

## Simposio

ANTIBIÓTICOS 2018

# Resistencia antimicrobiana

Coralith García Apac<sup>1</sup>

Las bacterias a lo largo del tiempo han desarrollado mecanismos efectivos para evitar la acción de los antimicrobianos. Estas infecciones resistentes son más difíciles de tratar, generando mayores tasas de morbilidad y mortalidad, necesitando a su vez más recursos para controlarlas, lo que genera un aumento significativo en los costos de salud. Si bien este es un problema que afecta a todo el mundo, los países con menores recursos invierten menos en la prevención por lo que frecuentemente presentan mayores tasas de resistencia. Los hospitales son ambientes en los que la resistencia antimicrobiana se manifiesta al máximo, ya que en un área relativamente pequeña se encuentran agrupados un importante número de pacientes que reciben antimicrobianos, lo que lleva a una “presión” sobre las bacterias provocando la emergencia de mecanismos de resistencia y su transmisión en el ambiente hospitalario. Si bien en la comunidad, la frecuencia de infecciones resistentes es menor, debe considerarse que el número de pacientes es mucho mayor que en el hospital, lo que conlleva a que se maneje un importante número de infecciones resistentes en el ambiente comunitario.

A continuación, revisaremos la epidemiología local de algunas bacterias resistentes consideradas clave en la vigilancia de la resistencia antimicrobiana tanto en el ambiente hospitalario como en el comunitario.

### ***Staphylococcus aureus* y la resistencia a meticilina.**

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (conocido como MRSA por sus siglas en inglés) fueron inicialmente divididas en asociadas al hospital (MRSA-AH) y asociadas a la comunidad (MRSA-AC).

Las infecciones por MRSA-AH ocurren en personas con factores relacionados a los servicios de salud (cirugía previa, hospitalización, cateterismo endovenoso, usuario de diálisis, uso de antibióticos previos, entre otros) y se manifiestan principalmente como infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter, neumonía asociada al ventilador e infección de herida operatoria. MRSA ocurre por la adquisición del gen *mecA* que codifica una proteína ligadora de penicilinas “alterada” (PBP2a) que no permite la unión con los β-lactámicos. Este gen es transportado en un segmento de ADN llamado *cassette cromosomal* (SCC*mec*). El 50% de

bacteriemias por *S. aureus* fueron resistentes a meticilina en varios hospitales de Lima en el 2008-2009<sup>(1)</sup>. La diseminación de las cepas de MRSA suele ser clonal, lo que se mostró también en estos hospitales, ya que más del 70% de las cepas de MRSA pertenecían al grupo clonal ST-5 y eran portadoras del SCC*mec* I, que característicamente están presentes en los aislamientos de MRSA-AH; la mayoría de estos aislamientos comparten las características moleculares del clon chileno/cordobés que ha sido predominante en casi todos los países de Sudamérica<sup>(2,3)</sup>.

Las infecciones por MRSA-AC fueron descritas posteriormente (90's) en personas sin los factores antes mencionados. Estas infecciones principalmente comprometen la piel y partes blandas; en menos del 5% producen neumonía y bacteriemia. MRSA-AC inicialmente afectó E.E.U.U, Canadá y Europa<sup>(4)</sup> siendo el clon USA300 el más común en E.E.U.U. En Sudamérica, el primer brote epidémico fue descrito en dos prisiones en Uruguay en el 2009 y posteriormente se ha descrito en todos los países de la región<sup>(2,5)</sup>. En el Perú, reportamos tres casos de MRSA-AC importados y un caso autóctono de una paciente procedente de una comunidad alejada de la selva del Perú<sup>(6,7)</sup>. En un estudio más reciente (2011-2014) que incluyó a tres hospitales de Lima, también se determinó que casi todas las infecciones por MRSA estaban asociadas a los servicios de salud, aunque cabe aclarar que solo se incluyeron bacteriemias<sup>(8)</sup>. Con estas evidencias podemos decir que las infecciones por MRSA en Lima son principalmente asociadas a los servicios de salud. Sin embargo, en base a la opinión de especialistas locales, cada vez son menos anecdóticos los casos de infecciones por MRSA-AC por lo que debe vigilarse la emergencia de MRSA en las infecciones comunitarias de piel y partes blandas.

