

Identificación de bacterias resistentes a antibióticos carbapenémicos en hospitales de El Salvador

Identification of bacteria resistant to carbapenem antibiotics in El Salvador hospitals

Villatoro, Esmeralda; Cardoza, Roberto; de Fuentes, Zandra; Hernández Ávila, Carlos E.

Esmeralda Villatoro

reesviven1@yahoo.com

Laboratorio Nacional de Referencia, El Salvador

Roberto Cardoza

Laboratorio Nacional de Referencia, El Salvador

Zandra de Fuentes

Instituto Nacional de Salud, El Salvador

Carlos E. Hernández Ávila

Instituto Nacional de Salud, El Salvador

Alerta

Ministerio de Salud, El Salvador

ISSN-e: 2617-5274

Periodicidad: Semestral

vol. 1, núm. 2, 2018

ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 16 Noviembre 2018

Aprobación: 07 Diciembre 2018

Publicación: 19 Diciembre 2018

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4191909001/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v1i2.7135>

Citación recomendada: Villatoro E, Cardoza R, de Fuentes Z, Hernández C. Identificación de bacterias resistentes a antibióticos carbapenémicos en hospitales de El Salvador. *Alerta*. 2018;1(2):8-15. DOI: 10.5377/alerta.v1i2.7135

Resumen: Objetivo. Identificar los tipos de bacterias que presentan mecanismos de resistencia a los antibióticos carbapenémicos. **Metodología.** Se recolectó en una base electrónica diseñada para tal fin la información de los años 2014-2016 sobre mecanismos de resistencia a los carbapenémicos, obtenida de las boletas de los protocolos de identificación aplicados en el Laboratorio Nacional de Referencia. Boletas procedentes de la red de establecimientos para confirmación. Se realizaron tablas de frecuencias en el programa Epi Info versión 7; cada una de las muestras fue georreferenciada para su procesamiento y presentación en el programa Quantum GIS 2.18. **Resultados.** En 26 hospitales de El Salvador se han encontrado bacterias productoras de carbapenemasas, independiente de su complejidad o nivel de atención. La Región de Salud Metropolitana concentra el 45% (438) de las bacterias productoras de carbapenemasas. El agente identificado con más frecuencia fue el *Acinetobacter baumannii* con un 85% (807), seguido de *Klebsiella pneumoniae* con un 10% (97). Las secreciones representaron un 77% (731) de los sitios de aislamiento, seguida por los líquidos corporales estériles con un 19% (184). El mecanismo encontrado con mayor frecuencia fue carbapenemasa tipo oxacilinas en un 63% (247), seguido de la metalo – betalactamasas en un 36% (140). **Conclusiones.** En el país, las bacterias productoras de carbapenemasas están presentes con predominio en los centros hospitalarios de la Región Metropolitana. Las especies bacterianas identificadas fueron: *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, que han permanecido constantes durante el periodo de estudio y representan en un riesgo para la atención sanitaria.

Palabras clave: entero bacterias, resistencia bacteriana, carbapenemasas, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Abstract: Objective. Identify the types of bacteria that have mechanisms of resistance to carbapenem antibiotics. **Methodology.** The information of the years 2014-2016 on mechanisms of resistance to carbapenems, obtained from the identification protocols applied in the National Reference Laboratory, was collected in an electronic database designed for this purpose. Tickets from the network of establishments for confirmation. Frequency tables were made in the Epi Info

version 7 program, each of the samples was georeferenced for processing and presentation in the Quantum GIS 2.18 program.

Results. In 26 hospitals in El Salvador, bacteria that produce carbapenemase have been found, regardless of their complexity or level of care. The Metropolitan Health Region concentrates 45% (438) of the carbapenemase-producing bacteria. The agent identified most frequently was *Acinetobacter baumannii* with 85% (807), followed by *Klebsiella pneumoniae* with 10% (97). Secretions accounted for 77% (731) of the isolation sites, followed by sterile body fluids with 19% (184). The mechanism found most frequently was carbapenemase oxacillinase type in 63% (247), followed by metallo-beta-lactamases in 36% (140).

Conclusions. In the country, the carbapenemase producing bacteria are present predominantly in the hospitals of the Metropolitan Region. The bacterial species identified were *A. baumannii* and *K. pneumoniae*, which have remained constant during the study period and represent a risk for health care.

