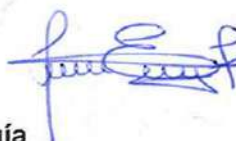


CIRCULAR JEFATURA No. TLGG-27-2022

A: Directores y Epidemiólogos de las Áreas de Salud
Directores y Epidemiólogos de Hospitales Nacionales
IGSS, Hospitales Privados y otros Sectores

De: Dra. Iris Debroy
Jefe a.i. Departamento Epidemiología



Lic. QB César Conde
Jefe Laboratorio Nacional de Salud


JEFATURA
LABORATORIO NACIONAL DE SALUD
DGRVCS - MSPAS
GUATEMALA, C. A.

c.c. Edwin Eduardo Montufar Velarde
Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Dr. Bernardo Eliu Mazariegos Salazar
Director General del Sistema Integral de Atención en Salud -SIAS-

Asunto: Actualización Alerta Epidemiológica por emergencia de bacterias productoras de carbapenemasas de tipo IMP1, VIM y de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Guatemala

Fecha: Guatemala, 30 de agosto de 2022

A. Antecedentes

Desde el año 2010, con la aparición de la primera carbapenemasa en Guatemala, los hospitales han notificado un incremento lento pero sostenido de resistencia a carbapenemes, al inicio con un alto predominio por carbapenemasas de tipo NDM y KPC.

Sin embargo, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) durante la pandemia de COVID-19 han emergido microorganismos extremadamente resistentes y ha habido un incremento en la incidencia de resistencia a carbapenémicos, con posible atribución al uso de antibióticos en pacientes con cuadros severos de COVID-19 (OPS/OMS, 2021). En Guatemala se ha alertado la aparición de nuevos tipos de carbapenemasas y diseminación de bacterias productoras de una o más carbapenemasas en diferentes hospitales de la red nacional.

Trabajando por la salud de Guatemala

B. Emergencia de bacterias productoras de carbapenemasas de tipo IMP1, VIM y de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Guatemala

A la fecha, los genes productores de carbapenemasas encontrados con mayor frecuencia en Guatemala han sido los que codifican para las carbapenemasas de familia la New Delhi Metallo- β -lactamasa (NDM) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), reportándose durante el año 2021 aislamientos portadores de genes para la carbapenemasa de tipo Oxacilinas (OXA-48like). En esta alerta se integran los genes que codifican para enzimas de la familia IMP1 y VIM, reportándose por primera vez en el país.

Durante el primer semestre del año 2022, el Hospital Roosevelt y el Hospital Nacional Especializado de Villa Nueva lograron el aislamiento de dos cepas de *Pseudomonas aeruginosa* ambas productoras de carbapenemasas de tipo Impipenemasa (IMP1). Uno de los aislamientos productor de carbapenemasa de tipo IMP1 fue caracterizado molecularmente por la Unidad de Microbiología del Hospital Roosevelt mediante la combinación de metodologías PCR en tiempo real (qPCR) de tipo multiplex cerrada y singleplex abierta. Ambas cepas fueron aisladas de aspirados orotraqueales de adultos hospitalizados en servicios de cuidados intensivos y fueron confirmados por el Laboratorio Nacional de Salud.

En el mismo periodo de tiempo, se reportaron tanto en el Hospital Roosevelt, Hospital Especializado San Vicente y Hospital Nacional de San Marcos aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Alcaligenes faecalis* productores de enzimas de la familia Verona Integron-Encoded Metallo- β -lactamasa (VIM).

Adicionalmente, una cepa referida por el Hospital Regional de Quiché proveniente del servicio de cuidados intensivos de adultos aislada a partir de un aspirado traqueal, presentó una combinación de carbapenemasas tipo KPC + VIM, combinación que no había sido reportada en el país. Aproximadamente la mitad de los aislamientos presentaron además co-producción de beta lactamasa de espectro extendido de la familia CTX-M.

La información epidemiológica de los aislamientos de cepas productoras de carbapenemasas de tipo IMP1, VIM y la combinación KPC + VIM se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Datos epidemiológicos de los aislamientos productores de IMP1, VIM y de nuevas combinaciones de carbapenemasas.