***Klebsiella/Escherichia coli* y la resistencia a β-lactámicos.** La resistencia de las enterobacterias a cefalosporinas ha ido incrementándose en los últimos 20 años. El principal mecanismo involucrado es la producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) que confiere resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación así como al aztreonam (monobactam). La tasa de producción de BLEEs por las enterobacterias en países de Latinoamérica es más alto que en otras regiones del mundo, y cuando se considera solo la región de Latinoamérica, el Perú

<sup>1</sup>Médica infectóloga tropicalista. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Médica del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH).

presenta enterobacterias con las tasas más altas de producción de BLEEs<sup>(9-11)</sup>. La producción de BLEEs en *Klebsiella* y *E. coli* causantes de bacteriemia en nueve hospitales de Lima durante el 2008-2009 fue de 75% y 77%, respectivamente<sup>(1)</sup>. Cuando se analizaron solo los casos de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* en recién nacidos se encontró una proporción similar. También se encontró que la mayoría de los aislamientos con fenotipo productor de BLEE, portaban múltiples genes de  $\beta$ -lactamasas<sup>(12)</sup>. En relación a las infecciones comunitarias, un estudio realizado en dos centros de salud del Cono Norte de Lima que evaluó la frecuencia de BLEEs en infecciones urinarias, encontró que la tercera parte de infecciones urinarias producidas por *E. coli* eran productoras de BLEEs<sup>(13)</sup>.

Asimismo, las enterobacterias productoras de BLEEs son generalmente co-resistentes a quinolonas y gentamicina<sup>(12)</sup>. Si bien las BLEEs son inhibidas *in vitro* por los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas como el ácido clavulánico, la combinación de un  $\beta$ -lactámico con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas no serían de elección para enfermedades serias, ya que la hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas y la pérdida de las porinas pueden provocar una reducción en la actividad de los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas y como consecuencia la falla terapéutica<sup>(14)</sup>. El tratamiento empírico de la cistitis debe incluir nitrofurantoína, ya que solo alrededor del 5% de las *E. coli* productoras o no de BLEEs son resistentes. Por otro lado, aún cuando las quinolonas siguen siendo los antibióticos más “populares” para el tratamiento de las infecciones urinarias<sup>(15)</sup>, debe desestimarse su uso ya que más del 50% de los aislamientos de orina son resistentes a fluoroquinolonas<sup>(13)</sup>. El tratamiento de elección para infecciones serias son los carbapenems, en particular ertapenem ya que no ejerce presión selectiva sobre *Pseudomonas*. Finalmente, los aislamientos productores de BLEEs suelen ser susceptibles a amikacina, por lo que éste puede reservarse para aquellos pacientes que no presentan contraindicaciones para el uso de aminoglucósidos.

Desde el año 1996 se describen las enterobacterias productoras de carbapenemasas del tipo KPC y desde el 2009 las del tipo NDM<sup>(16)</sup>. Estas carbapenemasas les confieren resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos incluyendo los carbapenems. En Latinoamérica, las del tipo KPC se describieron desde el 2006 en Colombia, Brasil y Argentina, y las del tipo NDM se describieron en Guatemala en el 2011 y en Colombia en el 2013<sup>(17)</sup>. Posteriormente se han descrito ambos tipos de carbapenemasas en otros países de la región. En el año 2013 se identificó la primera *Klebsiella* productora de carbapenemasas del tipo KPC en un hospital de Lima<sup>(18)</sup>. En el hospital Cayetano Heredia se ha encontrado este tipo de aislamientos resistentes a carbapenems desde el año 2015, con un incremento significativo en el número de aislamientos por año, habiendo sido descritos 59 casos durante el año 2017 (datos no publicados), por lo que amerita hacer estudios de vigilancia de este mecanismo de resistencia en los hospitales, así como la urgente implementación de medidas de control de infecciones que impidan la diseminación de estas bacterias en el ambiente hospitalario.

