

# *Escherichia Coli* productora de Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa en Colombia: reporte de caso

Cristian Correa\*, Elena Castro, Diana Salamanca, Luz Bustacara y Elkin Lemos

## Resumen

Notificamos un caso de infección por *Escherichia coli* productora de Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa (NDM) en un paciente que desarrolló un absceso subcapsular hepático como complicación de una colecistectomía laparoscópica. La NDM es una carbapenemasa adquirida tipo Ambler B, que confiere resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos, excepto al aztreonam, aunque existen reportes de resistencia a este último. En Colombia, la primera descripción de cepas productoras de NDM se realizó en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una unidad de cuidados intensivos neonatales en Bogotá. Desde entonces se han realizado reportes de distintas cepas, siendo esta la primera reportada en el país relacionada con *Escherichia coli* productora de NDM.

**Palabras claves:** Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa; Enterobacteria; *Escherichia coli*; Beta-lactamasa de espectro extendido

## *Escherichia Coli* producing New Delhi metalo- $\beta$ -lactamase in Colombia: A case report

### Abstract

We report a case of infection by New Delhi metalo- $\beta$ -lactamase (NDM)-producing *Escherichia coli* in a patient who developed a subcapsular hepatic abscess as a complication of laparoscopic cholecystectomy. NDM is an acquired carbapenemase Ambler class B, which confers resistance to all  $\beta$ -lactams except aztreonam, although there are reports of resistance to the latter. In Colombia, the first report of NDM-producing strains was made on isolates of *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit in Bogota. There have since been reports of different strains, marking the first reported in the country of NDM-producing *Escherichia coli*.

**Keywords:** New Delhi metalo- $\beta$ -lactamase; Enterobacteria; *Escherichia coli*; Extended spectrum beta-lactamase

## Introducción

La aparición de resistencia a las carbapenemas entre las enterobacterias es un problema clínico a nivel mundial, teniendo en cuenta que estos fármacos representan el tratamiento de elección para infecciones severas ocasionadas por cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>1,2</sup>. La Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa (NDM) es una carbapenemasa adquirida de clase B, inicialmente reportada en un paciente suizo en un hospital de Nueva Delhi, India, que confiere resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos<sup>1,3</sup>. Aunque algunos reportes indican que la NDM no hidroliza monobactámicos, la mayoría de cepas productoras de NDM también expresan enzimas que podrían hidrolizar monobactámicos, haciendo a estas muy difíciles de controlar<sup>3,4</sup>.

La *E. coli* productora de carbapenemasa tipo NDM fue descrita inicialmente en 2009 en Suecia en pacientes pro-venientes de India, y desde entonces se han reportado múltiples casos alrededor del mundo<sup>5</sup>. La mayoría de los casos han sido re-

portados en Asia, principalmente en India<sup>6</sup>. En Latinoamérica se han reportado casos en Costa Rica y Nicaragua. En Colombia se han aislado cepas en Medellín y Bogotá<sup>7</sup>.

Presentamos el caso de un paciente en quien se aisló una *E. coli* productora de carbapenemasa tipo NDM en un cultivo de absceso subcapsular hepático luego de una colecistectomía por laparoscopia.

## Reporte de caso

Paciente varón de 51 años, procedente de Yopal, Casa-nare, quien fue sometido a colecistectomía por laparoscopia debido a piocolecisto en mayo de 2015, reingresando 28 días después de la cirugía con dolor abdominal, fiebre y malestar general. Se realizó ecografía hepática y de vías biliares y, posteriormente, TAC abdominal contrastado que evidenció colección hepática subcapsular de aproximadamente 400 ml en segmentos hepáticos 5, 7 y 8, por lo que se decidió iniciar tratamiento antibiótico con piperacilina/tazobactam 4,5 g IV cada 6 h durante 7 días y drenaje percutáneo de la lesión.

Servicio de Infectología, Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá, Colombia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdcrisliancorrea@gmail.com (C. Correa).

