

Artículo Original

Caracterización fenotípica y genotípica de carbapenemasas producidas por patógenos bacterianos gramnegativos aislados en hospitales de Paraguay (2022)

Phenotypic and genotypic characterization of carbapenemases produced by Gram-negative bacterial pathogens isolated in hospitals in Paraguay (2022)

Nancy Lorena Melgarejo Touchet¹ 

Mario Fabián Martínez Mora¹ 

Cristina M Brítez¹ 

Pamela Dunjo¹ 

Aníbal Kawabata¹ 

Marcela Laconich¹ 

Juan Domingo Irala¹ 

Gloria Elizabeth Gómez Duarte¹ 

Ana María Cuevas Gorostiaga¹ 

Marta González¹ 

Evelyn López¹ 

Karina Abreu¹ 

Raquel Blasco Gavilán¹ 

Rosa Estela Portillo de Naleiro¹ 

Carolina Viera¹ 

Karen Antonella Jara Amarilla¹ 

Dolly Velázquez Sánchez¹ 

Jazmín Clarissa Pereira Martínez¹ 

Sara Ramírez¹ 

Viviana Rojas¹ 

Rocío Alejandra Lesme¹ 

Sonia Abente¹ 

Stefan Goertzen¹ 

Sofía Busignani¹ 

¹Grupo de investigación Resistencia a los Antimicrobianos (RAM). Asunción, Paraguay

Autor de Correspondencia: Mario Fabián Martínez Mora. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública, Departamento Bacteriología y Micología. Asunción, Paraguay. Correo electrónico: mfmarmora@gmail.com

Artículo recibido: 14 de setiembre de 2024. **Artículo aprobado:** 20 de febrero de 2025

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Melgarejo Touchet NL, Martínez Mora MF, Brítez C, Dunjo P, Kawabata A, Laconich M, et al. Caracterización fenotípica y genotípica de carbapenemasas producidas por patógenos bacterianos gramnegativos aislados en hospitales de Paraguay (2022). Rev. Nac. (Itaiguá). 2025;17:e1700106.

Editor responsable: Ángel Ricardo Rolón Ruíz Díaz . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional- Hospital Nacional, Departamento de Docencia e Investigación. Itauguá, Paraguay.

Revisor 1: Ruth Zárate Romero . Laboratorio Curie SRL. Asunción, Paraguay

Revisor 2: Diana Paola Dresler Sanabria . Universidad Nacional de Encarnación. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: la diseminación de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos representa una causa importante de morbi-mortalidad, siendo una amenaza creciente para la salud pública y de gran preocupación en el mundo. Aunque la resistencia a carbapenémicos puede ser debida a varios mecanismos, el más relevante, clínica y epidemiológicamente, es por producción de enzimas.

Objetivos: caracterizar fenotípica y genotípicamente carbapenemasas producidas por bacilos gramnegativos de importancia clínica aislados en hospitales de Paraguay en el año 2022 y evaluar la susceptibilidad a colistina.

Metodología: estudio multicéntrico, retrospectivo, realizado en 1226 cepas remitidas al Laboratorio Central durante el año 2022 para su caracterización fenotípica y genotípica. Fueron realizados estudios de identificación (métodos convencionales), susceptibilidad a colistina (microdilución en caldo), y de confirmación de genes de resistencia (moleculares).

Resultados: de las 1226 cepas estudiadas, 629 (51 %) correspondieron a no fermentadores (89 % *Acinetobacter* spp.) y 597 (49 %) a fermentadores (74 % *Klebsiella pneumoniae*). Las carbapenemasas confirmadas en *A. baumannii* fueron: OXA-23(94,9 %), NDM (3,1 %), OXA-23 + NDM (1,8 %) y OXA-23+NDM+OXA-58 (0,2 %); en *K. pneumoniae*: NDM (84,5 %), KPC (11,7 %), KPC+NDM (3,7 %) y NDM+OXA-48like (0,2 %); y en *P. aeruginosa* la prevalente fue NDM (50,9 %). La resistencia asociada a colistina, fue encontrada principalmente en *K. pneumoniae* (24 %).

Conclusión: en nuestro país es endémica la circulación de bacterias productoras de carbapenemasa. La coproducción de estas enzimas está confirmada. NDM es la prevalente en Enterobacterales y *P. aeruginosa* y OXA-23 en *A. baumannii*. La alta resistencia asociada a colistina en *K. pneumoniae* hace imperiosa la necesidad de contar con nuevos antimicrobianos más efectivos para el tratamiento de las infecciones.

Palabras clave: Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos, *Acinetobacter baumannii*, colistina, carbapenémicos, Paraguay.

ABSTRACT

Introduction: the dissemination of Gram-negative bacteria resistant to carbapenems represents an important cause of morbidity and mortality, being a growing threat to public health and of great concern worldwide. Although resistance to carbapenems can be due to several mechanisms, the most relevant, clinically and epidemiologically, is enzyme production. The **goals** of this study were to phenotypically and genotypically characterize carbapenemases produced by clinically important Gram-negative bacilli (GNB) isolated in hospitals in Paraguay in 2022 and evaluate the susceptibility to colistin.

Methodology: retrospective study, carried out on 1226 GNB strains sent to the Central Laboratory during 2022 for phenotypic and genotypic characterization. Identification studies were performed out by conventional methods, susceptibility to colistin by microdilution in broth, and molecular studies for the confirmation of resistance genes.

