

Primeros aislados de *Escherichia coli* con carbapenemasas tipo OXA-48 en Panamá

Olmedo Villarreal^{1,2,*}, José Anel González^{1,3}, Anisabel González⁴, Angela Zurita⁵

Resumen

La OXA-48, una beta-lactamasa de clase D, posee una capacidad de diseminación muy alta, hidroliza los carbapenémicos débilmente; sin embargo, cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia como las B-lactamasas de espectro extendido (ESBL), AmpC o problemas de impermeabilidad; el nivel de resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos es alto. Describimos los primeros aislados de OXA-48 en cepas de *Escherichia coli*, en un hospital de segundo nivel, de la Ciudad de Panamá. El primer caso reportado, presentaba infección de tejidos blandos, los otros cuatro casos fueron clasificados como colonizados; los pacientes eran diabéticos, e inmunosuprimido por VIH. Es necesario fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, la investigación epidemiológica, y reevaluar los protocolos de atención en las clínicas de heridas; considerar la toma de hisopados rectales para la identificación temprana de pacientes colonizados y así evitar su propagación.

Palabras claves: OXA-48, resistencia bacteriana, carbapenemasas

First isolates of *Escherichia coli* with carbapenemases type OXA-48 in Panama

Abstract

The OXA-48, a class D beta-lactamase, has a high dissemination capacity, weakly hydrolyzes carbapenems; however, when associated with other resistance mechanisms such as extended-spectrum β -lactamases (ESBL), AmpC, or impermeability issues; the level of resistance to cephalosporins and carbapenems is high. We describe the first isolates of OXA-48 in *Escherichia coli* strains in a second-level hospital in Panama City. The first reported case had soft tissue infection, the other four cases were classified as colonized; the patients were diabetic and immunosuppressed due to HIV. It is necessary to strengthen surveillance of antimicrobial resistance, epidemiological research, and reevaluate wound clinic care protocols; consider rectal swabbing for early identification of colonized patients to prevent their spread.

Keywords: OXA-48, bacterial resistance, carbapenemases

Introducción

La aparición de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE), es un problema de salud pública global en rápida evolución. La resistencia adquirida en *Enterobacteriaceae* conferidas por las carbapenemasas, es de gran preocupación por su gama cada vez más diversa de enzimas; incluida, la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), la carbapenemasa similar a la oxacilinas (OXA-48 y OXA-181), la metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM), la metalo- β -beta lactamasa codificada por integrones de Verona (VIM) y la imipenemasa (IMP), que se han diseminado globalmente¹.

La OXA-48 una beta-lactamasa de clase D identificada por primera vez en Turquía en 2001 en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*; aunque posterior a esto se han detectado esporádicamente en cepas de *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*². El epicentro de la producción de OXA-48 se encuentra en Turquía; sin embargo, se han reportado brotes hospitalarios o casos aislados en diversos países mediterráneos, Medio Oriente, África, Asia y América del Sur³; demostrando una capacidad de diseminación muy alta. En Turquía se han publicado informes K. pneumoniae resistente a carbapenémicos y de la coproducción de dos genes ($bla_{KPC} + NDM$ y $bla_{OXA-48 + KPC}$)⁴.

1 Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos. Panamá.

2 <https://orcid.org/0000-0001-7916-0071>

3 <https://orcid.org/0000-0003-4285-2298>

4 Unidad de Epidemiología e Infecciones Nosocomiales, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos. Panamá. <https://orcid.org/0000-0001-8112-8150>

5 Laboratorio clínico, Sección de Microbiología, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos. Panamá. <https://orcid.org/0000-0002-9372-1186>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: villarreal.md@hotmail.com

Recibido: 09/04/2024; Aceptado: 29/07/2024

Cómo citar este artículo: O. Villarreal, et al. Primeros aislados de *Escherichia coli* con carbapenemasas tipo OXA-48 en Panamá. Infectio 2024; 28(4): 246-249

El gen *bla*_{OXA-48} está situado en Tn 1999, un transposón compuesto formado por dos copias de la secuencia de inserción IS 1999; Las β -lactamasas de clase D hidrolizantes de carbapenem tipo OXA-48 se reportan cada vez más en especies enterobacterianas; a la fecha, se han identificado seis variantes similares a OXA-48, siendo OXA-48 la más extendida a nivel global⁵. Estas enzimas hidrolizan las penicilinas en un nivel alto y los carbapenémicos en un nivel bajo, evitando a las cefalosporinas de amplio espectro y no son susceptibles a los inhibidores de la β -lactamasa.