Recibido: 25/11/2015; Aceptado: 20/05/2016

Cómo citar este artículo: Correa C, et al. *Escherichia coli* productora de Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa en Colombia: reporte de caso. *Infectio* 2016. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i2.658>

Con relación a los exámenes de laboratorio se realizó BUN, creatinina, electrolitos, AST, ALT, bilirrubinas, glucemia y tiempos de coagulación, todos dentro de los límites normales, así como PCR cuyo valor fue de 13,3 y fosfatasa alcalina de 734. En el cultivo de la colección se aisló una *E. coli* multirresistente, con sensibilidad a doripenem, meropenem y tigeciclina, así como sensibilidad intermedia a cefepime (tabla 1). No obstante, la prueba fue enviada al laboratorio de salud pública de la secretaría distrital de salud, donde se realizaron las pruebas fenotípicas con el test de Hodge modificado (THM), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido fenilborónico (APB), confirmándose la presencia de una *E. coli* NDM.

## Discusión

Durante la última década ha sido notable la aparición de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se han reportado varios tipos de carbapenemasas tales como las Ambler clase A (p. ej., tipo KPC y GES), clase B (p. ej., IMP,

VIM, GIM y NDM), clase C (p. ej., AmpC, CMY-2, FOX y o.MIR) y las clase D (p. ej., OXA-1 y OXA-10)<sup>8</sup>. En Colombia circulan distintos tipos de carbapenemasas, siendo considerada una región endémica para las carbapenemasas tipo KPC, detectadas principalmente en enterobacterias y *Pseudomonas* spp<sup>6</sup>.

La aparición de la carbapenemasa más recientemente descrita, la NDM constituye un problema médico importante, ya que afecta la eficacia de la mayoría de β-lactámicos, excepto el aztreonam, incluyendo las carbapenemasas de amplio espectro. Aunque la mayoría de cepas productoras de NDM corresponden a enterobacterias, estas carbapenemasas ha sido reportada en *Acinetobacter* spp. Y más rara vez en *P. aeruginosa*, ambas especies causantes de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud<sup>10</sup>.

Estas bacterias NDM presentan el gen *bla*-NDM contenido en diferentes tipos de plásmidos, entre ellos IncA/C, IncF, IncL/M, principalmente<sup>6</sup>. Estos plásmidos albergan una variedad de determinantes de co-resistencia, incluyendo genes de β-lactamasas, genes de resistencia a las quinolonas y genes para la metilasa del ARNr 16S. El mecanismo por el que se produce la propagación se desconoce con claridad, aunque se cree que ocurre a través de un patrón de diseminación no clonal. La tipificación de multilocus de secuencias (MLST) de la *E. coli* NDM evidencia que las secuencias de locus más comúnmente encontradas son ST101, ST405, ST131 y ST410<sup>6</sup>.

Hasta la fecha se han reportado 8 variantes de NDM: NDM-1, NDM-2 producida por cepas de *A. baumannii* de Egipto, NDM-3, NDM-4, NDM-5, NDM-6, NDM-7 y NDM-8 producidas por distintas enterobacterias, entre ellas cepas de *E. coli* reportadas en Australia, India, Reino Unido, Nueva Zelanda, Francia y Nepal, respectivamente<sup>10</sup>.

En Colombia el primer hallazgo de cepas productoras de NDM se realizó el 2012 en 6 aislamientos de *K. pneumoniae* en Bogotá<sup>1</sup>, tras lo cual se ha producido un incremento significativo en la identificación de este tipo de carbapenemasas, representando una gran preocupación teniendo en cuenta la rapidez con que se ha diseminado a lo largo del mundo, y la posibilidad que en nuestro país este mecanismo de resistencia se vuelva de alta prevalencia, como ha ocurrido con otros tipos de carbapenemasas<sup>9</sup>.

Según el último reporte acerca de la circulación de carbapenemasas tipo NDM en Colombia, entre 2012 y 2014, emitido por el Instituto Nacional de Salud se han reportado 58 aislamientos de cepas productoras de NDM: la mayoría de estas cepas fueron *P. rettgeri*, seguidas de *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *E. coli*, *S. fonticola*, *A. faecalis*, *P. aeruginosa*, y *M. morgani*. Cuatro de estas cepas presentaron coproducción de NDM con otra carbapenemasa, una de las cuales presentaba *A. baumannii* (NDM+OXA-23) y las otras 3 *K. pneumoniae* (NDM+KPC). La mayoría de cepas fueron aisladas de muestras de orina, hemocultivos y secreción abdominal<sup>7</sup>.