Results: in total, of 1226 GNB isolates, 629 (51 %) were confirmed as non-carbohydrate-fermenting GNB (89 % *Acinetobacter* spp.) and 597 (49 %) as carbohydrate-fermenting GNB (74 % *Klebsiella pneumoniae*). Carbapenemases OXA-23 (94.9 %), NDM (3.1 %), OXA-23+NDM (1.8 %) and OXA-23+NDM+OXA-58 (0.2 %) were confirmed in *Acinetobacter baumannii*; in *K. pneumoniae*: NDM (84.5 %), KPC (11.7 %), KPC+NDM (3.7 %) and NDM+OXA-48like (0.2 %); and in *P. aeruginosa* the prevalent was NDM (50.9 %). Colistin-associated resistance was found mainly in *K. pneumoniae* (24%).

Conclusions: in our country the circulation of carbapenemase-producing bacteria is endemic. The co-production of these enzymes is confirmed. NDM is prevalent in Enterobacterales and *P. aeruginosa*, and OXA-23 in *A. baumannii*. The high resistance associated with colistin in *K. pneumoniae* makes it imperative to have new, more effective antimicrobials for the treatment of infections.

Keywords: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, colistin, carbapenems, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana (RAM) es considerada actualmente como la pandemia silenciosa, causante de muchas muertes y elevados costos en la atención sanitaria. Hacer frente a esta pandemia es aún más complicada debido a la gran capacidad que poseen los microorganismos de desarrollar y propagar nuevos mecanismos de resistencia y a la cada vez más escasa disponibilidad de nuevos fármacos para combatir este flagelo⁽¹⁾.

La emergencia de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos se vio favorecida por la pandemia ocasionada por la COVID-19; constituyéndose en una de las principales preocupaciones para todos los establecimientos de salud por las consecuencias que producen^(2,3).

Según comunicado de prensa de la Organización Mundial de la Salud (OMS); de fecha 26 de abril de 2024; se demostró que durante la última pandemia se hizo uso excesivo de antibióticos en los pacientes hospitalizados por COVID-19, de manera generalizada en todo el mundo, lo cual pudo haber exacerbado la propagación «silenciosa» de la resistencia a los antimicrobianos⁽⁴⁾.

A fin de promover la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos, necesarios para frenar la propagación de la RAM, la OMS publicó en el año 2017 y actualizó en mayo del 2024, una lista de patógenos bacterianos resistentes a los antibióticos clasificadas en tres categorías (crítica, alta y media) para facilitar el establecimiento de prioridades, en base a la necesidad de obtener nuevos antibióticos que son necesarios para frenar la propagación de resistencias a los antimicrobianos⁽⁵⁾.

En Paraguay, los bacilos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos por producción de carbapenemasa representan un severo problema en los hospitales. Durante la pandemia por COVID-19 la mayoría de los laboratorios de Microbiología notificaron un incremento en el número de aislamientos de este tipo de microorganismos, además de confirmarse la doble producción de carbapenemasas en algunos grupos bacterianos como *Acinetobacter baumannii* y Enterobacterales^(1,6,7).

Los trabajos de vigilancia laboratorial son cruciales para la detección de mecanismos inusuales y emergentes de resistencia. En Paraguay, tenemos constituida la Red de Vigilancia Laboratorial de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) Paraguay, que fue aprobada por Resolución del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Resolución S.G. N° 123/2024), quedando establecido de manera legal el trabajo llevado a cabo en el país desde el año 1997⁽⁸⁾.

Los objetivos de la realización del presente trabajo fueron:

General:

Caracterizar genotípicamente las carbapenemasas de los bacilos gramnegativos de importancia clínica aislados en los distintos hospitales de Paraguay durante el 2022 y relacionar con la sensibilidad a la colistina de las bacterias en estudio.

Específicos:

- Conocer las bacterias resistentes a carbapenémicos circulantes en hospitales del país.
- Determinar los genotipos de carbapenemasas de las cepas remitidas.
- Precisar el origen (tipo de muestra clínica) de los aislamientos.
- Conocer el rango etario de los pacientes de quienes fueron aisladas las bacterias en estudio.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de corte transversal realizado en aislamientos de bacilos gramnegativos provenientes de 24 centros colaboradores de la Red de Vigilancia Laboratorial de la RAM, remitidos al Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) entre enero y diciembre de 2022, para estudio de resistencias inusuales (estudios fenotípicos y genotípicos para confirmación de portación de carbapenemasas y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana).

Los criterios de derivación de las cepas fueron:

En Enterobacterales:

- Halo de inhibición de imipenem ≤ 22 mm, o
- Concentración inhibitoria mínima (CIM) en equipo automatizado (Vitek®2 C) de imipenem ≥ 2 ug/mL⁽⁹⁾.

En *Pseudomonas aeruginosa*:

- Halos de inhibición de ceftazidima ≤ 22 mm y meropenem ≤ 23 mm, o
- CIM en equipo automatizado (Vitek®2 C) de imipenem ≥ 2 ug/mL + meropenem ≥ 1 ug/ml + ceftazidima ≥ 16 ug/mL⁽¹⁰⁾.

En *Acinetobacter* spp.:

- Halo de inhibición de imipenem ≤ 22 mm o meropenem ≤ 18 mm, o
- CIM en equipo automatizado (Vitek®2 C) de imipenem ≥ 4 ug/ml⁽¹¹⁾.

Aislamientos bacterianos evaluados

Fueron estudiados un total de 1226 aislamientos remitidos, 629 correspondieron a bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) y 597 a fermentadores (BGNF).

Las identificaciones de los mismos fueron llevadas a cabo por pruebas bioquímicas manuales, automatizadas Vitek®2 Compact (BioMérieux, Francia) y genotípicas (detección de *bla*_{OXA-51-like} en *Acinetobacter* spp.).