Keywords: enterobacteria, bacterial resistance, carbapenemases, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

INTRODUCCIÓN

El problema de la resistencia a los antimicrobianos es global, complejo e incluye un gran número de especies bacterianas de importancia clínica. Su abordaje debe ser integral debido a los múltiples factores involucrados. El consumo masivo de antibióticos en los últimos 60 años ha creado un ambiente favorable a la selección de bacterias que resisten a los antimicrobianos¹. La hospitalización presenta un riesgo de contraer una infección asociada a atención sanitaria (IAAS) del 5 a 10 % y la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) incrementa este riesgo en 20 a 40 %. Respecto al uso de antimicrobianos, entre el 25 al 40 % de los pacientes hospitalizados los reciben, aumentando este porcentaje hasta un 80 % en los pacientes ingresados en las áreas críticas^{2,3}. En la última década numerosas publicaciones hacen notar que los hospitales a nivel mundial están enfrentando problemas, debido a la aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, en especial los resistentes a los carbapenem^{3,4,5}.

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos se realiza en El Salvador desde el año 2000. En el 2013 se identificaron las primeras bacterias productoras de carbapenemasas tipo oxacilinasas. En el 2014 se detectaron carbapenemasas del tipo Metallo β -lactamasas, *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasas (KPC); la detección de estos mecanismos de resistencia por técnicas de laboratorio y el establecimiento de redes internacionales en la vigilancia de la resistencia bacteriana se ha fortalecido con el apoyo de agencias de cooperación técnica^{6,7,8}.

Hasta la fecha no se ha realizado un análisis de las bacterias productoras de carbapenemasas a nivel nacional; los aislamientos y confirmaciones son utilizadas para la toma de decisiones terapéuticas en la atención de los pacientes. El presente estudio tuvo como objetivo mostrar las bacterias que están presentando este mecanismo de resistencia y su distribución en los hospitales de El Salvador. Lo anterior para proponer una línea de base para el seguimiento de la problemática en el país, además de futuras investigaciones.

METODOLOGÍA

El estudio fue de tipo descriptivo de corte transversal a partir del análisis de base de datos del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR), que contiene los resultados de aislamientos bacterianos sometidos a confirmación de multirresistencia de 2014 a 2016. Las muestras fueron enviadas por hospitales del país y procesadas de acuerdo con algoritmos estandarizados y actualizados (2013-2016) del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G. Malbrán” de Argentina, para la detección fenotípica de los mecanismos de resistencia bacteriana.

RESULTADOS

De 2014 a 2016 el LNR recibió 1652 aislamientos de bacterias Gram negativas para confirmación de multirresistencia (MR). Esto se confirmó en el 87,5 % (1446) de las muestras. De la totalidad de las bacterias multirresistentes el 66 % (954) se clasificó como productoras de carbapenemasas; en el 34 % (492) restante se detectaron mecanismos de resistencia tales como: Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), Adenosín monofosfato cíclico (Amp C), impermeabilidad de la pared bacteriana, bombas de flujo o mecanismos de resistencia combinados. En 954 (66 %) muestras fueron clasificadas como productoras de carbapenemasas; en 392 (41 %) se logró identificar el tipo de carbapenemasas.

Los casos de bacterias productoras de carbapenemasas según región de salud se detallan en la Tabla 1, observándose una mayor concentración de aislamientos en la Región de Salud Metropolitana, con un 42 % (438) distribuidos entre 13 hospitales. Le siguen en frecuencia la Región de Salud Occidental con un 22 % (209) de los casos y la Región de Salud Oriental con 20 % (192).

En cuanto a las bacterias productoras de carbapenemasas según el año de aislamiento (Gráfico 1), el *Acinetobacter baumannii* presentó una tendencia al descenso durante 2016 y para el mismo año un incremento de *Klebsiella pneumoniae*.

El 19 % (184) de las bacterias productoras de carbapenemasas se aislaron de líquidos corporales estériles (sangre, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, orina y lavado bronquial); el 77 % (731) se aislaron de secreciones, mientras que en el 4 % (39) se encontraron otros tipos de muestras. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue el *Acinetobacter baumannii* en un 85 % (807), seguido de *Klebsiella pneumoniae* en un 10 % (97). (Tabla 2).

El aislamiento de bacterias productoras de carbapenemasas está presente en 10 de los 14 departamentos del país, con una mayor concentración en los hospitales del área metropolitana y centros hospitalarios de referencia, ubicados en los departamentos de San Miguel y Santa Ana (Figura 1).

