Rev Cub Med Int Emerg 2012;11(4) 2613-2618

TRABAJOS DE REVISIÓN

Carbapenemasas, una amenaza actual

Carbapenemases, an actual threat

Dr. Moises Morejón García.

Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

RESUMEN

A pesar de que la resistencia bacteriana es un fenómeno evolutivo natural, la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos en los últimos 70 años ha acelerado su ritmo mucho más que lo ocurrido en millones de años anteriores. Múltiples mecanismos de resistencia han desarrollado las bacterias en su evolución; producción de enzimas inactivadoras, mutación de sitios de acción, bomba de expulsión, etc. La producción de carbapenemasas, enzimas inactivadoras de carbapenemicos, es uno de los más recientes, pero quizás de los más preocupantes ya que inactivan prácticamente al último escalón terapéutico frente a microorganismos gramnegativos multirresistentes. Se realizó una revisión de artículos publicados en distintos idiomas, relacionados con carbapenemasas. La aparición y desarrollo de las carbapenemasas es una amenaza mundial, el uso desmedido de los carbapenemicos es el factor principal, medidas para lograr un uso adecuado y racional sería la estrategia más adecuada en el presente para preservar estos antibióticos para el futuro.

Palabras clave: Betalactamasas, carbapenemasas, metalobetalactamasas, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Although bacterial resistance is a natural evolutionary phenomenon, the selective pressure exerted by antibiotic use in the past 70 years has accelerated its rhythm more than has happened in millions of years before. Bacteria have developed multiple resistance mechanisms in its evolution: production of inactivating enzymes, mutation sites of action, efflux pump, etc. Production of carbapenemase–carbapenem inactivating enzymes-, is one of the most recent, but perhaps of the greatest concern

because virtually inactivate the last therapeutic step against multidrug-resistant gram-negative organisms. A review of articles published in different languages related to carbapenemases is presented. The emergence and development of carbapenemases is a global threat and overuse of carbapenems is the main factor. Measures to achieve a proper and rational use of carbapenems would be the best strategy to preserve these antibiotics for the future.

Key words: lactamases, carbapenemases, metallo-carbapenemases, bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

La aparición y desarrollo de las betalactamasas comenzó desde el descubrimiento y utilización de los betalactamicos; primero las penicilinas en la década de 1940 y posteriormente las cefalosporinas en los años 1960. Estas enzimas inactivadoras de betalactamicos fueron ampliando su espectro; penicilinasas, cefalospirinasas, betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y más recientemente las carbapenemasas (MBL). Son estas últimas el interés de nuestra revisión, enzimas capaces de hidrolizar los carbapenemicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) prácticamente el último escalón de tratamiento frente a bacilos gramnegativos multirresistentes. Los primeros reportes de carbapenemasas en la década de 1980 y su posterior diseminación por todo el planeta, en un momento en que no se prevé la aparición de ningún nuevo antimicrobiano frente a microorganismos gramnegativos en los próximos diez años, preocupa al mundo científico.

En la década de 1980 se reportó en Japón en un aislamiento de Aeromonas hydrophila la primera carbapenemasa, enzima capaz de generar resistencia a carbapenemicos: imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem.[1]

Existen reportes sobre aislamientos de carbapenemasas tipo Seoul imipenemasa (SME-1) en Londres en 1982 en cepas de Serratia marcescens e imipenemasas (IMI-1) en California en 1984 en Enterobacter cloacae y posteriormente en 1990 en Francia de NMC-A, también en Enterobacter cloacae.[2]

El reporte en 1996 en un hospital de Carolina del Norte de la primera cepa de Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas (KpC), generó preocupación en el mudo científico, un brote en el año 2001 en hospitales de New York y New Jersey creó una alarma mayor, estas cepas posteriormente se diseminaron por 27 estados norteamericanos e incluso han sido reportadas en múltiples países latinoamericanos; Argentina, Bolivia, Colombia, Venezuela, Uruguay, Brasil, Puerto Rico y también en China, Israel y Francia.[3-5]

En la primera década del 2000, comenzaron a aparecer reportes de la presencia de carbapenemasas en el Sureste Asiático, Hong Kong y Singapur, incluso en Europa se aísla de una cepa de Acinetobacter baumannii la primera variante IMP-2. Por su parte en América aumentaron los reportes de IMP en EE.UU, Canadá, y Brasil.[6]