Tamizaje fenotípico de la producción de carbapenemas:

Fue realizado por el test colorimétrico rápido *blue carba*⁽¹²⁾, y las sinergias entre los discos de carbapenémicos, ceftazidima/avibactam y aztreonam con los de ácido fenilborónico (APB) y ácido etilen-diamino-tetra-acético/ácido mercapto-acético de sodio (EDTA/SMA).

Estudio genotípico para la detección de genes de resistencia:

Realizado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple de punto final.

Para los BGNF se utilizó el protocolo validado por el Laboratorio Regional de Referencia INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán de Argentina para detección de los genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} y *bla*_{OXA-48-like}⁽¹³⁾. Para los BGNNF fueron utilizados los protocolos de detección de los genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} y *bla*_{SPM} (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.) también validado por el Laboratorio Regional de Referencia y de detección de los genes *bla*_{OXA-like} (*bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24}, *bla*_{OXA-58}) en *Acinetobacter* spp. validado por Woodfor Neil y colaboradores⁽¹⁴⁾.

Además, fue evaluada la portación del gen *mcr*, para la resistencia plasmidica a polimixinas, en todos los aislamientos estudiados⁽¹⁵⁾.

Para la obtención del ADN se utilizó el método de lisis bacteriana por ebullición durante 10 minutos de una suspensión bacteriana de aproximadamente 0,5 Mac Farland en 300 uL de agua libre de RNAsa y centrifugada posteriormente a 10.000 rpm por 10 minutos. Las reacciones de amplificación de los genes se realizaron en un termociclador TC-PRO (BOECO Germany) y los productos de amplificación se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 % en tampón TAE buffer (PanReac AppliChem – ITW Reagents). Las imágenes de los patrones electroforéticos fueron obtenidas con el equipo fotodocumentador *Gel Doc*TM EZ Imager (*BIO-RAD*) y analizadas con el programa Image Lab 6.0 (*BIO-RAD*).

Estudio de la susceptibilidad a colistina:

Se llevó a cabo por microdilución en caldo, en el rango de concentración 0,25 a 8 ug/mL. Para la interpretación de los resultados se utilizó el Consenso Latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o pan-resistentes⁽¹⁶⁾.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dictamen CEI-LCSP N° 254/2024.

RESULTADOS

Del total de 1226 aislamientos estudiados, 629 correspondieron a BGNNF y 597 a BGNF (Tabla 1); de los cuales 1127 fueron portadores de carbapenemasas.

Tabla 1: Aislamientos bacterianos remitidos para confirmación de resistencias inusuales. Sección Antimicrobianos - LCSP. Paraguay. Año 2022. (n = 1226)

	Aislamientos bacterianos	Número
Bacilos Gram Negativos No Fermentadores n: 629	<i>Acinetobacter baumannii</i>	552
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62
	<i>Acinetobacter complejo baumannii-calcoaceticus</i>	5
	<i>Acinetobacter sp.</i>	2
	<i>Pseudomonas putida</i>	3
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
	<i>Delftia acidovorans</i>	2
	<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1
Bacilos Gram Negativos Fermentadores n: 597	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	443
	<i>Escherichia coli</i>	47
	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	42
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	16
	<i>Salmonella sp.</i>	13
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	12
	<i>Serratia marcescens</i>	8
	<i>Citrobacter freundii</i>	7
	<i>Morganella morganii</i>	3
	<i>Proteus mirabilis</i>	2
	<i>Proteus vulgaris</i>	1
	<i>Citrobacter diversus</i>	1
	<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública

Los microorganismos en los que fueron confirmadas la producción de carbapenemasa se detallan en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Tipo de bacterias productoras de carbapenemasa confirmadas en la Sección Antimicrobianos - LCSP. Paraguay. Año 2022. (n = 1127)

Microorganismo/grupo de microorganismos	N° de aislamientos
<i>Acinetobacter baumannii</i>	550
Enterobaterales	548
<i>P. aeruginosa</i>	29
Total	1127

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

- En cuanto a los aislamientos de *A. baumannii*, de los 552 aislamientos estudiados, 550 fueron resistentes a los carbapenémicos, y todos ellos portadores de carbapenemasas (CBP). Los genotipos confirmados están detallados en el **Gráfico 1**.

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP).

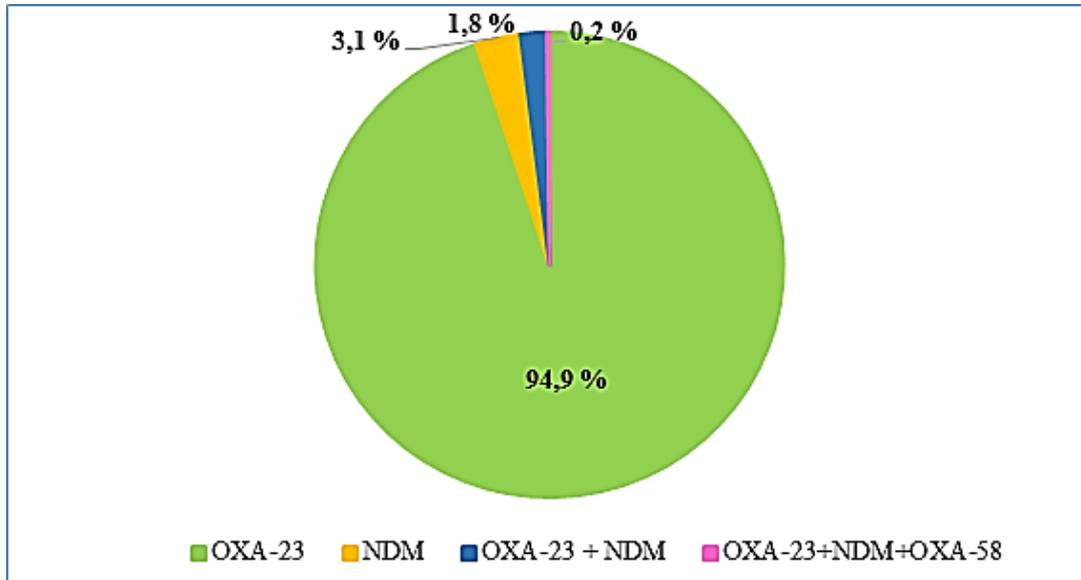


Gráfico 1: Genotipos de carbapenemasas en *Acinetobacter baumannii* de hospitales de Paraguay, confirmados en el LCSP por PCR convencional múltiple. Año 2022, (n = 550)

