



Alerta epidemiológica:

Diseminación de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* en Latinoamérica

(28 de junio de 2010)

Ante el incremento de carbapenemasas en enterobacterias detectado en varios países de la Región, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) subraya la importancia de la detección de este mecanismo de resistencia, que incrementa de manera importante la morbilidad y mortalidad de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*.

Recientemente, el INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina, publicó una alerta nacional sobre la diseminación de carbapenemasas en Argentina. Este Laboratorio es responsable del programa de garantía de calidad externo de la Red Latinoamericana de Vigilancia de las Resistencias a los Antimicrobianos, coordinada por la OPS. En esta alerta, el laboratorio informó sobre un incremento del 800% de aislamientos de enterobacterias con carbapenemasas en el primer cuatrimestre de 2010, respecto al mismo periodo del año anterior de cepas enviadas para confirmación al Instituto "Dr. Carlos Malbrán".

Se estima que la *Klebsiella pneumoniae* es el agente etiológico del 20 - 30% de las neumonías nosocomiales de la Región, y se encuentra entre las tres primeros patógenos aislados en bacteriemias intrahospitalarias por gram negativos¹. La *Klebsiella* tiene resistencia natural a la ampicilina, por la presencia de un gen cromosómico que codifica una β lactamasa específica. Las cepas de *K. pneumoniae* nosocomial son resistentes a otros antibióticos por adquisición de plásmidos multiresistentes (β lactamasas de espectro extendido, que ocasionan mayor fracaso terapéutico y mortalidad). En este caso las opciones terapéuticas son los carbapenemes.

¿Qué son las carbapenemasas?¹

Son unas enzimas bacterianas que inactivan los carbapenemes, ocasionando una resistencia a todo este grupo de antimicrobianos.

Las consecuencias para el tratamiento empírico de las infecciones causadas por estas bacterias son relevantes, quedando prácticamente sin arsenal terapéutico para las infecciones causadas por los patógenos productores de carbapenemasas.

La diseminación de carbapenemasas del tipo KPC o MBL (metalobelactamasas) se produce por plásmidos, por lo que el control está basado en el aislamiento de pacientes con presencia de estas bacterias y mecanismo.

Uno de los principales problemas del laboratorio de microbiología es la detección de las carbapenemasas, ya que los métodos estándar pueden

reportar como “*sensible a carbapenem*” cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas. Las implicaciones clínicas son relevantes, porque en los pacientes infectado por estas cepas productoras de carbapenemasas, se observan fallos clínicos y microbiológicos frecuentesⁱ. La letalidad por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas oscila entre el 47 y el 68%, según diversos estudios^{iii, iv v}.

1. Situación de la Klebsiella spp en la Región

La Red Latinoamericana de Vigilancia de las Resistencias a los Antimicrobianos (RELAVRA), incluye la vigilancia hospitalaria del microorganismo *Klebsiella*, y solicita a los países pruebas de sensibilidad frente a un número de antibióticos^{vi}.

Respecto a la tendencia de las resistencias, los datos procedentes de los informes anuales de la Red ^{vi}, para el periodo 2000-2007, muestran un nivel en torno al 40% de resistencias a cefotaxima (Gráfico 1), mientras que la resistencia frente a imipenem se mantiene en niveles muy bajos. Para mayor detalle, en el Gráfico 2 se representa la media de las resistencias al imipenem, por debajo del 1% en el periodo del estudio.

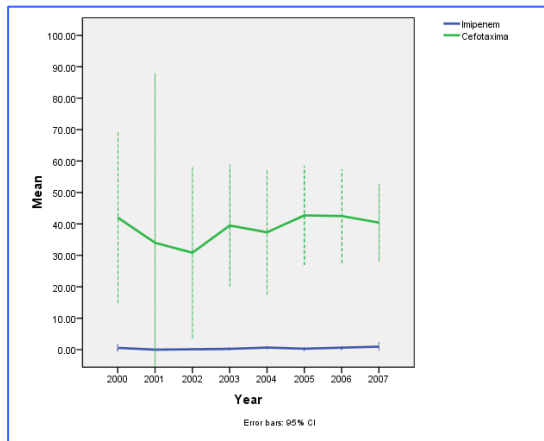


Gráfico 1. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a cefotaxima e imipenem, 2000-2007.

Fuente: Red Latinoamericana de Vigilancia a las Resistencias Antimicrobianas.