La OXA-48 posee mayor actividad que el resto de las carbapenemasas de su clase para hidrolizar el imipenem, 10 veces mayor que las enzimas OXA de los *Acinetobacter*. En contraste con otras carbapenemasas, la OXA-48 hidroliza los carbapenémicos débilmente; sin embargo, cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia como la producción de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), AmpC o problemas de impermeabilidad; el nivel de resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos es alto⁶.

Si bien las carbapenemasas están identificadas en toda Latinoamérica, solo se han reportado casos de *bla*_{OXA-48} en países de Sur América como Argentina, Perú, Ecuador, Brasil, Chile y Paraguay; en Centro América, solo Guatemala ha reportado OXA-48 en *K. pneumoniae* y *E. coli*⁷.

La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) quienes monitorean la resistencia a los carbapenémicos, reportaban estas resistencias como un hallazgo esporádico; pero desde el año 2010 han notificado un incremento lento pero sostenido de estos mecanismos de resistencia⁸. Luego de la pandemia de COVID-19 en 2020; las autoridades sanitarias en Latinoamérica emitieron alertas sobre la emergencia de Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC) no descritas previamente, y el aumento del número de aislados que expresan dos o más de estas enzimas. En 2022, Panamá reportó sus primeros aislados de *E. cloacae complex* coproductores de KPC y NDM.

Las bacterias (especialmente *K. pneumoniae* y *E. coli*) con *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-181} y *bla*_{OXA-232} están surgiendo en diferentes partes del mundo y lo más probable es que no se registren debido a problemas con la detección de laboratorio de estas enzimas. La comunidad médica debe ser consciente de la amenaza inminente que representan las bacterias con carbapenemasas similares a OXA-48⁹.

En 2008, Argentina reporta *bla*_{OXA-48} en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*; de muestras clínicas (sangre y líquido peritoneal); asociados a la variante OXA-163, las cuales tienen menor capacidad para hidrolizar carbapenémicos que la OXA-48(10). En Ecuador alertaron sobre sus primeros aislados coproductores de KPC y OXA-48 en *E. coli* a principios de 2021; Chile y Guatemala reportaron ese mismo año carbapenemasas del tipo OXA-48, la cual no había sido identificada previamente⁸.

Perú en 2021, registro sus primeras infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48, en dos mujeres, la primera, con diabetes tipo I, trasplantada de riñón y páncreas; el segundo, en una paciente que se le realizó cirugía bariátrica. Los aislados fueron en orina y secreción endotraqueal⁷.

La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, recomienda a los estados miembros que implementen y fortalezcan la vigilancia e investigación epidemiológica para detectar y caracterizar mecanismos de resistencia a los carbapenémicos con el fin de tomar medidas oportunas para prevenir la transmisión en los establecimientos de salud, e implementar de forma efectiva los programas para optimizar el uso de antimicrobianos.

Descripción de los casos

Describimos los primeros aislados de *E. coli* con producción de doble carbapenemasa, incluyendo OXA-48 (Tabla1), detectada por primera vez en la República de Panamá, en un hospital general de segundo nivel de complejidad.

Los pacientes se encontraban hospitalizados en sala de medicina interna. El caso índice; produjo la búsqueda activa de casos; detectando 4 casos más.

Caso 1: Masculino de 38 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, sin hospitalizaciones previas, ingresado por pie diabético infectado, por lo cual recibió antibióticos, niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 10.4%; 19 días posterior a su ingreso se aísla *E. coli* NDM/OXA-48 en un cultivo de la úlcera del pie, se le realizó hisopado rectal encontrado *E. coli* NDM/OXA-48. Luego de 34 días de estancia hospitalaria, egresa vivo del hospital con clasificación de infección en tejido blandos por *E. coli* NDM/OXA-48.

