

## Primer hallazgo en Costa Rica de *Enterobacterial* portador de doble carbapenemasa: un análisis desde el Laboratorio Clínico del Hospital México y su impacto para Latinoamérica

Ariel Miranda Padilla<sup>1</sup>, Ileana Gómez Murillo<sup>1</sup>, Bayron González Solórzano<sup>1</sup>, Yósselin Morales Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.

Correspondencia: amiranda@ccss.sa.cr

Recibido: 24/4/2024. Aceptado para publicación: 19/6/2024

### Resumen

La resistencia a antimicrobianos es una problemática mundial de salud pública. Se extiende desde muchos años atrás y actualmente amenaza con provocar daños económicos devastadores, afectar la calidad de vida y ocasionar un gran número de pérdidas de vidas humanas en el futuro próximo. Esta situación se agravó indirecta y aceleradamente en el contexto de emergencia mundial por la pandemia de COVID-19, debido a un uso indiscriminado de antibióticos para el tratamiento contra las infecciones en estos pacientes. Por esta razón, es cada vez más común identificar microorganismos multidrogoresistentes, entre los cuales destacan los pertenecientes al orden de *Enterobacterales*. Este reporte de caso expone el primer aislamiento en Costa Rica de un microorganismo del complejo *Enterobacter cloacae* coproductor de una dupla de carbapenemasas tipo metalobetalactamasas NDM+IMP, identificada mediante una prueba inmunoenzimática, en un paciente con larga estancia en la Unidad de Terapia

Intensiva debido a infección por COVID-19. Dicha combinación de carbapenemasas se caracteriza por ser

diferente a las detectadas en la región latinoamericana y el Caribe. Este hallazgo supone una nueva era en el desempeño de los laboratorios microbiológicos clínicos en la prevención y control de infecciones, así como en la vigilancia e

investigación epidemiológica. Además, establece la necesidad de incorporar herramientas para la detección y caracterización de estos mecanismos de resistencia por múltiples enzimas.

Palabras clave

Carbapenemasa, *Enterobacterial*, EPC, MDR, alerta epidemiológica

### Abstract

Antimicrobial resistance is a global public health problem. It has been going on for many years and currently threatens to cause devastating economic damage, affect the quality of life, and cause many losses of human life soon. This situation worsened indirectly and rapidly in the context of the global emergency due to the COVID-19 pandemic, due to the indiscriminate use of antibiotics for the treatment of infections in these patients. For this reason, it is increasingly common to identify multidrug-resistant microorganisms, among which those belonging to the order *Enterobacterales* stand out. This case report exposes the first isolation in Costa Rica of a microorganism of the *Enterobacter cloacae* complex, co-producer of a pair of NDM+IMP, metallobetalactamase-type carbapenemases, identified by an immunoenzymatic test in a patient with a long stay in the Intensive Care Unit due to COVID-19 infection. This combination of carbapenemases is characterized by being different from those detected in the Latin American region and the Caribbean. This finding represents a new era in the performance of clinical microbiological laboratories in infection prevention and control, as well as in epidemiological surveillance and research. Furthermore, it establishes the need to incorporate tools for the detection and

characterization of these resistance mechanisms by multiple enzymes.

### Keywords

Carbapenemase, *Enterobacterial*, EPC, MDR, epidemiological warning

### Generalidades

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) constituye una pandemia caracterizada por una lenta evolución, pero en constante desarrollo, cuyos orígenes preceden a la ocasionada por el virus SARS-CoV-2 y persistirá incluso después de finalizada esta. No obstante, se debe reconocer que el uso inapropiado e indiscriminado de los antimicrobianos de amplio espectro durante las profilaxis contra las coinfecciones en pacientes hospitalizados por COVID-19, en definitiva, aceleró la aparición de microorganismos multidrogoresistentes (MDR) (7, 9, 11). De hecho, previo a la aparición de este virus en 2019, ya las predicciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indicaban que, de seguir en aumento, las infecciones causadas por bacterias MDR desplazarían al cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte en el mundo (14). Asimismo, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ya habían definido a *Candida auris*, *Clostridioides difficile*, *Neisseria gonorrhoeae* drogo resistente y la resistencia a carbapenémicos en el género *Acinetobacter* y el orden *Enterobacterales* como las amenazas de urgencia en salud pública que requerían de intervención agresiva inmediata (3).