Las bacterias productoras de carbapenemasas están extendidas en todas las regiones de salud, siendo la más frecuente *Acinetobacter baumannii*, con una representación de un 85 % (807), *Klebsiella pneumoniae* 10 % (97), *Pseudomonas aeruginosa* 4 % (37) y *Escherichia coli* 1 % (7). Otros son *Pseudomonas putida*, *Providencia stuartii* y *Enterobacter cloacae*, que aportan un 1 % (6) a los aislamientos a nivel nacional. El tipo de mecanismo de resistencia bacteriana con mayor presencia en las muestras estudiadas fue: carbapenemasas de tipo oxacilinasas.

De los 392 aislamientos de bacterias productoras de carbapenemasas tipificadas, *Klebsiella pneumoniae* presentó 58,5 % de las Metallo- β -lactamasas totales; *Acinetobacter baumannii*, el 99,6 % de las oxacilinasas totales y *Klebsiella pneumoniae*, el 100 % de las carbapenemasas de tipo KPC.

Como parte del proceso de control de calidad que realiza el LNR con el apoyo de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), las cepas se confirmaron por métodos moleculares en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G. Malbrán” de Buenos Aires, Argentina, obteniendo una concordancia entre laboratorios del 97,8 %. Se identificó la presencia del gen *pilV*, un indicador del clon hiper-epidémico ST258 y mecanismos de resistencia múltiples en las cepas enviadas.

DISCUSIÓN

En la red de hospitales, independientemente de su capacidad resolutive, se confirmó la presencia de bacterias productoras de carbapenemasas. Esto se convierte en un factor de riesgo para el apareamiento de infecciones asociadas a la atención sanitaria. La región metropolitana de salud concentró muestras de 13 centros hospitalarios, que representan el 46 % de las bacterias productoras de carbapenemasas, que puede verse debido a la concentración de hospitales de referencia en el departamento de San Salvador.

El *Acinetobacter baumannii* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en todo el país, con una representación del 85 %, que concuerda con la literatura que lo identifica como un organismo de amplia propagación⁹. Le sigue *Klebsiella pneumoniae*, bacteria asociada a incremento en la mortalidad hospitalaria¹⁰.

El principal mecanismo de tipo carbapenemasa identificado fue oxacilinas, seguido de metalo β -lactamasas. También se observaron mecanismos combinados de resistencia. Esta característica disminuye las opciones terapéuticas hospitalarias.

El aislamiento de bacterias productoras de carbapenemasas se encontró en un 77 % en secreciones, lo que indica la contaminación que se da en el servicio de atención. Será importante en estudios posteriores dar seguimiento a los pacientes para observar su evolución y contención de cada microorganismo¹¹.

La concordancia entre laboratorios (nacional e internacional) fue del 97,8 %, lo que indica una reproducibilidad y confiabilidad diagnóstica en los resultados emanados en el LNR de El Salvador.

En las cepas de *Klebsiella pneumoniae* en las que se identificó carbapenemasas tipo KPC, el Instituto Malbrán detectó la presencia del gen *PilV*, que es un fuerte indicador asociado al clon hiper-epidémico ST258. Comparativamente es el gen más frecuentemente identificado en los estudios internacionales. Este se disemina a través de amplias áreas geográficas debido a la expansión clonal dominante de la cepa ST258, mediada por plásmidos en el transposón Tn44014^{12,13}.

Es importante resaltar que las cepas multirresistentes a las cuales se les identificó carbapenemasas, en su mayoría, fueron resistentes no solo a los antibióticos betalactámicos sino también a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, nitrofuranos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas. Por consiguiente, se evidencia la coexistencia de otros mecanismos de resistencia en las mencionadas bacterias. El aumento de la diversidad de fenotipos de resistencia antimicrobiana observada en estos microorganismos está disminuyendo la utilidad de los antibióticos en los servicios de salud.

En el LNR se confirmó carbapenemasas como mecanismo de resistencia bacteriana en 41 % de las muestras recibidas de los niveles locales, priorizando la confirmación de mecanismos de resistencia en hospitales nuevos. Lo anterior limita el cálculo de su prevalencia debido a los métodos utilizados en la vigilancia de la resistencia bacteriana.

El presente estudio se convierte en el primer análisis acumulado de bacterias Gram negativas que expresan carbapenemasas confirmadas por el LNR y que abona a la evidencia de este tipo de mecanismos de resistencia presentes en el Sistema Nacional de Salud.

