



PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGIA

INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

BOLETIN INFORMATIVO Nro. 3 Junio - 2013

Alerta epidemiológico: EMERGENCIA DE CARBAPENEMASA TIPO NDM* en Argentina

**Nueva Delhi metalo-beta-lactamasa*

El Servicio Antimicrobianos del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" (Laboratorio Nacional de Referencia, LNR) ha confirmado el primer hallazgo de colonización por enterobacteria productora de una metalo-beta-lactamasa del tipo NDM en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NDM, como otras metalo-beta-lactamasas, confiere resistencia a todos los antibióticos beta-láctamicos, excepto aztreonam. Por ello, los microorganismos productores de NDM son considerados multi-resistentes, dejando muy pocas opciones terapéuticas para tratar a pacientes infectados con estas bacterias. Además, los gérmenes productores de NDM son capaces de lograr una profusa diseminación tanto a nivel nosocomial como así también en el ambiente extra-hospitalario. A diferencia de KPC,

donde la dominación por un único tipo clonal es lo más frecuentemente reportado (cepa hiper-epidémica), los países que han documentado la presencia de NDM sobrellevan simultáneamente diseminación vertical (expansión clonal) como así también horizontal (transferencia a otras especies de bacilos gram negativos).

1. Origen de la cepa en Argentina:

El aislamiento fue remitido al LNR para su caracterización a principios del mes en curso por un Hospital de Agudos del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y fue confirmado como *Providencia rettgeri* (tecnología MALDI-TOF). La cepa fue oportunamente recuperada de un paciente de mediana edad, con hospitalización prolongada y sin antecedentes de viajes recientes. La cepa fue aislada de la punta de un catéter periférico, sin presencia del mismo germen en los hemocultivos acompañantes (colonización).

2. Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos:

Las pruebas de sensibilidad en el LNR mostraron resistencia a todos los beta lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, combinaciones con inhibidores, carbapenemes y monobactames), quinolonas (ac. nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina), cotrimoxazol, rifampicina, fosfomicina, sumado a la resistencia natural característica de este género bacteriano a cefoxitina, colistina, tetraciclina, minociclina, tigeciclina, nitrofuranos y cloranfenicol.

El aislado sólo presentó sensibilidad a gentamicina y ampicacina (fenotipo de extrema resistencia).

3. Detección de la presencia de carbapenemasa (tipo NDM)

Para mas información consulte el ANEXO 2:
ALGORITMO PARA LA BÚSQUEDA DE CARBAPENEMASAS EN ENTEROBACTERIAS

a) Tamizaje fenotípico:

Los Laboratorios de Argentina y de Latinoamérica, cuentan con las herramientas para la detección fenotípica de carbapenemasas mediante el empleo de los algoritmos diseñados por el LNR. Estos algoritmos han sido oportunamente preparados para detectar carbapenemasas del tipo NDM.

Todas las metodologías fueron capaces de detectar esta cepa productora de NDM como “sospechosa de carbapenemasa” con las señales de alarma de cada una de las técnicas propuestas en el algoritmo (Tabla 1), a pesar de algunas diferencias observadas en los valores absolutos de las CIMs a los carbapenemes (Tabla 2).

Tabla 1	Difusión ^a	Micro dilución ^b	Etest / MICE ^b	Phoenix ^b	Vitek 2C ^b
Señal de sospecha carbapenemasa según algoritmo	Imipenem <=22	Imipenem >= 2.0	Imipenem >= 1.0	Ertapenem >= 1.0	Imipenem >= 2.0 + meropenem >=1.0
<i>Providencia rettgeri</i> NDM+ (Argentina)	SI	SI	SI	SI	SI

Se detallan los valores de CIM y zonas de inhibición a carbapenemes obtenidos por cada uno de los métodos ensayados en el LNR :

Tabla 2	Difusión ^a	Micro dilución ^b	E-test ^b	MICE ^b	Automatizados	
					Phoenix ^b	Vitek 2 ^b
Imipenem	15	16	>32	>32	>8	>=16
Meropenem	15	8	8	ND ^c	8	>=16
Ertapenem	19	2	4	ND ^c	>1	ND ^c

^a zona de inhibición en mm; ^b CIM en mg/L; ^c no disponible

b) Confirmación fenotípica:

La presencia de la carbapenemasa se confirmó mediante pruebas fenotípicas basadas en el uso de inhibidores, según se indica en el algoritmo. La cepa presentó inhibición por quelantes de Zn²⁺, indicativo de MBL, tal como se detalla:

- Sinergia positiva (efecto huevo) entre discos de carbapenemes y EDTA/SMA (Laboratorios Britania)
- Incremento significativo (>= 5mm) con el disco de meropenem+dipicolínico respecto del meropenem solo (KPC+MBL Confirm ID, Rosco, Medica-Tec).
- Incremento significativo (>= 5mm) con el disco de meropenem+EDTA (producidos en el LNR) respecto del meropenem solo.
- Incremento significativo de las zonas de inhibición de carbapenemes en medio de cultivo suplementado con EDTA (0.4 mM concentración final)
- Adicionalmente, el aislado no presentó sinergia entre carbapenemes y ácido borónico.