Id.	Fecha del aislamiento	Microorganismo	Institución remitente	Servicio	Tipo de muestra	Carbapenemasa detectada
INO 158-22	18/03	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hospital Roosevelt	Unidad de Cuidados Intensivos	Aspirado traqueal	IMP1
INO 159-22	18/03	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hospital Roosevelt	Unidad de Shock	Aspirado traqueal	VIM
INO-02-22	06/01	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hospital Especializado San Vicente	Medicina hombres	Líquido pleural	VIM
INO 36-22	03/02	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hospital Especializado San Vicente	No refiere	Secreción	VIM
INO 58-22	16/02	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hospital Nacional de San Marcos	Neonatólogía	Traqueal	VIM

Trabajando por la salud de Guatemala

INO 109-22	09/02	<i>Alcaligenes faecalis</i>	Hospital Nacional de San Marcos	Medicina hombres	Orina	VIM
INO 83-22	24/02	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Hospital Regional de Quiché	Unidad de cuidados intensivos de adultos	Traqueal	KPC + VIM
INO 81-22	03/02	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hospital Nacional especializado de Villa Nueva	Unidad de cuidados intensivos de adultos	Secreción	IMP1

Fuente: Datos reportados por los Hospitales de la Red Nacional.

C. Vigilancia Epidemiológica

El hallazgo de estos aislamientos productores de carbapenemasas no antes descritas debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico debido a la capacidad de generar brotes, que han de ser detectados y contenidos de manera oportuna, por lo que el Laboratorio Nacional de Salud enfatiza la importancia de la vigilancia y detección de estos mecanismos de resistencia en todos los establecimientos de salud del país, teniendo en cuenta que la capacidad de producción de estas enzimas en bacterias incrementa la morbilidad y mortalidad por infecciones asociadas a servicios de salud –IASS- y recomienda lo siguiente a todos los centros asistenciales, tanto públicos como privados:

1. Implementar metodologías y fortalecer la vigilancia para detectar y caracterizar mecanismos de resistencia a carbapenémicos con el fin de tomar medidas oportunas para la prevención de la transmisión en los establecimientos de salud.
2. Incrementar la participación de los hospitales públicos y privados al sistema de vigilancia nacional de la resistencia a los antimicrobianos para la detección oportuna de bacterias productoras de carbapenemasas con el fin de orientar eficientemente las medidas de control de infecciones.
3. Notificar de manera inmediata a los comités de control y prevención de infecciones en los hospitales, así como a las autoridades competentes de salud pública la detección de microorganismos con estos tipos de mecanismos de resistencia.
4. Implementar o fortalecer los sistemas de vigilancia de IASS, incluidos los programas de optimización de uso de antimicrobianos.

D. Detección en los laboratorios

Existen métodos fenotípicos para el tamizaje y confirmación de carbapenemasas, y métodos genotípicos para su caracterización molecular. Es recomendable que los laboratorios clínicos cuenten con al menos un método de tamizaje para evaluar producción de estas enzimas y poder referir los aislamientos a un laboratorio de mayor complejidad.

1. Métodos de tamizaje:

- **Imipenem y meropenem:** Si se utiliza el método de difusión con discos tener en cuenta el punto de ≤ 22 mm para imipenem (IPM) como tamizaje de presencia de carbapenemasas, excepto en *Salmonella* spp. que utiliza IPM ≤ 24 mm y en tribu *Proteae* que utiliza como punto de corte de ≤ 22 mm para meropenem (MEM), de acuerdo con la Alerta Epidemiológica “Emergencia de enterobacteriales doble productores de carbapenemasa” emitida por el Servicio de Antimicrobianos del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.
- **Ertapenem y piperacilina-tazobactam:** Ertapenem (ETP) es el carbapenem que detecta mejor los bajos niveles de resistencia a esta familia de drogas, sin embargo la resistencia a ETP también puede deberse a la combinación BLEE de tipo CTX-M con impermeabilidad. Se recomienda evaluar el resultado de ETP junto con el de piperacilina-tazobactam (TZP), esta combinación permitiría detectar carbapenemasas, principalmente las de tipo oxacilinas (OXA). Se recomienda evaluar la siguiente combinación de marcadores fenotípicos:

Marcador fenotípico	OXA en enterobacterias	CTX-M / impermeabilidad
Ertapenem	I, R (>95%)	S, I, R
Piperacilina / Tazobactam	≤ 15 mm ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$ (100%)	Variable (excluir OXA si halo >15 mm o CIM <128 $\mu\text{g/ml}$)

