

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN NUESTRO MEDIO

Jiménez Judy Natalia Línea de Epidemiología Molecular Bacteriana, Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada, Profesora Titular, Escuela de Microbiología. Universidad de Antioquia.

Resumen:

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia a antibióticos se considera una de las amenazas más graves para la salud global.

Ante el aumento de la resistencia antimicrobiana, la OMS, ha realizado un llamado urgente para llevar a cabo acciones concertadas que contengan su diseminación.

Entre las recomendaciones se destaca el fortalecimiento del diagnóstico, la investigación y la vigilancia epidemiológica de microorganismos resistentes.

En las últimas décadas la integración de técnicas de diagnóstico molecular a la epidemiología tradicional, dieron lugar a la Epidemiología Molecular, que aborda con mayor precisión el estudio de las enfermedades infecciosas causadas por estas bacterias. Su utilización ha permitido identificar de forma más precisa mecanismos de resistencia, el grado de similitud entre el agente infeccioso y la fuente de infección, el comportamiento, emergencia y diseminación, así como el establecimiento de estrategias de manejo y control más certeras.

Palabras Claves: Resistencia Bacteriana, Biología Molecular, Epidemiología Molecular

Abstract:

According to the World Health Organization (WHO), resistance to antibiotics is considered one of the most serious threats to global health.

Due to the increase of antimicrobial resistance, the WHO has made an urgent call to carry out concerted actions to contain its dissemination. Among these

recommendations, the strengthening of diagnosis, research and epidemiological surveillance of resistant microorganisms is highlighted.

Over recent decades, the integration of molecular biology to traditional epidemiology has given rise to molecular epidemiology, which more accurately addresses the study of infectious diseases caused by these bacteria. The use of molecular epidemiology studies allows for a more precise identification of resistance mechanisms and their emergence, dissemination and behavior, the degree of similarity between the infectious agent and the source of infection, and the establishment of more accurate management and control strategies.

Key words: Resistant bacteria, Molecular Biology, Molecular Epidemiology

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia a antibióticos se considera una de las amenazas más graves para la salud global (1). Los antibióticos son parte esencial de la medicina moderna, su importancia se extiende desde combatir infecciones graves, hasta prevenir infecciones en pacientes que requieren procedimientos médicos de gran importancia como trasplante de órganos, médula ósea, terapia contra el cáncer y tratamiento de enfermedades crónicas. La resistencia antibacteriana se presenta cuando el tratamiento estándar empleado para tratar infecciones causadas por bacterias falla, resultando en una morbilidad prolongada, que favorece la transmisión de la infección, así mismo, incrementa los costos de la atención hospitalaria y aumenta el riesgo de muerte (2-3). En años recientes, la aparición de infecciones no tratables causadas por microorganismos multiresistentes, advierte la llegada de una era postantibiótica, donde no existirá tratamiento efectivo para combatir las enfermedades infecciosas (4). La emergencia de la resistencia se presenta en todas las regiones del mundo; afectando a cualquier persona, independiente de la edad o raza, y su fácil diseminación entre países, compromete la salud pública mundial, afecta la economía y el comercio (1). Se estima que las bacterias resistentes a antibióticos causan cerca de 25.000 muertes anuales en Europa y al menos 2

millones de infecciones cada año en Estados Unidos. En países en desarrollo, hay pocos estimativos confiables; sin embargo, es posible que exista mayor carga de la resistencia a antimicrobianos debido al aumento de las enfermedades infecciosas y restricción en el acceso a nuevos antibióticos (4).

Entre las bacterias resistentes a antibióticos *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* ocupan un lugar importante, siendo los principales agentes responsables de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). Aunque aún existen alternativas para su manejo, actualmente la resistencia a los tratamientos de elección se ha diseminado alrededor del mundo (3).

En Colombia la frecuencia de aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (tratamiento de elección) casi triplica los porcentajes encontrados en otros países latinoamericanos (25,4% en Colombia vs. 4%, 4,9%, 7%, 8,9% en Argentina, Brazil, México y Chile, respectivamente). La situación es similar con respecto a la resistencia en *E. cloacae* (9,6% en Colombia vs. 1,6%, 4,1%, 4,5% y 5,8% en países mencionados previamente, respectivamente) (5). El problema de la resistencia a carbapenémicos es inclusive mayor en unidades de cuidados Intensivos (UCI) en instituciones hospitalarias de Colombia. Se ha reportado para el 2012, que la resistencia a imipenem en *P. aeruginosa* es del 30,5%, mientras que la resistencia a meropenem en *A. baumannii* puede llegar hasta el 98,8% (5). En *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), tratamiento de primera línea, la frecuencia global en UCI es del 27,6% y en áreas no UCI 34,6% (6).

Ante el aumento de la resistencia antimicrobiana, varias organizaciones como la ONU, la OMS, la OPS, la Unión Europea entre otros, han realizado un llamado urgente para llevar a cabo acciones concertadas que contengan su diseminación (15-17). Entre las recomendaciones se destaca el fortalecimiento del diagnóstico, la investigación y la vigilancia epidemiológica de microorganismos resistentes (7).

La vigilancia epidemiológica de rutina de bacterias resistentes se basa en métodos fenotípicos que fallan en detectar algunos mecanismos de resistencia y limitan el análisis de la diseminación de microorganismos resistentes.