**Tabla 1.** Susceptibilidad *in vitro* de la *E. coli* NDM en muestra de colección hepática

Antibiótico	MIC (µg/ml)	Interpretación
Ampicilina/sulbactam	> 16/8	R
Amikacina	> 32	R
Ampicilina	> 16	R
Aztreonam	16	R
Ceftriaxona	> 32	R
Ceftazidima	> 16	R
Ceftazidima/ácido clavulánico	> 2	R
Cefotaxima	> 32	R
Cefotaxima/ácido clavulánico	> 4	R
Cefoxitina	> 16	R
Cefazolina	> 16	R
Ciprofloxacina	> 2	R
Cefepima	16	I
Doripenem	≤ 0,5	S
Ertapenem	2	R
Gentamicina	> 8	R
Meropenem	≤ 1	S
Piperacilina/tazobactam	32	I
Piperacilina	> 64	R
Trimetoprima/sulfametoxazol	> 2/38	R
Tigeciclina	≤ 1	S
Tobramicina	> 8	R
<i>Fenotipificación:</i>		
THM	Positiva	
EDTA	Positiva	
APB	Negativa	

APB: ácido fenilborónico; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; MIC: Minimal Inhibiting Concentration; NDM: Nueva Delhi metalo-β-lactamasa; THM: test de Hodge modificado

La mayoría de carbapenemasas NDM son susceptibles solo a 2 antibióticos bactericidas (colistina y fosfomicina) y un solo antibiótico bacteriostático (tigeciclina). Dado que las NDM no hidrolizan el aztreonam, se ha sugerido que la combinación entre aztreonam y avibactam (también conocido como NXL-104), un nuevo inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, es una estrategia terapéutica posible contra las enterobacterias productoras de NDM. Esta opción terapéutica ha demostrado ser eficaz como terapia de combinación en estudios *in vitro*<sup>8</sup>.

### Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Escobar JA, Olarte NM, Castro B, Valderrama IA, Garzón MI, Martínez L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1957-60.
2. Solé M, Pitart C, Roca I, Fàbrega A, Salvador P, Muñoz L, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4402-4.
3. Liu Z, Li W, Wang J, Pan J, Sun S, Yu Y, et al. Identification and characterization of the first *Escherichia coli* strain carrying NDM-1 gene in China. *PLoS One.* 2013;8:e66666.
4. Shakil S, Azhar El, Tabrez S, Kamal MA, Jabir NR, Abuzenadah AM, et al. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM-1): An update. *J Chemother.* 2011;23:263-5.
5. Ghatak S, Singha A, Sen A, Guha C, Ahuja A, Bhattacharjee U, et al. Detection of New Delhi metallo-beta-lactamase and extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from mastitic milk samples. *Transbound Emerg Dis.* 2013;60:385-9.
6. Bushnell G1, Mitrani-Gold F, Mundy LM. Emergence of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase type 1-producing *Enterobacteriaceae* and non-*Enterobacteriaceae*: Global case detection and bacterial surveillance. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e325-33.
7. Circulación de carbapenemasas tipo Nueva Delhi Metallo-b-lactamasa (NDM) en Colombia 2012-2014. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2014.
8. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in gram-negative bacteria. *Biomed Res Int.* 2014;2014:249856.
9. Saavedra-Rojas S, Duarte-Valderrama C, González-de-Arias M, Ovalle-Guerro M. Emergence of Providencia rettgeri NDM-1 in two departments of Colombia, 2012-2013 [Article in Spanish]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2015, pii: S0213-005X(15)00198-6. doi: 10.1016/j.eimc.2015.05.011. [Epub ahead of print].
10. Mizuno Y, Yamaguchi T, Matsumoto T. A first case of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-7 in an *Escherichia coli* ST648 isolate in Japan. *J Infect Chemother.* 2014;20:814-6.