- **Discos de ácido fenilborónico (APB) y EDTA o ácido dipicolínico.** Estas pruebas se basan en el hecho de que las metalo enzimas son inhibidos por EDTA y ácido dipicolínico (DPA), mientras que la clase A (serin-proteasas tipo KPC) son inhibidas por APB. En este sentido, las zonas de inhibición en los discos de meropenem incrementaran para aislamientos con producción de metalo- β -lactamasa (MBL) si se añade EDTA y para aislamientos con producción de KPC si se añade APB (ECDC, 2019).
Asimismo, este método puede orientar a si se trata de carbapenemasas de tipo OXA al no existir inhibición por EDTA, APB o DPA y halo de TZP ≤ 15 mm y ETP intermedio o resistente, de acuerdo con la Alerta Epidemiológica “Emergencia de enterobacteriales doble productores de carbapenemasa” emitida por el Servicio de Antimicrobianos del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.
- **Métodos colorimétricos:** Incluye Blue-Carba Test (BCT) o Carba NP-Direct. Son métodos de detección rápida de carbapenemasas basados en la capacidad de hidrolizar imipenem, lo que produce un cambio de color del indicador de pH (CLSI, 2022; Patseran et al, 2015). El Laboratorio Nacional de Salud ha validado el BCT con el protocolo utilizado por el Servicio de Antimicrobianos del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” y puede apoyar a los laboratorios de la Red de Servicios de Salud en su implementación.

Existen otros métodos de tamizaje, pero el LNS recomienda los anteriores por su desempeño, rapidez y economía.

2. Métodos de confirmación:

- **Métodos inmunocromatográficos.** Los casetes quintuples permiten detectar con muy alta sensibilidad y especificidad la presencia de carbapenemasas, su clase y si existen combinaciones, de acuerdo con la Alerta Epidemiológica “Emergencia de enterobacteriales doble productores de carbapenemasa” emitida por el Servicio de Antimicrobianos del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.