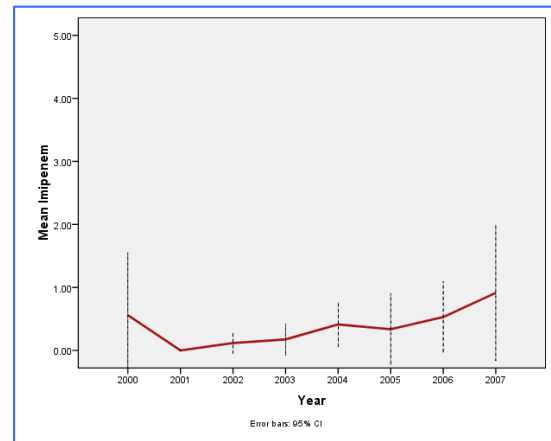


Gráfico 2. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a imipenem, 2000-2007.

Fuente: Red Latinoamericana de Vigilancia a las Resistencias Antimicrobianas.

2. Retos para la vigilancia: detección en el laboratorio.

La primera línea de contención de estos patógenos multiresistentes son los laboratorios, con la adecuada detección de este mecanismo,

investigación de la prevalencia, e información a las autoridades, tanto de control de infecciones hospitalarias como a las autoridades de salud a nivel nacional a fin de alertar a otros centros hospitalarios.

La detección de carbapenemasas en el laboratorio ha sido un reto ya que actualmente la prueba recomendada por las normas utilizadas en RELAVRA, siguiendo el *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI), es la prueba modificada de Hodge que requiere de experiencia en la técnica para poder detectarlas adecuadamente. Pasterán y colaboradores^{vii} han descrito un método sensible y con alta especificidad para la detección de las carbapenemasas de tipo KPC, el cual se realiza por medio de la utilización del disco de ácido fenil-borónico que actúa sobre las serin-carbapenemasas del tipo A.

Existen métodos moleculares para la caracterización completa de las carbapenemasas, pero lo más importante en estos momentos es instar a todos los laboratorios nacionales de referencia a priorizar la búsqueda de este mecanismo a través de la red de vigilancia centinela en cada país, a fin de conocer la situación de cada uno de ellos y establecer las pautas de control y prevención.

3. Recomendaciones

a) Medidas de vigilancia e investigación epidemiológica:

1. Incrementar La participación de los laboratorios en los sistemas de vigilancia para la detección oportuna de brotes, con el fin de orientar precozmente las medidas de control. En caso de sospecha de carbapenemasas, enviar la cepa al laboratorio nacional de referencia, para confirmación.
2. A nivel nacional, los laboratorios de referencia han de establecer un protocolo para detección de carbapenemasas y referencia de cepas en caso de sospecha. NOTA: Se recomienda que los laboratorios centinelas, principalmente ante patógenos hospitalarios gramnegativos, han de seguir un algoritmo para detección de estos mecanismos de resistencia, y derivar la primera cepa detectada en una institución para confirmación por el laboratorio de referencia nacional.
3. La primera cepa con sospecha de o confirmada como productora de carbapenemasas identificada a nivel país sea enviada para confirmación al Laboratorio INEI ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina.
4. En todos los niveles, diseminar la información y recomendaciones para alertar a los trabajadores de salud y tomadores de decisiones.

b) Tratamiento antimicrobiano:

La limitada experiencia clínica indica que las combinaciones de antibióticos dan mejor resultado que la monoterapia, pero la falta de evidencias imposibilita la recomendación de una pauta específica de tratamiento.

c) Medidas de control de las infecciones:

Tipo de precaución:

- Precaución de contacto.

Duración de las precauciones:

- Hasta la curación de la enfermedad.

Recomendaciones:

- Lavado de manos con agua y jabón o alcohol glicerinado.
- Uso de guantes y batas para contacto próximo con el paciente y para contacto con secreciones.
- Aislamiento en habitación individual o cohorte.
- Separación entre camas de más de 1 metro.
- Limpieza del ambiente con cloro (lavandina) dilución (1:10).

Referencias

ⁱ Lizaso D, Aguilera K, Correa M et al. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gram negativos. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (5): 368-373.

ⁱⁱ Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R and Larone DH. Clinical outcomes of patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 June; 64(2): 233-235.

ⁱⁱⁱ Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: A new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165:1430.

^{iv} Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, Painter RE, Suber DF, Shanqu D, Silver LL, Inglis K, Kornblum J, Livermore DM. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4793-9.

^v Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E et al. An Outbreak of Infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *CID* 2010;50 (1 February).

vi Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual Regional de los países participantes en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2008. Washington DC. Accesibles en http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=300&Itemid=392

vii Pasteran F. et al. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology.*, 47(6):1631-9; 2009.