A su vez, este documento alerta sobre la fácil diseminación de los elementos genéticos móviles acarreados por estos ERC que codifican para enzimas inactivadoras de los antibióticos de tipo carbapenémico (3). Esta inactivación ocurre debido a la capacidad de estas enzimas denominadas carbapenemasas de hidrolizar el anillo  $\beta$ -lactámico, siendo este el mecanismo más frecuente de resistencia a carbapenémicos entre los miembros del orden *Enterobacterales* en comparación con otros como la pérdida de porinas o la expresión de bombas de eflujo (10, 14). Para estos, se ha distinguido el término *Enterobacterales* productores de carbapenemasa (EPC), pues se refiere exclusivamente a aquellas cepas en que se demuestre la producción de estas

enzimas por algún método diagnóstico fenotípico o genotípico (14). **Abordaje microbiológico de aislamientos portadores de carbapenemasas**

Al día 61 de internamiento del paciente, se recibió una muestra de orina cateterizada del paciente en el Laboratorio de Microbiología del Hospital México. Tras 24 horas de incubación a 37 °C, se observó el crecimiento de colonias fermentadoras de lactosa, brillantes y de aspecto mucoso en el agar MacConkey en una concentración superior a 50,000 UFC/mL. Este aislamiento se identificó como *Klebsiella pneumoniae* mediante el sistema automatizado VITEK® 2, utilizando la tarjeta de identificación VITEK GN®.

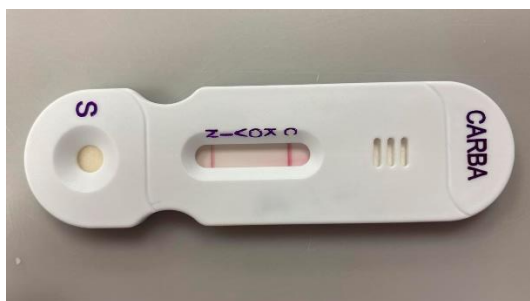
Para determinar el perfil de sensibilidad a antibióticos de este aislamiento de *K. pneumoniae*, se empleó la tarjeta N403® y los resultados se presentan en el **Cuadro 1**.

**Cuadro 1.** Resultados de concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenidos para un aislamiento de *K. pneumoniae* proveniente de una muestra de orina cateterizada. S: sensible; I: intermedio; R: resistente.

Antibiótico	CIM (µg/mL)	Interpretación
Amicacina	32	I
Ampicilina/Sulbactam	≥ 32	R
Aztreonam	≥ 64	R
Cefepima	≥ 32	R
Cefazolina	≥ 64	R
Ceftazidima	≥ 64	R
Ceftazidima/Avibactam	≥ 16	R
Ceftolozano/Tazobactam	≥ 32	R
Ceftriaxona	≥ 64	R
Ciprofloxacino	≥ 4	R
Ertapenem	> 32	R
Gentamicina	≥ 16	R

Imipenem	> 32	R
Meropenem	> 32	R
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	R
Tigeciclina	≥ 8	R

Debido a la resistencia a carbapenémicos obtenida, se realizó una prueba de inmunocromatografía de flujo lateral con Carba 5® (NG Biotech), que en este caso identificó la presencia de una carbapenemasa de tipo NDM (ver **Figura 1**).



**Figura 1.** Prueba de NG Carba 5® positiva por una carbapenemasa de tipo NDM a partir de un aislamiento de *K. pneumoniae*.

Una semana después, se recibió en el laboratorio una muestra de aspirado a través de tubo endotraqueal, que también resultó en un aislamiento de *K. pneumoniae* portador de una carbapenemasa de tipo NDM.

Posterior al tratamiento de este episodio infeccioso complejo, el paciente mostró mejoría en los marcadores inflamatorios, lo que permitió comenzar un proceso de deshabitación pulmonar. No obstante, en el día 156 de hospitalización, se observó un nuevo aumento en los marcadores inflamatorios, lo que llevó a tomar muestras de distintos sitios anatómicos en busca de una nueva infección.

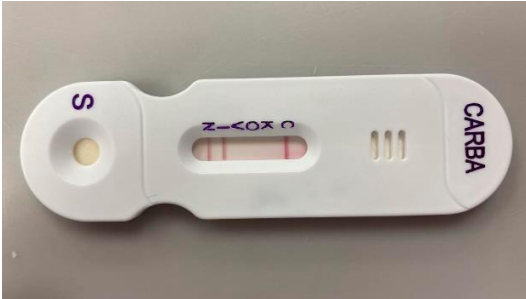
A partir de una muestra de orina obtenida de la sonda vesical permanente, se observó en Agar McConkey el crecimiento de colonias fermentadoras de lactosa, de aspecto brillante y mucoso y con bordes regulares, en una concentración aproximada de 10,000 UFC/mL. La tarjeta VITEK GN® identificó el aislamiento como *Enterobacter cloacae* complejo, y los

resultados de la prueba de susceptibilidad a antimicrobianos con la tarjeta N403® se detallan en el **Cuadro 2**.