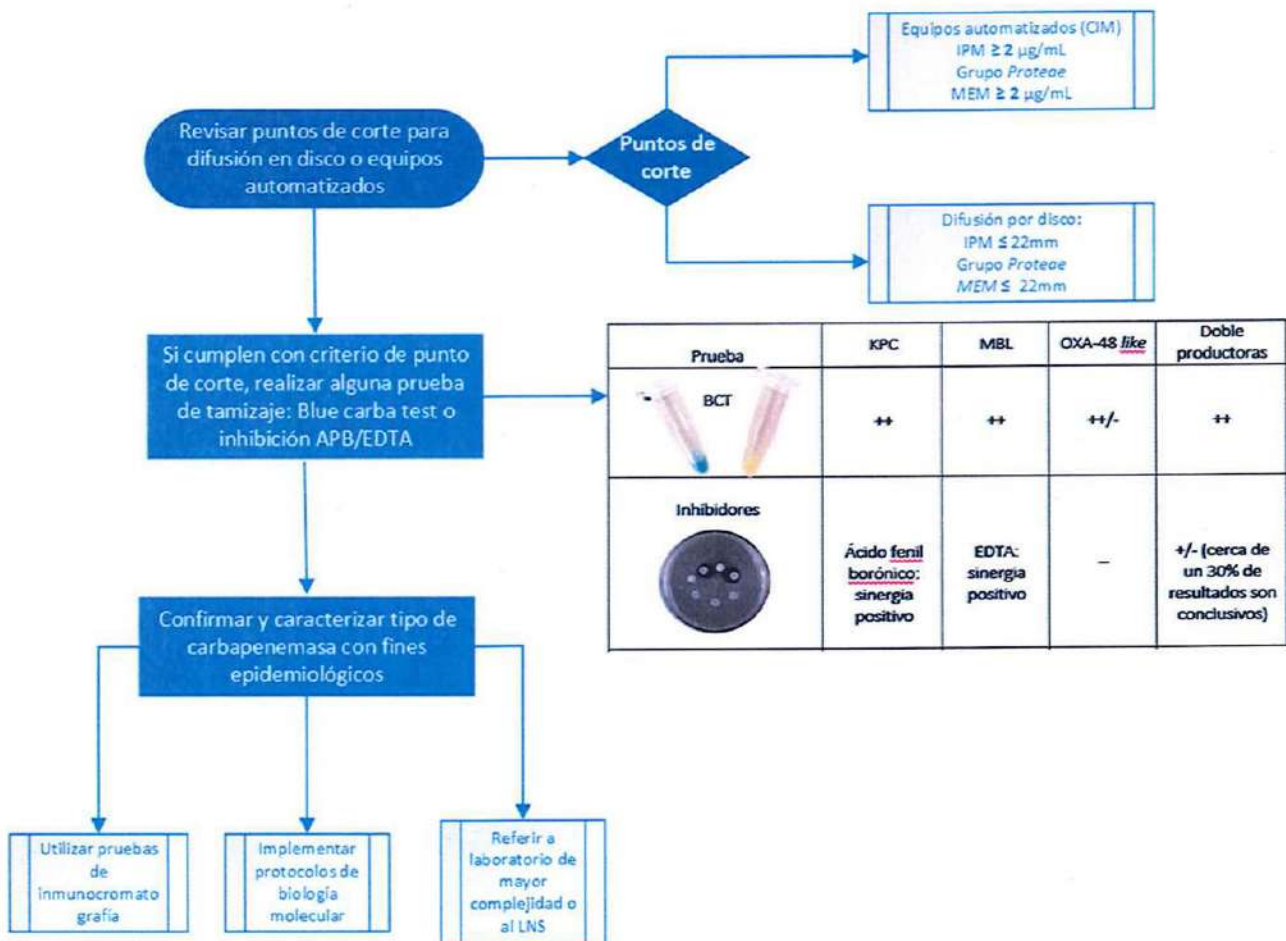
Trabajando por la salud de Guatemala

Durante el año 2021, la Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana – SE-COMISCA – mediante oficio ref. SE-COMISCA N2021 1027 realizó la donación de 100 de estos casetes al LNS que los distribuyó a cinco hospitales de la Red Nacional de Servicios de Salud; dicha donación permitió la detección de uno de los aislamientos contenidos en esta alerta.

- **Métodos de biología molecular.** Existen sistemas comerciales o *in house*. El Laboratorio Nacional de Salud cuenta con un protocolo validado para PCR convencional que detecta los 05 tipos de carbapenemasas que a la fecha han sido reportados para Guatemala.

El Laboratorio Nacional de Salud puede recibir aislamientos previamente tamizados para poder realizar la caracterización de tipos de carbapenemasas y/o combinaciones de estas.

A continuación se encuentra el algoritmo que el Laboratorio Nacional de Salud sugiere para la detección de este tipo de enzimas.



Cualquier duda o comentario, favor dirigirse con las siguientes personas: Licda. Carmen Julia Mazariegos Herrera mazariegos.carmen@lns.gob.gt y Lic. Hernán Andrés Herrera Fernández bacteriologia@lns.gob.gt del Laboratorio Nacional de Epidemiología o con Dra. Lorena Gobern al Departamento de Epidemiología al correo lgobern@mspas.gob.gt

Referencias bibliográficas

- CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 32nd ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory manual for carbapenem and colistin resistance detection and characterization for the survey of carbapenem- and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae – Version 2.0. Stockholm: ECDC; 2019.
- Hirvonen, V., Spencer, J., & van der Kamp, M. W. (2021). Antimicrobial Resistance Conferred by OXA-48 β -Lactamases: Towards a Detailed Mechanistic Understanding. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(6), e00184-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.00184-21>.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Departamento de Epidemiología. Actualización de alerta por apareamiento de aislamientos productores de carbapenemasas OXA-48-like. 1 de julio de 2021. Disponible en: <http://portal.lns.gob.gt/media/attachments/2021/09/14/circular-no.-27-alertacabapenemasas-oxa-1.pdf>
- 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. 22 de octubre 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021.
- Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, Gomez S, Corso A; ReLAVRA Network Group. Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol*. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: 10.1128/JCM.03026-14. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25809971; PMCID: PMC4432054.
- Servicio Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán. Alerta Epidemiológica. Emergencia de Enterobacteriales doble productores de carbapenemasas. Boletín informativo No. 4. Abril de 2021. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/04/alerta-epidemiologica-enterobacteriales-dobleproductores-de-carbapenemasas/>