



CIRCULAR JEFATURA No. TLGG- 27-2021

A: Directores, Epidemiólogos y Jefes de Laboratorio de las Áreas de Salud, Hospitales públicos y privados

**De: Dra. Lorena Gobern
Jefe Departamento de Epidemiología
Departamento de Epidemiología**

**Lic QB César Cónde
Jefe Laboratorio Nacional de Salud**

**Vo. Bo. Dr. Edwin Montufar
Viceministro de Atención Primaria
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

**Dra. Leslie Lorena Samayoa de Hermsillo
Viceministra Técnica
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

Asunto: ACTUALIZACION DE ALERTA POR APARECIMIENTO DE AISLAMIENTOS PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS OXA-48 LIKE.

Fecha: Guatemala 01 de julio 2021

Antecedentes:

En diciembre de 2020, se emitió la Circular-TLGG 17/2020 sobre la Alerta Epidemiológica por "Primer Hallazgo de Carbapenemasas de Clase D en Guatemala" producidas por cepas de *Klebsiellapneumoniae* y *Escherichi coli*. En febrero de 2021 el Laboratorio Nacional de Salud (LNS), con apoyo del Laboratorio de Referencia *PublicHealth Ontario* y la Organización Panamericana de la Salud, lograron la secuenciación del genoma completo de cinco aislamientos productores de este tipo de enzims, 4 *Klebsiellaspneumoniae* y 1 *Escherichia coli*, procedentes de 4 diferentes centros asistenciales distribuidos en la región norte y centro del país (Tabla No.1)



Tabla No.1 "Aislamientos con presencia del gen OXA-48 like"

Número de cepas analizadas	Género y especie	Centro Asistencia de Procedencia
2	<i>Klebsiellapneumoniae</i>	Hospital Nacional Especializado de Villa Nueva
1	<i>Klebsiellapneumoniae</i>	Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
1	<i>Klebsiellapneumoniae</i>	Hospital General San Juan de Dios
1	<i>Escherichia coli</i>	Hospital Nacional de El Quiché

La secuenciación del genoma de los 5 aislamientos se realizó empleando las plataformas Illumina (MySeq) y Nanopore (Minlon), una vez obtenido los resultados por ambas plataformas, las secuenciaciones híbridas Illumina/Nanopore se integraron mediante el programa Unicycler. Por último, el análisis de genes de resistencia y el *MultilocusSequenceTyping* (MLST) se realizaron utilizando el programa StarARM y los genomas se anotaron con el programa RAST.

Dichos análisis revelaron que los 5 aislamientos son portadores de variantes de OXA-48 (conocidas como OXA-48 like). Dos de los aislamientos del Hospital Nacional Especializado de Villa Nueva pueden ser ligados, por datos epidemiológicos y datos moleculares, a un brote en dicho centro hospitalario dentro del área donde permanecen pacientes COVID-19; molecularmente se demostró una diseminación clonal por la expresión del plásmido IncX3, portador del gen *bla_{OXA-181}*, y por el resultado del MLST de ambos aislamientos.

Los aislamientos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y del Hospital General San Juan de Dios contienen el plásmido de ColKP3, portador del gen *bla_{OXA-232}*, sin embargo, no existe evidencia de transmisión horizontal entre ambos aislamientos.

Finalmente, el aislamiento del Hospital Nacional de El Quiché contiene el mismo plásmido portador del gen *bla_{OXA-181}* encontrado en los aislamientos de Villa Nueva (IncX3), sin embargo, los datos epidemiológicos y moleculares obtenidos excluyen que se trate de una diseminación horizontal entre especies bacterianas.

Cabe mencionar, que de acuerdo con la literatura consultada, este es el primer reporte de estas variantes de carbapenemasas en la región.

2. Situación actual

Durante el mes de mayo de 2021, el Área de Bacteriología de la Unidad Central de Referencia para la Vigilancia Epidemiológica ha confirmado la emergencia por brote intrahospitalario de enterobacterias productoras de combinaciones de carbapenemasas en dos pacientes neonatos de la



Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional "Dr. Moises Villagran", Hospital Escuela ubicado en el departamento de San Marcos.

Durante el mes de abril fueron referidos 11 aislamientos de bacilos gramnegativo referidos al Área de Bacteriología del LNS con sospecha de producción de carbapenemasa. De estos, 7 aislamientos bacterianos pertenecen al grupo de enterobacterias y, 2 cepas fueron confirmadas como productoras de doble carbapenemasas por combinación de una serino y una metalo enzima, específicamente coproducción de enzimas de tipo KPC y NDM.

Anteriormente en Guatemala, se había reportado aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo NDM, KPC, VIM y recientemente la aparición de carbapenemasas de clase D en el año 2020, pero no se habían documentado ni obtenido registros de algún tipo de cepas productoras de combinaciones de carbapenemasas.

2.1 Genotipos de combinaciones

KPC + NDM: en 2/7 Enterobacterias referidas al LNS, siendo estas identificadas como *Enterobactercloacaecomplex*. En ambos casos, las cepas presentaron además la producción de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) de la familia CTX-M.

2.2 Descripción del caso:

En la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de San Marcos, se presentó un brote de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) durante el mes de abril en 5 pacientes de sexo masculino, de los que se obtuvo aislamientos de *Enterobactercloacaecomplex* a partir de muestras de sangre. De éstas, dos cepas presentaban doble producción de carbapenemasas de tipo KPC y NDM, más la producción de BLEE. Cabe mencionar que la capacidad instalada en el servicio es de 9 camas y, al momento del brote, estaba atendiendo 18 pacientes con diferentes patologías.

