los sectores involucrados (humano, animal, ambiental), trabajen de manera coordinada y efectiva a fin de mitigar la situación actual.

Vigilancia e investigación epidemiológica

El hallazgo de aislamientos productores de carbapenemasas no antes descritas o de carbapenemasas dobles/múltiples debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico debido a la capacidad de generar brotes, que han de ser detectados y contenidos de manera oportuna. Con este fin, se sugiere:

- Incrementar la participación de los laboratorios clínicos en los sistemas de vigilancia para la detección oportuna de bacterias productoras de (dobles/múltiples) carbapenemasas con el fin de orientar precozmente las medidas de control.
- Aplicar, a nivel de los laboratorios de referencia nacionales, el protocolo regional para la detección de carbapenemasas.¹⁸

- Notificar de manera inmediata a los comités de control de infecciones en los establecimientos de salud, así como a las autoridades competentes de salud pública a nivel nacional, y si corresponde, a nivel internacional por la vía de los Centros Nacionales de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional, la detección de microorganismos con estos tipos de mecanismos de resistencia.
- Diseminar la información obtenida y realizar recomendaciones para alertar a los trabajadores de salud y tomadores de decisiones, en todos los niveles.

Detección de los laboratorios

Se recomienda fortalecer en los laboratorios de microbiología la capacidad para:

- 1) Detección de microorganismos productores de dos o más carbapenemasas. Las pruebas fenotípicas convencionales pueden no detectar la presencia de dos o más carbapenemasas, subestimando la presencia de alguna o ambas.
 - Por lo tanto, los laboratorios de microbiología clínica deben contar con las herramientas necesarias para la detección fenotípica de productores de dos o más carbapenemasas haciendo uso de los algoritmos diseñados por el laboratorio de referencia regional adaptados a los recursos y la epidemiología nacional, o haciendo uso de flujogramas que incluyan más de una estrategia de detección, combinando diferentes metodologías a aplicar en aquellos aislamientos sospechosos de producir este tipo de enzimas.
- 2) Caracterización de los tipos de carbapenemasas.
 - Puede utilizarse inmunocromatografías o métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleando sistemas comerciales o técnicas desarrolladas *in-house*.
 - El laboratorio de microbiología clínica debería tener la capacidad para identificar el tipo de carbapenemasa siguiendo protocolos de trabajo definidos, además de tener la capacidad de identificar tratamientos antibióticos alternativos.

En caso de sospecha de carbapenemasas inusuales o de más de una enzima, se recomienda enviar la cepa al laboratorio nacional o regional de referencia, para su confirmación y tipificación molecular.

Prevención y control de infecciones

La aparición de bacterias que albergan estos genes muestra la capacidad de estos microorganismos para evolucionar rápidamente, adquirir plásmidos portadores de múltiples genes de resistencia, persistir en el entorno hospitalario y propagarse con éxito. Por lo tanto, se indican estrictas medidas administrativas y técnicas de prevención y control de las infecciones en el medio hospitalario para los pacientes colonizados o infectados por patógenos portadores de carbapenemasas.

Como se indica en el manual de la OMS de 2019 para prevenir y controlar la propagación de organismos resistentes a los carbapenémicos,^{28,29} es fundamental establecer estrategias multimodales que incluyan, al menos:

- higiene de las manos;
 - vigilancia de las infecciones y de las colonizaciones (en particular de las EPC);
 - precauciones de contacto;
 - aislamiento de los pacientes (en habitación individual o cohorte); y
 - limpieza ambiental.
- La realización de cultivos de vigilancia (muestras tomadas por hisopados rectales o perianales) para detectar colonización de EPC, han de estar guiados por la epidemiología local y la evaluación del riesgo. Las poblaciones que deben considerarse para dicha vigilancia de pacientes colonizados incluyen:
 - pacientes con colonización/infección previa por EPC;
 - contactos de pacientes colonizados o infectados por la EPC;
 - pacientes con antecedentes de hospitalización reciente en instituciones endémicas de EPC.
 - Estos cultivos de vigilancia tienen el propósito de prevenir la propagación/diseminación de las EPC, por lo que se requiere implementar preventivamente medidas de precaución por contacto hasta tener el resultado de los cultivos.

Tratamiento antimicrobiano

Debido a la complejidad del tratamiento, a la fecha no existe consenso internacional sobre la combinación ni dosificación óptima para el tratamiento de microorganismos productores de dos o más carbapenemasas. Por ello, los especialistas en enfermedades infecciosas deben prescribir de acuerdo con el contexto local. Por lo tanto, resulta imprescindible conocer los patrones de resistencia locales para que las medidas sean dirigidas y apropiadas y poder de esta manera orientar y optimizar el tratamiento antibiótico de los pacientes.

Se recomienda reforzar el uso adecuado de los antimicrobianos a través de la implementación de programas de optimización de su uso (PROAs) para preservar su actividad.