El 65,5 % de las cepas de *A. baumannii* productores de carbapenemasa fueron recuperados de pacientes del sexo masculino y el 34,5 % del sexo femenino. La distribución por rango etario está resumida en el Gráfico 2.

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

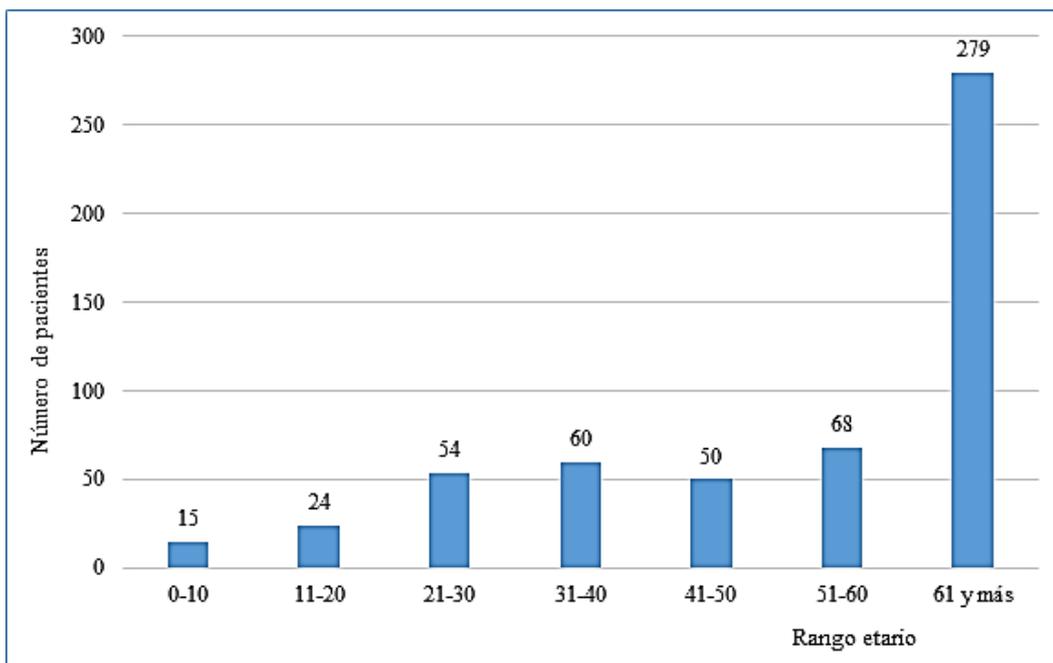


Gráfico 2: Rango etario de los pacientes con *Acinetobacter baumannii* productores de carbapenemasa. Año 2022 (n = 550)

El origen de los aislamientos de *A. baumannii* productores de carbapenemasa fue muy diverso, pero el sitio de recuperación prevalente fue el respiratorio. **Grafico 3.**

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

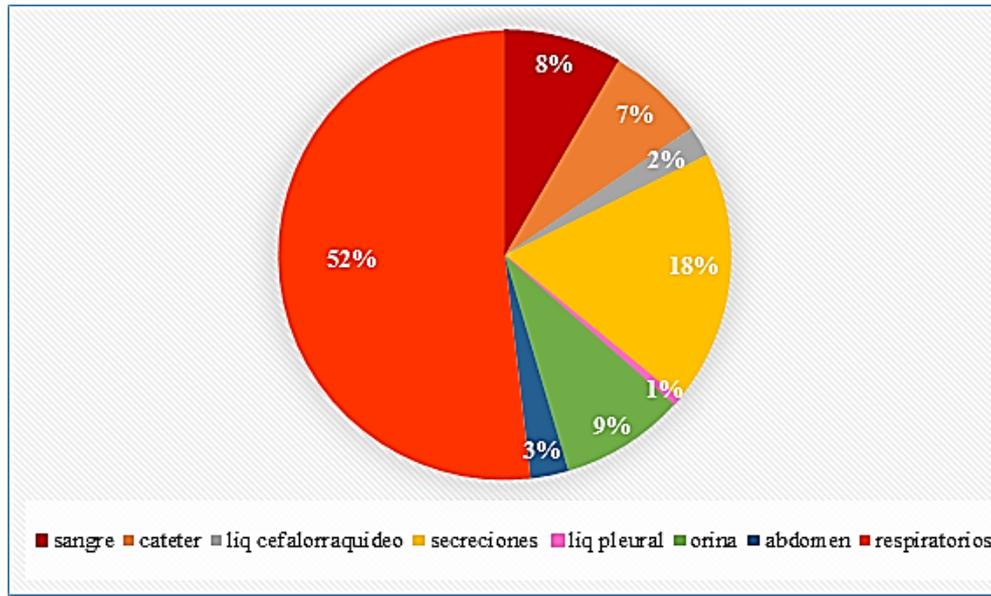


Gráfico 3: Origen de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* productores de carbapenemasa. Año 2022 (n = 550)

En cuanto a la susceptibilidad a la colistina; el 98 % de los aislamientos de *A. baumannii* productores de carbapenemasa arrojaron CIM ≤ 2 ug/mL (sensibles).