2.3 Perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos

Para la determinación del perfil de susceptibilidad se utilizó la metodología automatizada de concentración mínima inhibitoria (CIM) y la técnica de difusión en disco, según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

Los microorganismos coproductores de KPC y NDM constituyen un doble desafío, para el control de infecciones y para la selección de tratamiento antimicrobiano óptimo. Desde el punto de vista epidemiológico para estas dos cepas, la doble producción de KPC y NDM las hace susceptibles únicamente a tetraciclina y sensibilidad variable a tigeciclina, aunque otros países, como Argentina han reportado sensibilidad a la combinación de aztreonam con ceftazidima/avibactam y sensibilidad variable entre cepa y cepa a fosfomicina, aminoglucósidos y colistín.



A pesar de lo anterior, ambas cepas fueron detectadas correctamente por el Test de Hodge modificado.

2.4.3 Confirmación genotípica

Se aplicaron protocolos para la detección genotípica de carbapenemasas de tipo KPC, MBL (incluidos, NDM, VIM e IMP) y de clase D como OXA-48 like. Los cuales fueron capaces de revelar la presencia del gen KPC y NDM mediante PCR convencional.

En este contexto, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en concordancia con las alertas establecidas por otros países de la región declara ALERTA EPIDEMIOLÓGICA POR CEPA DE *Enterobactercloacaecomplex* PRODUCTORA DE DOBLE CARBAPENEMASAS DE TIPO KPC y NDM, a efecto de Por intensificar las recomendaciones emitidas en la Circular-17/2020, seguir aplicando el algoritmo para la búsqueda de cepas productoras de carbapenemasas de clase D y continuar con la referencia de cepas con sospecha de producción de este microorganismo

Las acciones incluyen:

- 1) Implementar o fortalecer los sistemas de vigilancia de IAAS, a fin de detectar y caracterizar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos.
- 2) Revisión y mejoramiento de procesos para la aplicación de medidas de control de infecciones en servicios de salud (precauciones estándares): Lavado y desinfección adecuada de manos, utilización de equipo de protección personal, prevención de exposiciones por accidentes, evitar hacinamiento en las unidades de cuidados intensivos y cuidado en el manejo del ambiente y de la ropa, desechos, soluciones y equipo.
- 3) Realizar procesos sistemáticos de capacitación a todo el personal de salud especialmente al vinculado con atención directa al paciente.
- 4) Mantener coordinación entre jefes de unidades y laboratorios para la realización de investigaciones de brotes según sea el caso.
- 5) Implementar en todos los laboratorios clínicos de la red de servicios de salud pruebas para el tamizaje y/o detección fenotípica de producción de carbapenemasas.
- 6) Establecer intervenciones puntuales de prevención y tratamiento de acuerdo a la identificación de mecanismo(s) de transmisión a fin de incidir en la interrupción de uno o más de sus eslabones.
- 7) Mejorar las instalaciones que se consideren pertinentes en función a la demanda de pacientes con diferentes patologías donde es necesario un ventilador y tomas de oxígeno.
- 8) Notificar hallazgos positivos inmediatamente al LNS y al Departamento de Epidemiología a los correos bacteriologia.ucreve@lns.gob.gt, jefatura@lns.gob.gt y departamentodeepidemiologia@mspas.gob.gt



2.4 Detección de doble producción de carbapenemasas KPC y MBL

2.4.1 Tamizaje fenotípico

Las pruebas fenotípicas de rutina pueden **no** poner de manifiesto la presencia de ambas carbapenemasas, por lo que estas bacterias se podrían convertir en reservorios ocultos de carbapenemasas no detectadas. En la tabla 2 se puede observar cómo utilizar la CIM o el diámetro del halo para Imipenem como tamizaje para detección de este tipo de aislamientos.

Tabla No.2 "Prueba de tamizaje para la detección de cepas sospechosas de producir carbapenemasas"

	Difusión en disco	CIM Vitek 2 AST-GN76
Puntos de corte que indican presencia de carbapenemasas	Disco de Imipenem ≤ 22 mm	Imipenem ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Cepas KPC + NDM (Guatemala)	14 mm	≥ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$

2.4.2 Confirmación fenotípica

La confirmación fenotípica y clasificación de tipo de carbapenemasa se pueden realizar empleando los resultados de la sinergia con discos de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y APB (ácido fenilborónico). Sin embargo, estos pueden presentar resultados inusuales, subestimando la presencia alguna de las carbapenemasas o incluso presentar resultados negativos para ambos inhibidores (ver tabla 3).

Tabla No.3 "Pruebas confirmatorias para la detección de cepas productoras de carbapenemasas"

Sinergia Positiva	Número de cepas	Inferencia Fenotípica
EDTA y APB	0	KCP + MBL
Solo APB	0	KPC
Solo EDTA	2	MBL
Sin Sinergia	0	Probable clase D
Test de Hodge modificado	2	KPC, MBL, Clase D

- 9) Cualquier duda o comentario, favor dirigirse con las siguientes personas: Licda. Carmen Julia Mazariegos Herrera mazariegos.carmen@Ins.gob.gt y Lic. Hernán Andrés Herrera Fernández herrera.andres@Ins.gob.gt, ambos del Laboratorio Nacional o con la Dra. Lorena Gobern al Departamento de Epidemiología al correo lgobern@mspaspas.gob.gt