En las últimas décadas la integración de técnicas de diagnóstico molecular a la epidemiología tradicional, dieron lugar a la Epidemiología Molecular, que aborda con mayor precisión el estudio de las enfermedades infecciosas causadas por estas bacterias. Su utilización ha permitido identificar de forma más precisa mecanismos de resistencia, el grado de similitud entre el agente infeccioso y la fuente de infección, el comportamiento, emergencia y diseminación, así como el establecimiento de estrategias de manejo y control más certeras. La Epidemiología Molecular ha cambiado la forma en que la vigilancia epidemiológica es realizada, por tanto, es posible enfrentar más rápidamente el avance de la resistencia.

Particularmente, la implementación de un modelo basado en Epidemiología Molecular ha posibilitado un mejor entendimiento del comportamiento de las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a carbapenémicos en Medellín, una de las ciudades de Colombia más afectadas por esta problemática (8-12).

Estos trabajos permitieron detectar un aumento de cepas *P. aeruginosa* portadoras de KPC, un mecanismo de resistencia descrito casi que exclusivamente para otros modelos bacterianos de Enterobacterias, que presentaron además alta diversidad entre las instituciones hospitalarias, pero al interior de cada institución se encontraron cepas con características propias. La mayoría de estos aislamientos pertenecían a un clon exitoso a nivel mundial denominado ST235, el cual se ha reportado en varios países de Europa y Asia (11). La investigación en BGN también posibilitó describir las infecciones causadas por estos microorganismos, sobresale el hallazgo de cepas de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos pertenecientes a los clones ST229 y ST758 causando principalmente osteomielitis e infecciones de piel y tejidos blandos contrario a lo previamente reportado, y revelando la importancia de este microorganismo como agente etiológico de este tipo de infecciones (13). Otro hallazgo importante ha sido la caracterización molecular de

aislamientos de cepas de *K. pneumoniae* en hospitales la ciudad (9) y la descripción de emergencia de cepas de *K. pneumoniae* diferentes al clon exitoso reportado a nivel mundial, el ST258, además de la emergencia de la resistencia a Colistina en esta Bacteria (12).

También se pudo establecer una alta frecuencia de mecanismos de resistencia a carbapenémicos diferentes a la producción de carbapenemasas, principalmente en *E. cloacae* y *P. aeruginosa*. En *E. cloacae*, se observó, en varias de las instituciones del estudio la emergencia de un fenotipo resistente a ertapenem no productor de KPC, en el cual se sospecha la sobre-expresión de AmpC y defectos en la expresión de porinas [datos en proceso de publicación].

Los resultados anteriores demuestran que la epidemiología de las bacterias resistentes depende de las características propias de cada región e incluso de cada institución y resalta la importancia de conocer los datos propios y no extrapolar información de trabajos realizados en otros lugares del mundo. Así mismo, sugieren la presencia de una alta presión de selección, en parte debido al uso indiscriminado de antibióticos, puesto que no existen regulaciones para sus ventas y existe un gran desconocimiento por parte del personal médico para el manejo de las infecciones causadas por bacterias resistentes.

Bibliografía.

1. **Leung E, Weil DE, Raviglione M, Nakatani H, World Health Organization World Health Day Antimicrobial Resistance Technical Working G.** The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. Bull World Health Organ. 2011;89(5):390-2. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.11.088435>
2. **Ventola CL.** The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015;40(4):277-83.
3. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. 2014.
4. **Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al.** Antibiotic resistance-the need for global solutions. Lancet Infect Dis. 2013;13(12):1057-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
5. Fernández-Canigia L, Dowzicky MJ. Susceptibility of important Gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012 Jan;11:29.

6. Villalobos AP, Barrero LI, Rivera SM, Ovalle M V, Valera D. [Surveillance of healthcare associated infections, bacterial resistance and antibiotic consumption in high-complexity hospitals in Colombia, 2011]. *Biomédica*. 2014/06/27 ed. 2014;34 Suppl 1:67–80
7. World Health Organization. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. 2001. p. 104.
8. Johanna Marcela Vanegas Munera, Olga Lorena Parra Montoya, Judy Natalia Jimenez Quiceno, "Molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli from infected pediatric population in tertiary - care hospitals in Medellín, Colombia: an increasing problem" .En: *BMC Infectious Diseases* ISSN: 1471-2334 ed: v.16 fasc.1 p.1 - 10 ,2016
9. Ocampo AM, Chen L, Cienfuegos AV, Roncancio G, Chavda KD, Kreiswirth BN, **Jiménez JN**. A Two-Year Surveillance in Five Colombian Tertiary Care Hospitals Reveals High Frequency of Non-CG258 Clones of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Distinct Clinical Characteristics. *Antimicrob Agents Chemother*. **2016; 60: 332-342**.
10. Vanegas JM, Ospina WP., Higueta LF, y **Jiménez JN**. First reported case of an OXA-48-producing isolate from a Colombian patient. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2016; 6:67–68.
11. Vanegas Johanna M., Cienfuegos Astrid V., Ocampo Ana M., López Lucelly, Del Corral Helena, Roncancio Gustavo, Sierra Patricia, Echeverri Lina, Ospina Sigifredo, Maldonado Natalia, Robledo Carlos, Restrepo Andrea, **Jiménez J. Natalia**. Similar Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* Producing KPC and VIM Carbapenemases in Diverse Genetic Clones at Tertiary - Care Hospitals in Medellín, Colombia. *J Clin Microbiol*, 2014; 52:3978-3986.
12. Cienfuegos AV, Chen L, Kreiswirth B, Jiménez N. Colistin Resistance in Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Mediated by Chromosomal Integration of Plasmid DNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. August 2017; 61(8): 1-5
13. Vanegas JM, Roncancio G, **Jiménez JN**. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *Revista CES MEDICINA*. 2014; 28(2): 233-246