La segunda familia de metalobetalactamasas, denominadas verona integron encoded metallo-β-lactamase (VIM-1) fue aislada en 1999 simultáneamente de una cepa de Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter sp en Italia.[7]

La tercera familia denominada Sao Paulo metalo-beta-lactamasa (SPM-1) fue aislada de una cepa de Pseudomonas aeruginosa en Brasil.[8]

En Cuba se han realizado varios reportes de aislamientos de cepas productoras de carbapenemasas, lo que nos pone alerta para su vigilancia.[9,10]

Los carbapenemicos han sido la principal terapéutica frente a las infecciones graves por microorganismos gramnegativos multirresistentes, la aparición e incremento de las carbapenemasas pone en peligro la efectividad de esta familia de antibióticos, según el reporte global y el reporte de SENTRY, las tasas de Latinoamérica son más elevadas que las de EE.UU y Europa.[11]

Una alarma epidemiológica provocó, en 2008 el aislamiento de una nueva metalobetalactamasa que le nombraron Nueva Delhis metalobetalactamasa (NDM-1) debido a que se aisló en Suecia e Inglaterra en pacientes provenientes de la India y Pakistán. Un estudio buscando la presencia de dicha enzima realizado en 29 países europeos entre los años 2008-2010 reportó 77 casos en 13 de los países estudiados, predominando los aislamientos de Klebsiella pneumoniae (54 %).[12] Posteriormente se reportaron aislamiento de NDM-1 en Japón, Australia, Canadá y los Estados Unidos de América.

El 17 de noviembre de 2011 fue aislada por primera vez en Latinoamérica, en una cepa de Klebsiella pneumoniae la NDM-1, el reporte ocurrió en Guatemala; por tal motivo la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta para la vigilancia y detección de estas cepas que aumentan la morbilidad y la mortalidad por infecciones asociadas a los cuidados sanitarios.

Las carbapenemasas se clasifican en dos grupos; serinobetalactamas y metalobetalactamas:

Serinobetalactamasas: KpC, OXA, NMC, IMI, GES, SME
Metalobetalatamasas: IMP, VIM, SPM, SPM, GIM, AIM, DIM, NDM-1

Estos grupos presentan características disímiles; las serinoenzimas son enzimas de la clase A o D de Ambler y tienen menor actividad hidrolítica que las metaloenzimas, no hidrolizan aztreonam, pueden ser inhibidas por inhibidores de betalactamasas.[13]

Las metalobetalactamasas pertenecen a la clase B de Ambler, y al grupo 3 de la clasificación de Bush, constituyen las carbapenemasas adquiridas de mayor relevancia clínica ya que tienen capacidad de hidrolizar a todos los antibióticos β-lactámicos, excepto el aztreonam y no ser inhibidas por los inhibidores de betalactamasas.

Tanto las metaloenzimas como las serinoenzimas son detectadas fundamentalmente en enterobacterias y bacilos no fermentadores (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii), creando una complejidad terapéutica, ya que aún no se ha determinado la antibioticoterapia de elección frente a dichas cepas, las cuales generan

multirresistencia frente a; piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La fosfomicina disódica endovenosa ha mostrado ser de utilidad frente a cepas KpC, otras posibles opciones terapéuticas son tigeciclina, colistina y aztreonam, en monoterapia o más frecuentemente combinados.[14-18]

La propagación mundial de estas enzimas, su prevalencia en ascenso y su repercusión sobre los resultados terapéuticos obligan a los países a crear sistema de detección y vigilancia de las mismas.

En el año 2009 el Clinical and Laboratory Estándar Institute (CLSI) recomendó el test de Hodge modificado (Hodsuda) para la detección de las carbapenemasas, este método permite la detección de carbapenemasas pero no discrimina entre serinobetalactamas y metalobetalactamas.

Otras recomendaciones para identificar las metalobetalactamasas fue utilizar agentes quelantes como el ácido etilenodiaminotetracetico (EDTA) y el acido 2-mercaptopropiónico (2-MPA), no existe consenso sobre cual es el mejor sustrato ni el mejor inhibidor de estas enzimas, por tal razón las dos opciones es; el disco de IMP con EDTA y también el ensayo epsilométrico para detección de MBL (Etest MBL), empleando tiras IMIK/IMI+EDTA, método poco complejo pero muy costoso, además no puede ser utilizado en cepas productoras de carbapenemasas tipo oxacilinasas (OXA) ya que puede arrojar falso positivo, recordando que estas se presentan con frecuencia en A. baumannii.[19,20]

Una preocupación actual es que los genes que codifican estas enzimas se encuentran incluidos en plásmidos conjugativos que le confieren a las bacterias un gran potencial de diseminación a otros patógenos nosocomiales. El uso desmedido de carbapenémicos es un factor importante en la generación y selección de organismos productores de carbapenemasas, su uso adecuado prolongaría su utilización futura, en un momento en que no está previsto ningún nuevo antimicrobiano frente a gramnegativos.

