



LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA
Dpto. Bacteriología y Micología

Circulación de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. multirresistentes (incluyendo a colistina) en hospitales de Paraguay.

Sección Antimicrobianos*. Dpto. Bacteriología y Micología.
Laboratorio Central de Salud Pública. Mayo de 2018

*Martínez Mario; Franco Rossana; Falcón Miryan; Melgarejo Nancy; Busignani Sofía.

Antecedentes

Aislamientos de cepas multirresistentes están siendo reportados cada vez más en todo el mundo, asociados a infecciones severas y a una alta morbilidad y mortalidad^{1,2,3}. En los últimos 10 años, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. han surgido como los patógenos más problemáticos en el tratamiento con antibióticos, sobre todo en pacientes hospitalizados^{3,4}. Estos gérmenes presentan un amplio espectro de mecanismos de resistencia, además de la resistencia intrínseca debida principalmente a la baja permeabilidad de la membrana externa a ciertos antibióticos y la expresión constitutiva de bombas de eflujo, pueden adquirir e incorporar fácilmente elementos genéticos como plásmidos, transposones e integrones. Con frecuencia, los genes que producen carbapenemasas están ubicados junto a otros elementos genéticos, y esto da como resultado una resistencia combinada o cruzada a diferentes clases de antibióticos^{4,5}.

La reciente detección de genes móviles de resistencia a colistina (*mcr* por sus siglas en inglés) en enterobacterias, ha puesto de nuevo en alerta a toda la población mundial^{6,7,8}, sin embargo son pocos aun los reportes de la presencia de *mcr* en cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., en los que la forma principal de resistencia a las polimixinas está asociada a alteraciones en la capa externa de estas bacterias, que interfieren con la capacidad de este antibiótico para unirse a la diana correspondiente; y generalmente a este mecanismo también se asocia la presencia de bombas de eflujo^{4,5}.

Situación en Paraguay

Desde la creación y funcionamiento de la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en el año 1998, coordinada por el Laboratorio Central de Salud Pública, se ha mejorado sustancialmente la detección y confirmación de mecanismos de resistencias a antimicrobianos en bacterias en todo el país. Un hallazgo de mucha importancia fue la confirmación del primer aislamiento en la región de *Acinetobacter pittii* portador de una metalo-beta lactamasa del tipo NDM-1². En años anteriores, también fueron confirmadas por métodos moleculares la circulación de bacterias con diferentes mecanismos de resistencia como beta lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, genes que confieren resistencia a quinolonas y más recientemente la circulación de *mcr-1* en cepas de enterobacterias⁹⁻¹¹.

Si bien la detección de cepas con resistencia a diferentes familias de antibióticos en nuestro país datan desde la creación de esta Red Nacional, consideramos importante la elaboración de este comunicado debido a la



LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA
Dpto. Bacteriología y Micología

circulación en diferentes centros sanitarios de cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes, incluso a colistina.

De enero a abril de este año, fueron remitidas a la Sección Antimicrobianos del Laboratorio Central de Salud Pública, 13 cepas, aisladas de diferentes pacientes hospitalizados, con resistencia a varias familias de antibióticos, incluyendo a colistina. Algunas de estas cepas además presentaban genes de resistencia a carbapenemes, como se muestra en Tabla 1:

Tabla 1. Cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. con resistencia a colistin remitidas al LCSP de enero a abril de 2018.

Remitida de	Identificación de la cepa	Aislada de	Tipo de Carbapenemasa ^a	Detección de <i>mcr-1</i> ^a	CIM a Colistina ^b
Hospital 1	<i>A. baumannii</i>	Secreción	NDM-1 y OXA 51*	Negativo	4 ug/ml
	<i>A. baumannii</i>	Catéter	OXA 23 y 51	Negativo	4 ug/ml
	<i>A. baumannii</i>	Herida	OXA 23 y 51	Negativo	4 ug/ml
	<i>A. baumannii</i>	LCR	OXA 23 y 51	Negativo	4 ug/ml
	<i>A. baumannii</i>	Sangre	OXA 23 y 51	Negativo	≥16 ug/ml
	<i>A. baumannii</i>	Secreción	OXA 23 y 51	Negativo	4 ug/ml
	<i>A. baumannii</i>	Liq. abdominal	OXA 23 y 51	Negativo	4 ug/ml
Hospital 2	<i>P. aeruginosa</i>	Espuito	No se detecta	Negativo	8 ug/ml.
	<i>P. aeruginosa</i>	Espuito	No se detecta	Negativo	8 ug/ml.
Hospital 3	<i>P. aeruginosa</i>	Catéter	No se detecta	Negativo	4 ug/ml
Hospital 4	<i>A. baumannii</i>	Catéter	NDM-1 y OXA 51	Negativo	4 ug/ml
Hospital 5	<i>A. baumannii</i>	Sin datos	OXA 23 y 51	Negativo	≥16 ug/ml