Referencias

1. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, Bonnin RA, Vasse M, Lesprit P, SARS-CoV-2 Hospital Foch study group. 2020. Carbapenemase-producing Enterobacteriales outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control*. 48(12):1533-36.
2. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G,

- Cooke G, Holmes A. 2020. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 71(9):2459–68.
3. Founou RC, Blocker AJ, Noubom M, Tsayem C, Choukem SP, Dongen MV, Founou LL. 2021. The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. *Future Sci OA.* 7(8):FSO736.
 4. Ghosh S, Bornman C, Zafer mm. 2021. Antimicrobial resistance threats in the emerging COVID-19 pandemic: where do we stand? *J Infect Public Health.* 14(5):555-60.
 5. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, Oлару ID, Gallandat K, Leclerc QJ, Fuller M, Willcocks SJ, Hasan R, van Kleef E, Chandler CI. 2021. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife.* 10:e64139.
 6. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. COVID-19 and antibiotic resistance. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>
 7. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, Cerpa M, Joseph GA, Maki G, Zervos MJ, Dely P, Boncy J, Sati H, Del Rio A, Ramon-Pardo P. 2021. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 104:250-4.
 8. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, Smith B, Edwards JR, Dudeck MA. 2021. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 3:1-14.
 9. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. 2021. Escalating antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae: focus on carbapenemases. *Expert Opin Pharmacother.* 22(11):1455-73.
 10. Logan LK, Weinstein RA. 2017. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 215(suppl_1):S28-S36.
 11. French CE, Coope C, Conway L, Higgins JP, McCulloch J, Okoli G, Patel BC, Oliver I. 2017. Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect.* 95(1):3-45.
 12. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF. 2018. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clin Infect Dis.* 66(8):1290-7.
 13. Lalaoui R, Djukovic A, Bakour S, Hadjadj L, Sanz J, Salavert M, López-Hontangas JL, Sanz MA, Ubeda C, Rolain J-M. 2019. Genomic characterization of *Citrobacter freundii* strains coproducing OXA-48 and VIM-1 carbapenemase enzymes isolated in leukemic patient in Spain. *Antimicrob Resist Infect Control.* 8:167.
 14. Tang Y, Zhou Y, Meng C, Huang Y, Jiang X. 2020. Co-occurrence of a novel VIM-1 and FosA3-encoding multidrug-resistant plasmid and a KPC-2-encoding pKP048-like plasmid in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11. *Infect Genet Evol.* 85:104479.
 15. Sellera FP, Da Silva LCBA, Lincopan N. 2021. Rapid spread of critical priority carbapenemase-producing pathogens in companion animals: a One Health challenge

- for a post-pandemic world. *J Antimicrob Chemother.* 76(9):2225-9.
16. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. 2017. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 15(3):277-97.
 17. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, Vega S, Nuñez D, Cuellar L, Bavestrello L, Castañeda-Méndez PF, Villalobos-Vindas JM, Villegas MV. 2021. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 19(2):197-213.
 18. Servicio Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán. Alerta Epidemiológica. Emergencia de Enterobacteriales doble productores de carbapenemasas. Boletín informativo No. 4. Abril de 2021. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/04/alerta-epidemiologica-enterobacteriales-doble-productores-de-carbapenemasas/>
 19. Comunicado: Enterobacterias doble productoras de carbapenemasas en Uruguay. Unidad de Bacteriología del Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP), agosto 2021.
 20. Coproducción de carbapenemasas en aislamientos de Enterobacteriales 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
 21. 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.ins.gob.gt/media/attachments/2021/09/14/circular-no.-27-alerta-cabapenemasa-oxa-1.pdf>
 22. 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.mspps.gov.py/portal/23539/alerta-por-resistencia-antimicrobiana-a-todos-los-laboratorios-del-pais.html>
 23. Alerta Belice Información recibida vía comunicación personal Central Medical Laboratory (CML)
 24. Alerta Chile Información recibida vía comunicación personal Instituto de Salud Pública (ISP)
 25. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Departamento de Epidemiología. Alerta epidemiológica por primer hallazgo de carbapenemasas de tipo OXA-48 en Guatemala. 8 de diciembre de 2020. Disponible en: <http://portal.ins.gob.gt/media/attachments/2021/09/14/circular-17-2020-alerta-carbapenemasas-oxa-48.pdf>
 26. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Ramón Pardo P, Daikos G, Hsueh P-R, Mehtar S, Petrikos G, Casellas JM, Daciuk L, Paciel D, Novelli A, Saginur R, Pryluka D, Medina J, Savio E. 2013. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. *J Chemother.* 25(3):129-40

27. Facility Guidance for Control of Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae (CRE): November 2015 Update. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion. CDC 2015. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/79104>
28. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550178>.
29. Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.6). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019-6>.