- Del total de Enterobacterales (597); fueron confirmados como productores de carbapenemasa 548 aislamientos, siendo *Klebsiella pneumoniae* el microorganismo prevalente (78 %), seguido de *Enterobacter cloacae* complex (7 %) y *Escherichia coli* (7 %), entre otros; provenientes en su mayoría de pacientes del sexo masculino (66 %), cuyo rango etario está distribuido según lo resumido en el **Gráfico 4.**

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

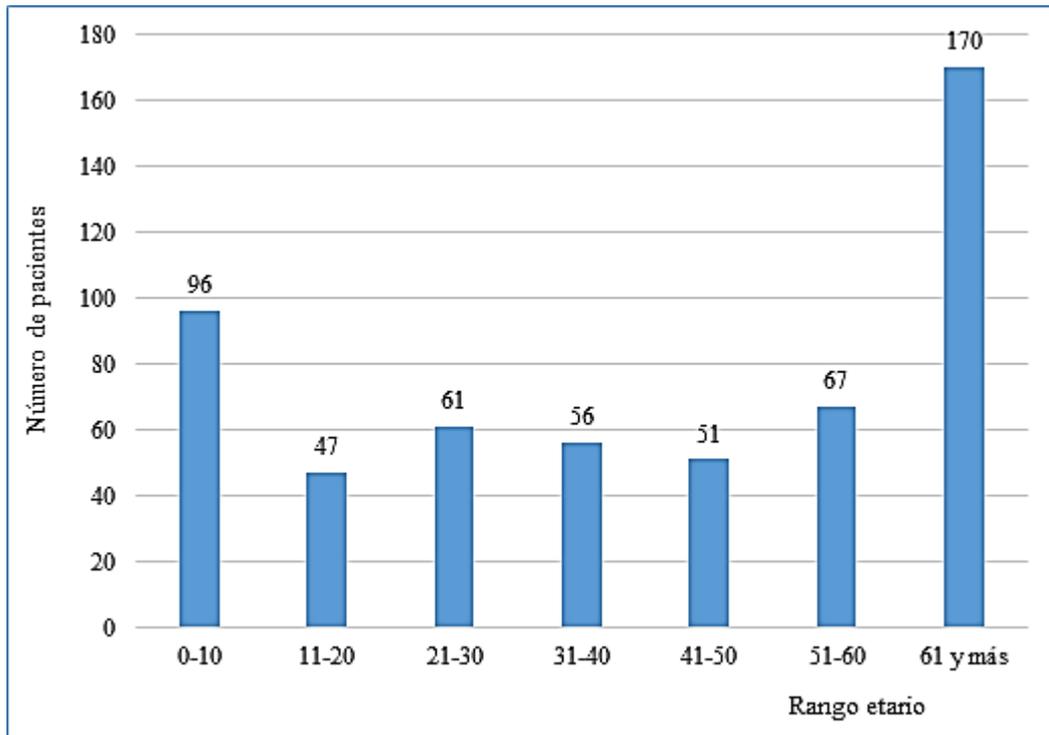


Gráfico 4: Rango etario de pacientes con Enterobacteriales productores de carbapenemasa. Año 2022 (n = 548)

Los orígenes de los aislamientos de Enterobacteriales productores de carbapenemasa fueron: orina (45 %), muestras respiratorias (21 %), sangre (15 %), secreciones purulentas (10 %), entre otros. Los genotipos de carbapenemasa confirmados en estos microorganismos se presentan en el Gráfico 5. En cuanto a la prueba de susceptibilidad a la colistina, el 76 % de los aislamientos de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasa arrojaron CIM ≤ 2 ug/mL (sensibles) y el 24 % tuvieron la CIM ≥ 4 ug/mL (resistentes). Todos ellos resultaron ser negativos para la portación del gen *mcr*.