En conclusión, las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*) presentan tasas alarmantemente altas de producción de BLEEs dentro del ambiente hospitalario así como en la comunidad, lo que genera un aumento en el consumo de carbapenem para el tratamiento de infecciones tan frecuentes como las infecciones del tracto urinario, propiciando a su vez la emergencia de enterobacterias resistentes a estos antimicrobianos.

**Salmonella entérica variedad Typhi y no-Typhi y la resistencia a fluoroquinolonas.** La ciprofloxacina se convirtió desde los 90s en el tratamiento de elección de las infecciones por *Salmonella enterica* variedad Typhi (agente causal de la fiebre tifoidea) y de *Salmonella* no-Typhi (SNT) (principal causa de diarrea en niños y adultos y de enfermedad invasiva en infantes, malnutridos, ancianos e inmunosuprimidos). Posteriormente, varios estudios en Asia mostraron que las infecciones por *Salmonella* Typhi mostraban falla terapéutica a ciprofloxacina cuando aparentemente eran susceptibles *in vitro*, a este fenómeno se le llamó “susceptibilidad disminuida a la ciprofloxacina” y se definía cuando el nivel de MIC a ciprofloxacina era mayor a 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>(19)</sup>. Desde el 2012, sin embargo, se cambió el punto de corte de ciprofloxacina (solo para el género *Salmonella* no involucrando este cambio a las otras enterobacterias) de modo que estos aislamientos son considerados ahora como con susceptibilidad intermedia. Estos aislamientos son resistentes al ácido nalidíxico, por lo cual la resistencia a este último se ha utilizado tradicionalmente para predecir la falta de respuesta clínica a ciprofloxacina. La resistencia a ácido nalidíxico ha sido reportada cada vez con más frecuencia en el Asia y varía en rangos de 5-55%. Este mismo fenómeno se ha descrito en los aislamientos de SNT<sup>(19)</sup>. El mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas está determinado por la presencia de mutaciones a nivel de la DNA girasa (en la región determinante de la resistencia a quinolonas de la subunidad A) y/o de la topoisomerasa IV. En un estudio describimos 33 aislamientos de *Salmonella* Typhi obtenidos en hemocultivos del 2008-2012 en las que se encontró que 8 (24.2%) tenían susceptibilidad intermedia a ciprofloxacina, encontrándose en estos aislamientos mutaciones en los genes *gyrA* y la *gyrB* de la DNA girasa<sup>(25)</sup>. Cabe señalar que estos aislamientos eran susceptibles a casi todos los otros antimicrobianos analizados.

La epidemiología de las infecciones por SNT en el Perú es más difícil de conocer por las dificultades que hay para la realización de la serotipificación tradicional, que se basa en pruebas de aglutinación en lámina para la detección de antígenos. Utilizando técnicas de PCR, hemos podido identificar las serovariedades más frecuentes en Lima (2008-2013) encontrando entre 85 aislamientos de hemocultivos que 49% fueron Enteritidis y 40% Typhimurium<sup>(20)</sup>. Estos aislamientos fueron susceptibles a la mayoría de antimicrobianos analizados, excepto para ácido nalidíxico, cuya frecuencia de resistencia fue de 13% y 6%, respectivamente. Sin embargo, desde el 2010 se viene reportando la emergencia de *Salmonella* Infantis, la cual es resistente a múltiples antimicrobianos incluyendo

ciprofloxacina, cotrimoxazol, ampicilina, ceftriaxona y cloranfenicol; mostrando solo susceptibilidad a carbapenems<sup>(21)</sup>. Desde octubre del 2015 realizamos una vigilancia de casos de salmonelosis en el Hospital Cayetano Heredia, encontrando que 18 de los primeros 50 casos (36%) fueron causados por *Salmonella* Infantis habiendo desplazado a Typhimurium y Enteritidis (26% cada una) (datos nos publicados).