**Cuadro 2.** Resultados de concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenidos para un aislamiento del complejo *E. cloacae* proveniente de una muestra de orina obtenida a través de sonda vesical permanente. S: sensible; I: intermedio; R: resistente.

Antibiótico	CIM (µg/mL)	Interpretación
Amicacina	32	I
Aztreonam	≥ 64	R
Cefepima	≥ 32	R
Ceftazidima/Avibactam	≥ 16	R
Ceftolozano/Tazobactam	≥ 32	R
Ciprofloxacino	≥ 4	R
Ertapenem	> 32	R
Gentamicina	≥ 16	R
Imipenem	> 32	R
Meropenem	> 32	R
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	R

Debido a la alta sospecha de una nueva infección y a las elevadas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para la mayoría de los antimicrobianos, entre ellos los carbapenémicos, se realizó nuevamente la prueba Carba 5® (NG Biotech), que en este caso resultó positiva para NDM e IMP al mismo tiempo, es decir, reveló la presencia de dos carbapenemasas distintas en el aislamiento del complejo *E. cloacae* (ver **Figura 2**).



**Figura 2.** Prueba de NG Carba 5® positiva por 2 carbapenemasas (NDM e IMP) a partir de un aislamiento del complejo *E. cloacae* proveniente de un cultivo de orina obtenido de sonda vesical permanente.

Para confirmar este hallazgo, el aislamiento fue derivado al CNRB-INCIENSA para su análisis mediante métodos de diagnóstico molecular. Utilizando PCR de punto final, el CNRB-INCIENSA encontró que el aislamiento del complejo *E. cloacae* obtenido de la muestra de orina de sonda vesical permanente del paciente, portaba las 2 carbapenemasas detectadas inicialmente por el Laboratorio de Microbiología del Hospital México, tanto la NDM como la IMP.

## Discusión

Según la OMS, el mayor riesgo de infección por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (ERC) radica en pacientes que requieren de dispositivos médicos o de esquemas de tratamiento antibióticos prolongados (3).

El paciente de este reporte de caso presenta una situación clínica que se alinea con el riesgo señalado por la OMS, pues durante su prolongada hospitalización, requirió cobertura antibiótica de amplio espectro en múltiples ocasiones, debido a la presencia de diversos focos infecciosos. Estas infecciones estuvieron frecuentemente asociadas a la presencia de dispositivos médicos invasivos, lo que es congruente también con el incremento global de infecciones relacionadas con tales dispositivos en pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos (7).

Por otra parte, este representa el primer reporte a nivel nacional de un *Enterobacterial* portador de dos carbapenemasas. Sin embargo, esta dupla es distinta de la mayoritariamente identificada en otros países latinoamericanos (KPC+NDM), sumándose al caso de Venezuela en su primer y único reporte de la combinación KPC+VIM (5).

Asimismo, cabe destacar que la combinación de dos carbapenemasas también de tipo metalobetalactamasas solo ha sido previamente reportada en el país en cepas de *Pseudomonas* productoras de VIM+IMP (1, 2).

Ante el alto riesgo epidemiológico que supone este hallazgo en nuestro país debido a la capacidad de generar brotes, se recomienda a los laboratorios de microbiología acompañar las pruebas fenotípicas convencionales, con herramientas que permitan la caracterización de los tipos de carbapenemasas con el objetivo principal de fortalecer la detección de microorganismos productores de dos o más de estas enzimas (7).

Además, se insta a los laboratorios clínicos a participar en los sistemas de vigilancia, aplicar los protocolos regionales de detección según corresponda, notificar de inmediato a las autoridades y comités competentes para el control de infecciones del establecimiento en salud respectivo y de mayor importancia, extender la información obtenida como lo pretende esta publicación. Principalmente, como un llamado a la rigurosidad en la aplicación de las técnicas de prevención y control de las infecciones, así como de la estrategia de vigilancia a través del cultivo para la búsqueda de colonización por EPC (7).