CONCLUSIONES

En hospitales de la región metropolitana, principalmente, se han identificado enterobacterias productoras de carbapenemasas. En hospitales de menor capacidad resolutive se encuentran descritos aislamientos de bacterias productoras de carbapenemasas. El *Acinetobacter baumannii* es la enterobacteria productora de carbapenemasas con mayor número de aislamientos en los hospitales de El Salvador. La *Klebsiella pneumoniae* es el microorganismo que presentó la totalidad de carbapenemasas de tipo KPC y es el microorganismo que reflejó mayor predominio de Metallo- β -Lactamasas. Del total de las enterobacterias productoras de

carbapenemasas, en el 41 % de ellas se logró clasificar el tipo de carbapenemasa expresado. esta asociación en la literatura.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Laboratorio Nacional de Referencia, de la sección de Bacteriología Clínica del Laboratorio en Vigilancia en Salud; Licda. María José Luna Boza; Lic. Óscar Grande, por el apoyo en procesamiento de datos; a la Dra. Neydi Madrid, Dr. José Eduardo Oliva Marín, Dra. Rhina Quijada, Lic. Edgar Quinteros, Lic. Roberto Mejía, Dr. Julio Armero, Dr. Ernesto Benjamín Pleités, todos ellos del Instituto Nacional de Salud, por la lectura y observaciones al manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan no tener conflicto de intereses; los fondos utilizados para la investigación fueron del Ministerio de Salud de El Salvador.

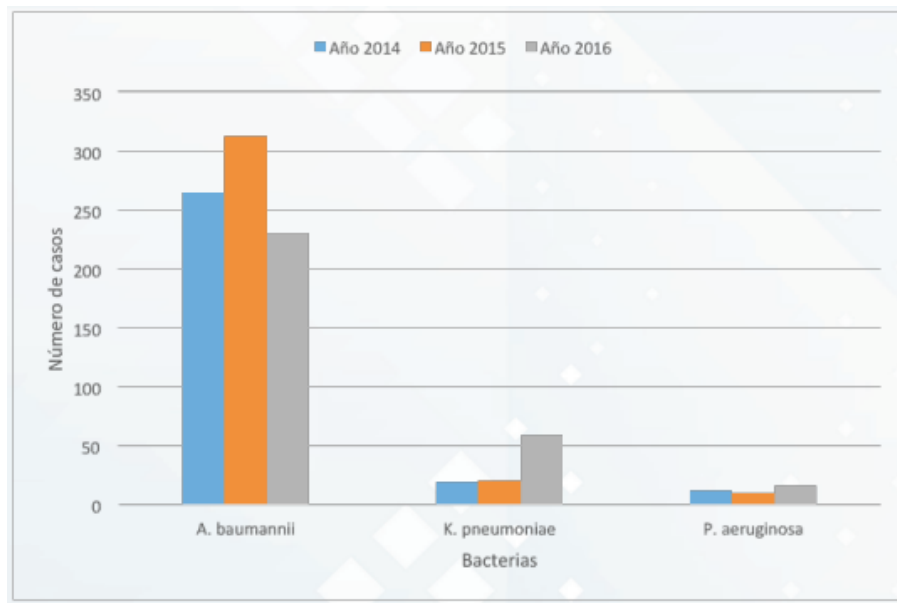


GRÁFICO 1

Bacterias productoras de carbapenemasas según año, 2014-2016

Elaboración propia a partir de los registros sección de Bacteriología/LNR, 2014-2016, El Salvador