El método de Hodge, en concordancia a lo previamente reportado¹, arrojó resultados ambiguos, con patrones muy débilmente positivos que podrían ser interpretados como negativos según el criterio del observador. Por ello, desaconsejamos el uso del método de Hodge como única metodología para la definición fenotípica de una enterobacteria sospechosa de producir metalo-beta-lactamasa.

La resistencia a aztreonam en cepas productoras de metalo-beta-lactamasa merece la profundización de los estudios fenotípicos para confirmar la co-existencia de BLEE o eventualmente otro/s mecanismo/s. La cepa presentó sinergia entre discos de amoxicilina/clavulánico y aztreonam en el antibiograma primario y pruebas positivas para BLEE en medio de cultivo suplementado con EDTA (0.4 mM), confirmando a este mecanismo como el responsable del fenotipo de resistencia a aztreonam.

c) Confirmación molecular:

La cepa fue caracterizada a nivel molecular mediante PCR como productora de carbapenemasa tipo NDM. Además, se detectó la co-existencia de BLEE tipo PER-2.

CONSIDERACIONES FINALES

El hallazgo de cepas productoras de NDM, al igual que otras carbapenemasas, debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico. Por ello, se requiere del máximo esfuerzo de todos los integrantes de los equipos de salud, en especial del Comité de Control de Infecciones, para la RÁPIDA DETECCIÓN y CONTENCIÓN del mecanismo.

La experiencia clínica indica que las combinaciones de antibióticos se asocian significativamente con mayor sobrevida en infecciones severas². Sin embargo, a la fecha, no existe consenso internacional sobre la combinación óptima para este tipo de mecanismos. Por la complejidad del tratamiento, éste ha de ser prescrito por especialistas en enfermedades infecciosas.

Las cepas sospechadas de producir MBL deben ser confirmadas por métodos moleculares (método de referencia) tal como lo indica el algoritmo para la detección de carbapenemasas (Anexo 2). Para tal fin, las cepas pueden ser enviadas al Servicio Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G. Malbrán”, para su inmediata confirmación fenotípica y molecular.

Descargue la planilla de derivación en
<http://antimicrobianos.com.ar/2013/03/reglas-de-derivacion-2013/>

Servicio ANTIMICROBIANOS
INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”
fpasteran@anlis.gov.ar
acorso@anlis.gov.ar
www.antimicrobianos.com.ar

ANEXO 1. Estado de situación epidemiológica de NDM en América

En las Américas, los primeros microorganismos con mecanismos de resistencia NDM fueron detectados durante el 2010 en Estados Unidos y Canadá^{3,4}. En marzo de 2012, se reportan los primeros hallazgos de NDM en Latino América en la **Ciudad de Guatemala** en dos aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, recuperadas de sendos pacientes hospitalizados, adulto y pediátrico⁵. En junio de 2012, **Uruguay** informó sobre tres pacientes hospitalizados colonizados por *Providencia rettgeri* portadora de carbapenemasa del tipo NDM. En agosto de 2012, se reportó un brote de *Klebsiella pneumoniae* en seis pacientes pediátricos hospitalizados en Bogotá, **Colombia**⁶. En noviembre de 2012, **Paraguay** notificó sobre el hallazgo de carbapenemasas del tipo NDM en aislamientos de *Acinetobacter pittii* en dos pacientes pediátricos hospitalizados en la Ciudad de San Lorenzo⁷. En mayo de 2013, **Brasil** notificó la existencia de 5 casos de Enterobacterias (especies bacterianas aún no indicadas) productoras de NDM en la Ciudad de Porto Alegre, estado de Rio Grande del Sur⁸.

ANEXO 2.

ALGORITMO PARA LA BÚSQUEDA DE CARBAPENEMASAS. Mayo, 2013



* Para Salmonella utilizar IMP <=24 mm y para la tribu Proteae utilizar IMP <=22 + MERO <=27 mm. ** Deberá presentar perfil de BLEE compatible con cefotaximasa

Bibliografía:

1. Girlich D. y cols. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 50:477-9; 2012.
2. Tzouvelekis L. y cols. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. 25:682-707; 2012.
3. Centers for Disease Control and Prevention 2010. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase—United States. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 59:750; 2010
4. Mulvey M. y cols. New Delhi metallo-β-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. Emerg Infect Dis. 17:103-6; 2011.
5. Pasteran F. y cols. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. J Antimicrob Chemother. 67:1795-7; 2012.
6. Escobar Pérez J. y cols. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. Antimicrob Agents Chemother. 57:1957-60; 2013.
7. Pasteran F y cols. Emergence of genetically unrelated NDM-1-producing *Acinetobacter pittii* strains in Paraguay: first report in the Americas (P 2156). 53° ICAAC 2013 .
8. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Servicos+de+Saude/Assunto+de+Interesse/Informes+e+Alertas/Anvisa+esclarece+sobre+casos+de+enterobacterias+NDM-1+em+Porto+Alegre>