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

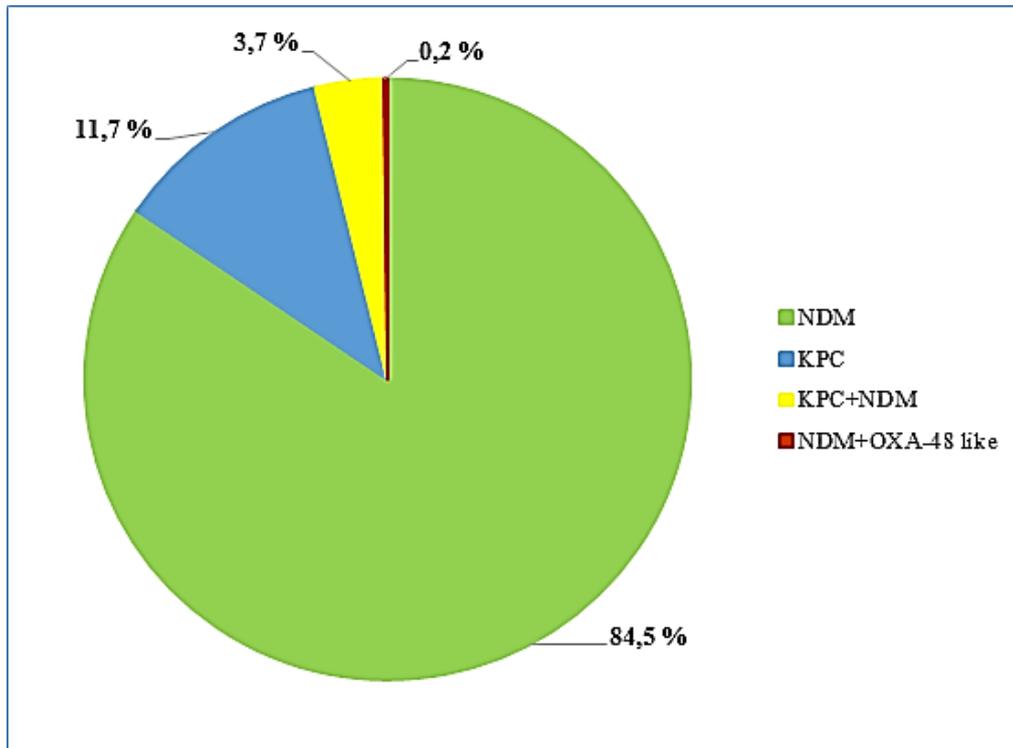


Gráfico 5: Genotipos de carbapenemasas en Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos, confirmados por PCR convencional múltiple. Año 2022 (n = 548)

- De los 55 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos, 71 % provinieron de pacientes de sexo masculino y 21 % de sexo femenino; cuyo rango etario se ilustra en el **Gráfico 6**.

En cuanto al origen de los aislamientos, 45 % fueron de muestras respiratorias, 31 % de orina, 15 % de sangre y 9 % de secreciones.

De estos, 29 resultaron ser productores de carbapenemasa, cuyos genotipos pueden visualizarse en el **Gráfico 7**.

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

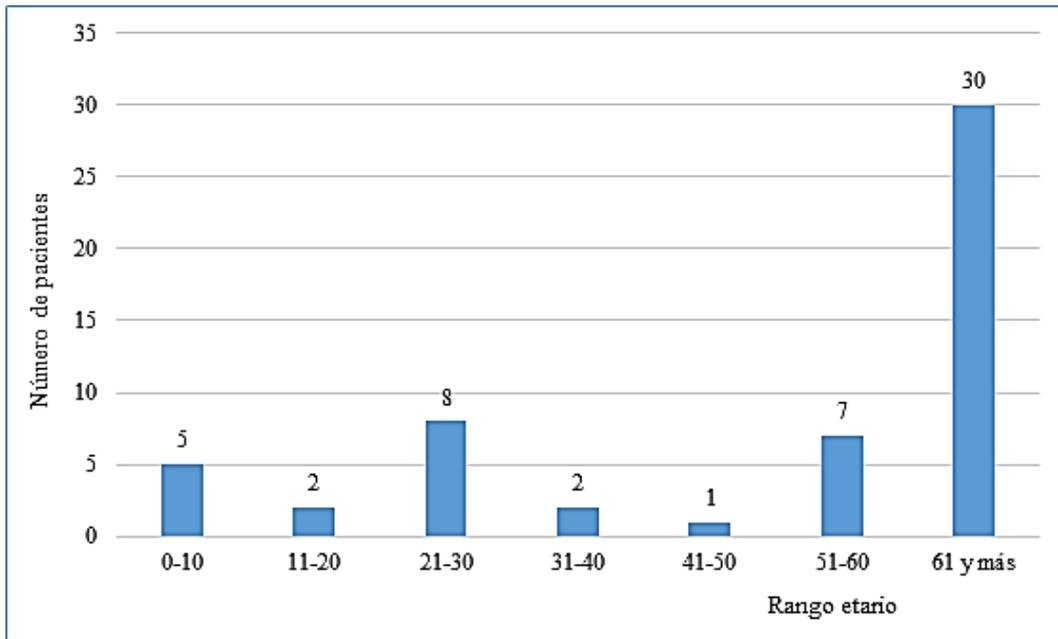


Gráfico 6: Rango etario de los pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos. Año 2022. (n = 55)

Fuente: Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública.

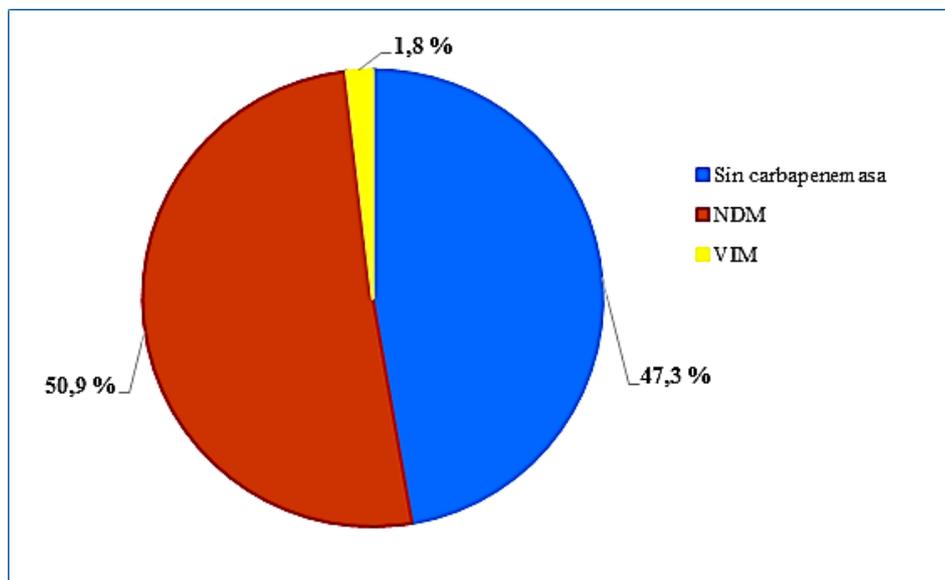


Gráfico 7: *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. Genotipificación de carbapenemasas por PCR convencional múltiple. Año 2022. (n =55)

Según los resultados de la prueba de susceptibilidad a la colistina para todos los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos, el 96 % presentó la CIM ≤ 2 ug/mL (sensibles) y el 4 % con CIM ≥ 4 ug/mL (resistentes). Todos ellos resultaron negativos para la portación del gen mcr.