Caso 2: Masculino de 62 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, encamado por secuelas de isquemia cerebral, sonda uretral permanente, sin hospitalizaciones en los últimos 6 meses, acude mensualmente a institución de salud para cambio de sonda uretral. Ingresado por infección del tracto urinario recurrente, recibió antibióticos; al ser contacto de caso índice, se le realizó hisopado rectal, aislando *E. coli* NDM/OXA-48; en el urocultivo hubo crecimiento de múltiples bacterias, interpretado como muestra contaminada. Luego de 24 días de estancia hospitalaria, fallece y se clasifica como colonizado.

Caso 3: Femenina de 58 años, antecedente de diabetes mellitus tipo 2, sin hospitalización en los últimos 6 meses. Ingresada por pie diabético infectado, HbA1c 8.1%, recibió antibiótico desde su ingreso, luego de múltiples limpiezas y desbridamientos, ameritó amputación infra condílea. Al ser contacto de caso índice se realizó hisopado rectal detectando *E. coli* NDM/OXA-48, sin otro aislado microbiológico. Luego de 37 días de estancia hospitalaria egresa viva, clasificada como paciente colonizada.

Caso 4: Femenina de 48 años, antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, y de amputación del miembro inferior izquierdo por pie diabético infectado. Sin hospitalización en los últimos 6 meses. Es ingresada por pie diabético derecho infectado; HbA1c 5.6%, recibió antibióticos desde su ingreso; se le realiza hisopado rectal detectando *E. coli* NDM/OXA-48. Sin otro aislado microbiológico, se da egreso 13 días posterior a su admisión, y es clasificada como colonizada.

Caso 5: Masculino de 60 años, con antecedente de VIH en fase SIDA, sin hospitalización en los últimos 6 meses; es ingresado por neumonía de la comunidad, en choque séptico y lesión renal aguda; se le indicaron antibióticos desde su ingreso, posteriormente se reporta en esputo PCR-MTB detectado; diagnosticando tuberculosis pulmonar. Al ser contacto de caso índice, se realizó hisopado rectal, encontrando *E. coli* NDM/OXA-48. Luego de 66 días de hospitalización, egresa vivo, clasificado como colonizado.

En todos los casos se utilizó para la detección de los genes de carbapenemasas, reacción en cadena de polímeros en tiempo real (PCR) automatizada (Xpert Carba-R).

Discusión

La resistencia en bacterias clínicamente relevantes es una de las amenazas más importantes para la salud pública y especialmente en población vulnerable.

La detección por primera vez de *E. coli* con OXA-48 en Panamá es preocupante por su riesgo de diseminación, siendo una característica propia de esta carbapenemasa; y al ser la *E. coli* el principal agente etiológico de las infecciones urinarias en nuestro medio; los microorganismos con doble carbapenemasa se aíslan cada vez más frecuentes, tal como se dio en estos casos.

Los pacientes eran inmunosuprimidos, con Diabetes Mellitus no controlada, en su mayoría sin hospitalizaciones previas, pero todos recibieron antibiótico desde su ingreso, y en promedio con 34.8 días de hospitalización. Cuatro de los cinco pacientes, visitaban con frecuencia la clínica de heridas para curaciones por pie diabético; por lo que pudiéramos tener casos previos no detectados y mayor número de colonizados.

La detección de nuevos genes de resistencia, productores de enzimas como OXA-48, representa resistencia a penicilinas, susceptibilidad disminuida a cefalosporinas de amplio espectro e hidrólisis parcial de imipenem; sin embargo, la presencia de doble carbapenemasa, convierte esta infección en un reto terapéutico, ante la ausencia en el país de nuevas opciones antibióticas, complicando así el pronóstico del paciente. Debemos fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, la investigación epidemiológica, reevaluar los protocolos de atención en unidades ambulatorias, considerar la toma de hisopados rectales para la identificación temprana de pacientes colonizados, así como fortalecer los programas

Tabla 1. Características fenotípicas y susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas de *Escherichia coli* NDM/OXA-48.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
AMIKACINA	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
AMPIC/SULBAC	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
AZTREONAM	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
CEFEPIMA	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
CEFTAZIDIMA	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
CEFTAZ/AVIBAC	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
CIPROFLOXAC	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
IMIPENEM	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Sensible
MEROPENEM	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
PIPERAC/TAZOB	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
TIGECICLINA	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
VIM	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
NDM	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
KPC	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
IMP	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
OXA-48	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
ESBL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
MCR-1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