El uso excesivo de los carbapenemicos se imbrica como factor promotor de la aparición de las MBL, por tanto el uso adecuado de los mismos sería una medida apropiada para preservar esta potente familia de antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Masidda OG, Rossolini M, Satta G. The Aeromonas hydrophyla cph A gene: molecular heterogeneity among metallo-B-lactamases. J Bacteriol 1991;173:4611-7
2. Echeverri L M, Cataño JC. Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Atreia 2010; 23(3):240-9.
3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. AntimicrobAgentsChemother. 2001; 45:1151-61.
4. Bratu S, Brooks S, Burney S, et al. Detection and spread of Escherichia coli possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. Clin Infect Dis. 2007; 44: 972- 975.

5. Bratu S, Mooty M, Nichani S, et al. Emergence of KPC-possessing Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:3018-20.
6. Andrade V. Emergencia dela resistencia a carbapenemes en Pseudomonas aeruginosa productora de metalo-B-lactamasas. Bioquimia 2005;30:53-58
7. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosasnte G, Fonatana R, et al. Clomning and characterization of blaVIM a new integrion-borne metallo-ß-lactamase gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate. Antimicrob Agents Chemoter 1999;43:1584-1590
8. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, Gales AC, Biedenbach DJ, Jones RN et al. Molecular characterization of SPM-1 a novel metallo-B-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Antimicrob 2002; 50: 673-9.
9. Hart Casares Marcia, Espinosa Rivera Fidel, Halley Posada María del Carmen, Martínez Batista María Luisa, Montes de Oca Méndez Zurelys. Resistencia a antibióticos en cepas de Acinetobacter baumannii aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Rev cubana med 2012; 49(3):218-227.
10. Pedros W, Ramos A, Nodarse R, Padrón A, De armas E. Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (blee). Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias 2006;5(1):294-301
11. Suarez CJ, Kattan JN, Guzman AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en P. aeruginosa, Acinetobacter y Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención y control. Infect. 2006; 10(2):85-93.
12. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J, the European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1–producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010; 15(46):19716.
13. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias gramnegativas. CIDEIM 2008; 12: 217-26.
14. Oliver A. Resistencia a carbapenemes y Acinetobacter baumannii. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22(5):259-61.
15. Hurtado Isabel C, Trujillo Mónica, Restrepo Andrea, Garcés Carlos, Tamayo Carolina, Mesa Juan G. Experience with tigecycline compassionate use in pediatric patients infected with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae. Rev. chil. infectol. 2012; 29(3): 317-21.
16. Jimeno A. Detección de un brote epidémico por Pseudomonas aeruginosa multirresistente productora de metalo beta lactamasa. Rev Clin Esp. 2011.doi:10.1016/j.rce.2010.12.006
17. Cordova e, Lespada MI, Gómez N, Pasteran F, Oviedo V, Rodríguez C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por Klebsiella pneumoniae productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. 2012;30 (7):376-9
18. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Pública. 201; 30(6): 519-28.
19. Meyer G, Ulrich S. Fenótipos de betalactamases em Klebsiella pneumoniae de hospital de emergência de Porto Alegre. Bras Patol Med Lab 2011;47(1):25-31
20. Radice M, Marin M, Giovanakis M, Bay C, Almuzara M, Limansky A, et al. Criterios de ensayo, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos en los bacilos gram negativos no fermentadores de importancia clínica: recomendaciones de la Subcomisión de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina

de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas, Asociación Argentina de Microbiología. Revista Argentina de Microbiología (2011) 43: 136-53.
21. Munoz JL. Bacterias problemáticas. Rev Esp Quimioter. 2008; 21: 2-6.

Recibido: 14 de septiembre de 2012
Aprobado: 29 de octubre de 2012

Dr. Moises Morejón García. Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Manuel Fajardo. La Habana, Cuba. Dirección electrónica: moisesm@infomed.sld.cu