DISCUSIÓN

Uno de los mayores desafíos de los servicios de salud es la lucha contra las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS); siendo los gérmenes resistentes a carbapenémicos por producción de carbapenemasas; que por su gran capacidad de diseminación; dificultan aún más las tomas de las medidas de contención.

En nuestro país, la circulación de estos gérmenes se registra en todos los hospitales, de pequeña, mediana y alta complejidad, desde el año 2009 (KPC) y 2012 (NDM)^(17,18).

El trabajo de vigilancia de la RAM, coordinado por el Laboratorio de Referencia Nacional (LCSP) es de gran importancia, pues permite mejorar la capacidad de detección de los diversos mecanismos de resistencia a los antimicrobianos por los laboratorios de microbiología del sistema de salud; generando de esa manera información valiosa sobre la epidemiología de los microorganismos resistentes circulantes en el país. Estos conocimientos permiten orientar a las autoridades sanitarias a la implementación de políticas de salud y adquisición de los medicamentos correctos.

En el año 2021, en plena pandemia por COVID-19, llevamos a cabo la caracterización molecular de las carbapenemasas en los bacilos gramnegativos de importancia médica, recuperados entre enero y abril del mismo año⁽¹⁹⁾; y al comparar con éste estudio, llevado a cabo con aislamientos durante el año 2022, se pudo observar que a pesar de la gran diferencia en el número de cepas bacterianas evaluadas, el patrón de los hallazgos fue el mismo, tanto para Enterobacterales (predominio de NDM), *Acinetobacter baumannii* (predominio de OXA-23) y *Pseudomonas aeruginosa* (predominio de NDM). La coproducción de enzimas, también confirmada durante la pandemia en nuestro país⁽²⁰⁾, fue encontrada en Enterobacterales y *A. baumannii*; no así en *P. aeruginosa*.

En concordancia con nuestros hallazgos, una revisión publicada en el 2017 por Rodríguez C. y colaboradores sobre las carbapenemasas en *A. baumannii* diseminadas en Latinoamérica revela que la enzima OXA-23 es la prevalente en este microorganismo⁽²¹⁾.

Otros investigadores latinoamericanos, como Kiffer CRV y colaboradores, en el 2023 divulgaron los resultados de un estudio de la perspectiva nacional brasileña de 7 años sobre la resistencia a carbapenémicos mediada por plásmidos en Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* complex; con resultados similares a los nuestros en Enterobacterales, en los que se observa que el genotipo NDM va en aumento en contraposición con el KPC, y el predominio de OXA-23 en *Acinetobacter baumannii*; sin embargo, describieron genotipos que en nuestro país no fueron confirmados en ciertas especies, como KPC y SPM en *P. aeruginosa*, IMP y VIM en Enterobacterales y KPC, IMP y VIM en *A. baumannii*⁽²²⁾.

En Argentina, en un estudio en Enterobacterales llevado a cabo por Giletto, G y colaboradores, entre el 2020 y 2021 en la ciudad de Mar del Plata, encontraron que en el 2000 el genotipo prevalente fue KPC, mientras que en el 2021 fue OXA-163 con la aparición de las cepas dobles productoras de carbapenemasa⁽²³⁾.

Publicaciones realizadas por diversos investigadores revelan la gran diversidad en la epidemiología de la resistencia a los carbapenémicos y de las enzimas carbapenemasas; por lo que es muy importante la vigilancia epidemiológica local, que garanticen la detección oportuna de mecanismos de resistencia de rápida diseminación y la toma de medidas para la contención de la propagación de los mismos.

Durante la pandemia de COVID-19 varios países, incluyendo el nuestro, reportaron el incremento de bacterias productoras de carbapenemasas, así como también la coproducción de las mismas⁽²⁴⁻²⁸⁾; producto del uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro en la terapia empírica de probables infecciones bacterianas asociadas⁽²⁹⁾.

En Paraguay; donde la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos de amplio espectro, como los carbapenémicos, sumada a la escasez de nuevas drogas más eficaces; en los últimos años generó la necesidad de recurrir a la colistina, cuyo uso fue limitado por mucho tiempo por su toxicidad y su difícil manejo para el tratamiento de las enfermedades infecciosas ocasionadas por estos microorganismos.

El estudio de la susceptibilidad a la colistina y la detección de los mecanismos de resistencia a esta droga, representan un desafío para los laboratorios de microbiología, ya que para ello son necesarias metodologías más complejas⁽³⁰⁾.

Los resultados obtenidos con las cepas estudiadas revelaron que el 24 % de los aislamientos de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasa fueron resistentes a la colistina; sin embargo, en *A. baumannii* productoras de carbapenemasa solo el 2 % fueron resistentes.

Por la relevancia que tienen los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos por mecanismos distintos a la producción de enzimas carbapenemasas (47,3 %), la susceptibilidad a la colistina fue evaluada en la totalidad de las cepas resistentes (n = 55), resultando resistentes el 4 % de las mismas. El bajo número de cepas evaluadas podría generar sesgo en los resultados obtenidos. La evaluación de portación del gen *mcr* resultó negativa para todos los aislamientos, lo cual sugiere que la resistencia a esta droga está mediada por mecanismo no transferible, como las mutaciones cromosómicas originadas por la presión de selección producida por el aumento de su utilización.