^aRealizado por biología molecular; ^bsensibilidad realizada por macro dilución en caldo; * OXA 51 es una carbapenemasa tipo OXA cromosómica característica de *Acinetobacter baumannii*

La resistencia a colistina en estas cepas no está mediada por el gen *mcr-1*, y podría deberse a impermeabilidad y/o bombas de eflujo. No se ha detectado la presencia de serin carbapenemasas (como KPC), sin embargo, en dos ellas se pudo confirmar la presencia de otras carbapenemasas como NDM-1, además



LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA
Dpto. Bacteriología y Micología

de OXA 23 y OXA 51, aunque esta última es una carbapenemasa cromosómica característica de la especie *baumannii*.

Recomendaciones

Vigilancia e investigación epidemiológica

Fortalecer la vigilancia e investigación epidemiológica para detectar la presencia de microorganismos multirresistentes portadores de mecanismos de resistencia (principalmente los transferibles), a fin de efectuar medidas oportunas para la prevención y control.

Ante la sospecha de detección de gérmenes multirresistentes, tomar las medidas de prevención y control siguiendo lineamientos establecidos por los respectivos Comités de Control de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud de cada centro. Algunos lineamientos están disponibles en:

http://www.vigisalud.gov.py/public/documentos/01_07_2016_15_22_01_Normas-de-Prevencion-y-Control-de-Germenes-Multirresistentes-en-Centros-Asistenciales-del-pais1.pdf

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf;jsessionid=12CC45188FBC8E0077DCD62C8989500C?sequence=1>

Vigilancia y detección laboratorial

Remitir al LCSP las cepas multirresistentes con sospecha de presencia de genes de resistencia transferibles. Implementar en los servicios de bacteriología clínica el método de macro o microdilución en caldo para la determinación confiable de la sensibilidad a la colistina. Tener en cuenta que dichos métodos son los únicos aprobados para predecir la sensibilidad a este antibiótico; otros métodos como la difusión de discos y gradientes de difusión no son confiables¹².

Referencias

1-Rojas LJ y cols. Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):711-718. doi: 10.1093/cid/ciw805.

2-Pasterán F. y cols. Emergence of genetically unrelated NDM-1-producing *Acinetobacter pittii* strains in Paraguay. J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dku139. May 2014

3-Villa L y cols. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos. Rev Chilena Infectol 2013; 30 (6): 605-610. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v30n6/art05.pdf>

4-Fariñas MC y col. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*



LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA
Dpto. Bacteriología y Micología

baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(6):402–409.

5-Hernández A. y cols. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):12-19

6-Liu, Y-Y, Wang, Y, Walsh, TR et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism mcr-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2015; (published online November 18.) [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

7-Laboratorio Central de Salud Pública. Emergencia de resistencia a colistina/polimixina B por presencia de mcr-1 (*mobile colistin resistance*) en Paraguay, informe de la Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública. Agosto de 2016. <https://www.mspbs.gov.py/lcsp/14258/comunicado-resistencia-a-colistina-en-paraguay.html>

8-OPS/OMS. Alerta Epidemiológica. Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, Implicaciones para la salud pública en las Américas.10 de junio de 2016. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=35008&lang=es

9-Melgarejo N y cols. Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. Rev. Salud Pública Parag. 2013; Vol. 3 N° 1; Enero-Julio 2013

10-Melgarejo N. y cols. Primer aislamiento de *Salmonella* Javiana con portación de KPC-2 en Paraguay. Rev. Salud Pública Parag. 2017; Vol. 7 N° 2; Jul – Dic 2017

11-Rivas M. y cols. (2016). *Escherichia coli* metalobetalactamasa en un hospital de alta complejidad en Paraguay. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna, 3(2), 120-123. [https://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03\(02\)120-123](https://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(02)120-123)

12-Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M 100-S28. 28th ed. 2018