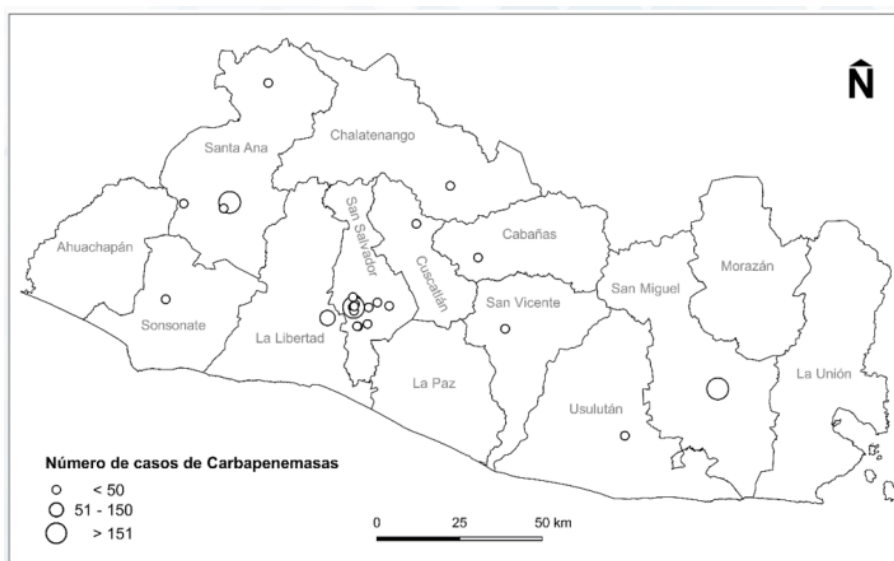


FIGURA 1
 Distribución geográfica de bacterias productoras de carbapenemasas según establecimiento, periodo 2014-2016
 Elaboración propia a partir de los registros sección de Bacteriología/LNR, 2014-2016, El Salvador

TABLA 1
 Distribución de bacterias productoras de carbapenemasas según región de salud, 2014-2016

Región de salud	Hospitales	Casos	Porcentaje
Metropolitana	13	438	45.91%
Occidental	6	209	21.91%
Oriental	2	192	20.13%
Central	2	101	10.59%
Paracentral	3	14	1.47%
Total	26	954	100.00%

Elaboración propia a partir de los registros sección de Bacteriología/LNR, 2014-2016, El Salvador

TABLA 2
Distribución de bacterias según sitio de toma de muestra, 2014-2016

SECRECIONES	731	77%
<i>A. baumannii</i>	656	69%
<i>K. pneumoniae</i>	46	5%
<i>P. aeruginosa</i>	22	2%
<i>E. coli</i>	4	0%
<i>P. putida</i>	1	0%
<i>E. cloacae</i>	1	0%
<i>P. stuartii</i>	1	0%
LÍQUIDOS ESTÉRILES	184	19%
<i>A. baumannii</i>	125	13%
<i>K. pneumoniae</i>	38	4%
<i>P. aeruginosa</i>	15	2%
<i>P. putida</i>	3	0%
<i>E. coli</i>	3	0%
CATÉTERES	33	3%
<i>A. baumannii</i>	21	2%
<i>K. pneumoniae</i>	12	1%
OTROS	6	1%
<i>A. baumannii</i>	5	1%
<i>K. pneumoniae</i>	1	0%
Total	954	100%

Elaboración propia a partir de los registros sección de Bacteriología/LNR, 2014-2016, El Salvador

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda A, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. Salud Pública México. junio de 2005;47(3):219-26.
2. Briceño Indira SM. Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Los Andes. MEDICRIT 2006. 3(2):30-42.
3. Dieckhaus KD, Cooper BW. Infection control concepts in critical care. Crit Care Clin. enero de 1998;14(1):55-70.
4. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, *et al.* Risk Factors for an Outbreak of Multi-Drug-Resistant Acinetobacter Nosocomial Pneumonia Among Intubated Patients. CHEST. 1 de mayo de 1999;115(5):1378-82.
5. Jacoby GA, Archer GL. New Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. N Engl J Med. 28 de febrero de 1991;324(9):601-12.

6. Corso A, Guerriero L, Pasterán F, Ceriana P, Callejo R, Prieto M, *et al.* Capacidad de los laboratorios nacionales de referencia en Latinoamérica para detectar mecanismos de resistencia emergentes. PAHO/WHO Institutional Repos [Internet]. 2011 [citado 3 de octubre de 2017]; Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/9409>
7. García C P. Resistencia bacteriana en Chile. *Rev Chil Infectol.* 2003;20:11-23.
8. M100S27 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
9. Gootz TD, Marra A. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 de junio de 2008;6(3):309-25.
10. Hauck C, Cober E, Richter SS, Pérez F, Salata RA, Kalayjian RC, *et al.* Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect.* 1 de junio de 2016;22(6):513-9.
11. Giuffrè M, Bonura C, Geraci DM, Saporito L, Catalano R, Di Noto S, *et al.* Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *J Hosp Infect.* noviembre de 2013;85(3):233-6.
12. Gutiérrez C, Labarca J, Román JC, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak A, *et al.* Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol.* febrero de 2013;30(1):103-6.
13. Bi W, Liu H, Dunstan RA, Li B, Torres VVL, Cao J, *et al.* Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Causing Nosocomial Bloodstream Infections in China: Molecular Investigation of Antibiotic Resistance Determinants, Informing Therapy, and Clinical Outcomes. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 14 de noviembre de 2017];8.