VIM: Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase; **NDM:** New Delhi Metallo- β -lactamase; **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa; **IMP:** imipenemasas; **OXA-48:** oxacilinas; **MCR-1:** Mobile Colistin Resistance; **ESBL:** Extended-spectrum beta-lactamase

de prevención, control de infecciones, y la administración de antimicrobianos en entornos clínicos para mitigar la inminente aparición y transmisión de bacterias resistentes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Se cumplieron con los procedimientos establecidos en las normas éticas del comité de experimentación humana institucional de la Caja de Seguro Social de Panamá, y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Protección de población vulnerable. El estudio no involucró población vulnerable.

Confidencialidad. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes, los mismos fueron evaluados y aprobados por el comité de Bioética institucional de la Caja de Seguro Social de Panamá. Se guardó estricta confidencialidad de las identidades de los pacientes y no se divulgó ningún dato que pudiera identificarlos. Se cumplieron con las normas de buenas prácticas clínicas.

Privacidad. El autor ha garantizado la protección y privacidad de los datos de los pacientes.

Financiación. Los autores no recibieron fondos para la realización de este reporte.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos. A todo el personal de la sala de medicina interna del Hospital Irma De Lourdes Tzanetatos.

Contribución de los autores. *Dr. Olmedo Villarreal:* Concepción y diseño del reporte, aprobación final de la versión a publicar; *Dr. Jose A. Gonzalez:* Redacción y revisión de manuscrito; *Licda. Angela Zurita:* Procesamiento e identificación microbiológica, revisión de manuscrito; *Dra. Anisabel Gon-*

zalez: Recolección de datos y revisión de manuscrito. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

1. Mohanty S, Mittal G, Gaiind R. Identification of carbapenemase-mediated resistance among Enterobacteriaceae bloodstream isolates: Amolecular study from India. *Indian J Med Microbiol* 2017;35:421-5. Doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_386
2. Thomas GR, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2022 Nov;28(11):1-8. doi: 10.3201/eid2811.220415. PMID: 36286547; PMCID: PMC9622262.
3. Van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017 May 19;8(4):460-469. doi: 10.1080/21505594.2016.1222343. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27593176; PMCID: PMC5477705.
4. Genç S, Kolaylı F, Özçelik EY. Molecular characterization of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains by multiplex PCR and PFGE methods: The first *K.pneumoniae* isolates co-producing OXA-48/KPC and KPC/NDM in Turkey. *J Infect Chemother*. 2022 Feb;28(2):192-198. doi: 10.1016/j.jiac.2021.10.009. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34711509.
5. Ma L, Wang JT, Wu TL, Siu LK, Chuang YC, Lin JC, Lu MC, Lu PL. Emergence of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *PLoS One*. 2015 Sep 28;10(9):e0139152. doi: 10.1371/journal.pone.0139152. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(10):e0141179. PMID: 26414183; PMCID: PMC4587373.
6. Sainz-Rodríguez, R., Valverde-Troya, M., Bermudez-Ruiz, M. P., & Palop-Borrás, B. (2017). Evaluación de un ensayo inmunocromatográfico para la detección de carbapenemasa OXA-48. *Rev Esp Quimioter*, 30(1), 45-49. <https://seq.es/seq/0214-3429/31/3/guzman-agosto2018.pdf>
7. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Galas MF, Ramón-Pardo P, Melano RG. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2022 Nov;28(11):1-8. doi: 10.3201/eid2811.220415. PMID: 36286547; PMCID: PMC9622262.
8. 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. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
9. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 13;33(1):e00102-19. doi: 10.1128/CMR.00102-19. PMID: 31722889; PMCID: PMC6860007.
10. Poirel L, Castanheira M, Carrère A, Rodríguez CP, Jones RN, Smayevsky J, Nordmann P. OXA-163, an OXA-48-related class D β -lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2546-51. doi: 10.1128/AAC.00022-11. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422200; PMCID: PMC3101449.