Por lo que podemos decir, basados en estas evidencias, que en el caso de fiebre tifoidea debemos estar alertas a la falta de respuesta clínica a ciprofloxacina ya que mutaciones en el gen *gyrA* y *gyrB* de aislamientos de *Salmonella* Typhi han sido bien descritas en nuestro medio. En relación a la salmonelosis no Typhi, si bien las serovariedades Typhimurium y Enteritidis muestran susceptibilidad a la mayoría de antimicrobianos, la

emergencia de *Salmonella* Infantis resistente a múltiples antimicrobianos se convierte en un reto para el manejo.

En conclusión, infecciones bacterianas comunes muestran tasas de resistencia muy altas a diferentes familias de antimicrobianos ya sea en el hospital como en la comunidad. Por lo que es importante el desarrollo de un plan de contingencia de la resistencia antimicrobiana, que deberá incluir entre otras estrategias procesos educativos para el correcto uso de los antimicrobianos, vigilancia de la resistencia antimicrobiana que permita contar con información para el desarrollo de guías de tratamiento local para el manejo empírico de infecciones comunes, así como la implementación de medidas que prevengan la transmisión horizontal de bacterias resistentes en el ambiente hospitalario.

### Referencias bibliográficas

- García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia E, Velásquez J, et al. Antimicrobial drug resistance in Peru. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):520-521.
- Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras G, Zurita J, et al. Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1861-1867.
- Sola C, Saka H a, Vindel A, Bocco JL. Emergence and dissemination of a community-associated methicillin-resistant Pantón-Valentine leucocidin-positive *Staphylococcus aureus* clone sharing the sequence type 5 lineage with the most prevalent nosocomial clone in the same region of Argentina. *J Clin Microbiol*. 2008;46(5):1826-1831.
- DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010;375(9725):1557-1568.
- Ma XX, Galiana A, Pedreira W, Mowszowicz M, Christophersen I, Machiavello S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):973-976.
- García C, Deplano A, Denis O, León M, Siu H, Chinchá O, et al. Spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Peru. *J Infect*. 2011;63(6):482-483.
- García C, Lejon V, Horna G, Astocondor L, Vanhoof R, Bertrand S, et al. Intermediate susceptibility to ciprofloxacin among *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates in Lima, Peru. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):968-970.
- Seas C, García C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-moreno C, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study Carlos. *J Antimicrob Chemother*. 2017;73:212-222.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, et al. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3917-3921.
- Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):273-280.
- Rossi F, García P, Ronzon B, Curcio D, Dowzicky MJ. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and *in vitro* activity of the glycolcyclycline tigecycline and of other antibiotics. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(5):405-415.
- García C, Astocondor L, Rojo-bezares B, Jacobs J, Sáenz Y. Molecular characterization of Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producer *Klebsiella pneumoniae* isolates causing neonatal sepsis in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(2):285-288.
- Banda C, Astocondor L, Jacobs J, García C. Alta frecuencia de infecciones urinarias causadas por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido en la comunidad. Poster presentado en el XIV Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, 2015. Lima, Perú.
- Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):657-686.
- Estrada-Roman A, Mendo-López R, Astocondor L, Hinostroza N, Banda C, Jacobs J, et al. Antimicrobial prescribing habits for urinary tract infections in primary healthcare centers, Lima-Peru. Poster presentado en IDWeek, 2016. New Orleans, USA.
- Nordmann P, Couard J-P, Sansot D, Poirel L. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):150-151.
- Maya J, Ruiz S, Blanco V, Gotuzzo E, Guzmán-Blanco M, Labarca J, et al. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(7):657-667.
- Horna G, Velásquez J, Fernández N, Tamariz J, Ruiz J. Characterisation of the first KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST340 from Peru. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:36-40.
- Parry CM, Threlfall EJ. Antimicrobial resistance in typhoidal and nontyphoidal salmonellae. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(5):531-538.
- Silva C, Betancor L, García C, Astacondor L, Hinostroza N. Characterization of *Salmonella enterica* isolates causing bacteremia in Lima, Perú, using multiple typing methods. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189946.
- Zamudio M, Meza A, Bailón H. Experiencias en la vigilancia epidemiológica de agentes patógenos transmitidos por alimentos a través de electroforesis en campo pulsado (PFGE) en el Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2011;28(1):128-135.