Este reporte destaca la relevancia de la conexión entre el contexto clínico del paciente y las preocupaciones de salud pública relacionadas con infecciones por ERC. Además, plantea la necesidad de abordar con cautela la resistencia a los antimicrobianos y la gestión de infecciones intrahospitalarias como aspectos fundamentales en la atención de pacientes críticos, en especial, aquellos que requieren tratamiento antibiótico prolongado y la utilización de dispositivos médicos invasivos.

La detección de un aislamiento identificado como parte del complejo *Enterobacter cloacae* portador de NDM+IMP en Costa Rica se suma a la extensa lista de países latinoamericanos que reportan la presencia de doble carbapenemasa en miembros de este orden bacteriano.

La combinación de dos carbapenemasas tipo metalobetalactamasa NDM+IMP descrita en Costa Rica difiere de la reportada con mayor frecuencia y de manera común por otros países latinoamericanos: KPC+NDM, una serincarbapenemasa y una metalobetalactamasa.

La caracterización de este y otros aislamientos bacterianos productores de más de una carbapenemasa en Latinoamérica y el Caribe se documentan o intensifican en cantidad en un contexto de pandemia por COVID-19, sugiriendo la posibilidad de tratarse de un efecto indirecto de su abordaje.

La identificación de microorganismos con carbapenemasas dobles o múltiples en la región y a nivel país presiona a los laboratorios clínicos microbiológicos a evolucionar en la adquisición de herramientas capaces para detectar y caracterizar estas combinaciones, además de participar activamente en los sistemas de vigilancia e investigación epidemiológica.

#### Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

#### Referencias bibliográficas

1. Caja Costarricense del Seguro Social. ASC-SAVE-1664-2021. *Alerta Epidemiológica por Enterobacterias portadoras de carbapenemasa tipo Metalobetalactamasa New Delhi (MBL-NDM+)*. San José: CCSS; 2021.
2. Centro Nacional de Referencia en Bacteriología, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. *Primer hallazgo de carbapenemasas tipo Metalobetalactamasas New Delhi (MBL-NDM) en Costa Rica*. Cartago: INCIENSA; 2014.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. Atlanta: Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
4. Champi R, Hurtado J, Sierra E. *Primer reporte de aislamiento de Klebsiella pneumoniae con doble carbapenemasa y resistencia a colistina en paciente con COVID-19, Lima-Perú*. Lima: Hospital Nacional Hipólito Unanue; 2021.
5. Martínez D, Caña L, Rodolfo H, García J, González D, Rodríguez L, De Donato M. Characteristics of dual carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from an outbreak in Venezuela: a retrospective study. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2020;44(1).
6. Ordóñez W, Blanco L. Primer aislamiento de una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-1 en el Hospital de San Carlos durante el 2011. *Revista Costarricense de Salud Pública*. 2017;26(1): 69-73.
7. 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*. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021.
8. Laboratorio Nacional de Referencia, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. *Alerta epidemiológica: Emergencia de Enterobacteriales doble productores de carbapenemasas*. Buenos Aires: Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología; 2021.
9. Pérez-Lazo, G., Soto-Febres, F., Morales-Moreno, A., Cabrera-Enriquez, J. A., Díaz-Agudo, J., Rojas-Tovar, R., & Illescas-Mucha, R. (2021). Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(2).
10. Requena D, Vásquez Y, Gil A, Cedeño J, Chabin M, Delgado E, et al. Detección fenotípica y genotípica de la producción de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC en enterobacterias aisladas en un laboratorio clínico en Maracay, Venezuela. *Revista chilena de infectología*. 2021;38(2): 197-203.
11. Soria CG. *Caracterización clínica, epidemiológica y factores de riesgo para la infección/colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasa*. Granada: Universidad de Granada; 2021.

12. Touchet NM, Brítez CM, Busignani S, Falcón M, López E, Laconich M, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*. 2021;19(2): 49-58.
13. Touchet NM, Busignani S, Dunjo P, Brítez M, Kawabata A, Silvagni M, et al. Primer reporte de *Enterobacterales* dobles productores de carbapenemasas en hospitales de Paraguay. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*. 2021;19(3): 35-43.
14. Villa J. *Análisis genómico de Enterobacterales productores de carbapenemasas de interés clínico en el Hospital Universitario 12 de octubre*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2020.
15. Villarreal O, González A, Zurita A. Primeros aislados de *Enterobacter cloacae* complex co-productores de KPC y NDM en un hospital de segundo nivel en la Ciudad de Panamá. *Revista Chilena de Infectología*. 2022;39(3): 361-363.