Recientemente, un grupo de investigadores de Vietnam obtuvo hallazgos similares a los nuestros, al evaluar la resistencia a colistina en *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos por producción de carbapenemasa, encontrando un 23,3 %⁽³¹⁾; mientras que, en Perú, Naomi-Matsuoka y colaboradores, en un estudio llevado a cabo con aislamientos del 2018 en *K. pneumoniae* multidrogorresistente, encontraron resultados más elevados (33,3 %)⁽³²⁾.

Estos altos porcentajes de resistencia a la colistina del principal patógeno hospitalario (*K. pneumoniae*), deja sin opciones terapéuticas disponibles en el país, para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Debido a ello, urge la necesidad de contar con drogas nuevas y efectivas, que garanticen el éxito terapéutico; como así también políticas de uso racional de antimicrobianos en todos los sectores.

CONCLUSIÓN

En Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*, la carbapenemasa prevalente es la metalo- β -lactamasa NDM y en *Acinetobacter baumannii* la oxacilinasas OXA-23.

En *P. aeruginosa*, casi la mitad de los aislamientos resistentes a los carbapenémicos no producen carbapenemasa, siendo probablemente impermeabilidad y/o eflujo los mecanismos involucrados.

La coproducción de enzimas carbapenemasas está presente en Enterobacterales (NDM+KPC y NDM+OXA-48 like) y *A. baumannii* (OXA-23+NDM+OXA-58).

K. pneumoniae y *A. baumannii* son los microorganismos prevalentes; recuperados en su mayoría de pacientes de sexo masculino, mayores de 60 años, de muestras de orina y respiratoria respectivamente. *P. aeruginosa*, recuperado mayoritariamente de muestras respiratorias de pacientes de sexo masculino, mayores de 60 años.

La resistencia a colistina es más frecuente en Enterobacterales (*K. pneumoniae*) que en *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, resistentes a carbapenémicos.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza del presente estudio, es la representatividad nacional, ya que las instituciones que conforman la Red de vigilancia laboratorial de RAM, remitentes de las cepas estudiadas, son centros que atienden a la mayoría de los pacientes y están ubicados en los principales Departamentos de todo el país.

En cuanto a la limitación del estudio, el bajo número de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* que fueron evaluados, pudiendo generar sesgos en los resultados de caracterización fenotípica y genotípica de los mecanismos de resistencia, así como también en el perfil de susceptibilidad a la colistina.

Conflicto de interés

Todos los autores manifiestan no tener ninguno.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este trabajo.

Disponibilidad de datos y materiales

El manuscrito contiene toda la evidencia que respalda los hallazgos. Para obtener mayor información, previa solicitud razonable, el autor correspondiente puede proporcionar detalles más completos y un conjunto de datos.

Correo electrónico: mfmarmora@gmail.com

Nota del editor jefe

Todas las afirmaciones expresadas, en este manuscrito, son exclusivamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores responsables y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo, o afirmación que pueda hacer su fabricante, no está garantizado ni respaldado por el editor.

Declaración de contribución de autores:

Melgarejo Touchet NL: conceptualización, recolección y análisis de datos, desarrollo de la metodología, administración de recursos, supervisión y liderazgo en la planificación y ejecución del trabajo, verificación y validación de general de los resultados, preparación del trabajo publicado, redacción de borrador original inicial, redacción, revisión y edición del trabajo final.

Martínez Mora MF: revisión crítica de trabajo (inicial y final), curación de datos, comentarios en las diferentes etapas previas o posteriores a la publicación, análisis formal de datos. Colaboración en la preparación, redacción, revisión y edición del escrito.

Aníbal Kawabata, Marcela Laconich, Juan Irala; Gloria Gómez,; Ana Cuevas (Hospital de Clínicas, UNA); Marta González (Centro Médico Bautista); Evelyn López; Karina Abreu); Raquel Blasco; Rosa Portillo; Carolina; Karen Jara; Dolly Velázquez; Jazmín Pereira; Sara Ramírez; Viviana Rojas; Rocío Lesme; Sonia Abente; Stefan Goertzen; Sofía Busignani: *aportaron materiales de estudio para la realización del trabajo (cepas bacterianas de acuerdo al objetivo), recolección y envío de cepas para el trabajo de investigación, apoyo en estudios genotípicos de los aislamientos bajo investigación, revisión, análisis y comentarios de la versión final del manuscrito, validación y aprobación final de la versión que se publicará.

Los autores están en pleno conocimiento del contenido del manuscrito y autorizan su publicación en la Revista del Nacional (Itauguá).

REFERENCIAS

1. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling a global health crisis: initial steps. 2015. Disponible en: <https://amr-review.org/sites/default/files/Report-52.15.pdf>
2. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pillonetto M, *et al.* Increased detection of carbapenemase-producing Enterobacterales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 pandemic. *Emerging Infect Dis.* 2022;28(11):1-8. doi: 10.3201/eid2811.220415.
3. Chih-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chien K, Hung-Jen T, Po-Ren H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.

4. Organización Mundial de la Salud. La OMS informa del uso excesivo y generalizado de antibióticos en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Ginebra: OMS. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19>.
5. World Health Organization. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health. Ginebra: WHO. 2024. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>
6. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Laboratorio Central de Salud Pública. Melgarejo Touchet NL, Falcón M, Busignani S, Brítez M. Incremento en el aislamiento de bacilos gramnegativos resistentes a antimicrobianos de amplio espectro en hospitales de Paraguay. 2021. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/96b9b3-COMUNICADOJUNIO2021BACTERIOLOGIA.pdf>
7. Touchet Melgarejo N, Busignani S, Dunjo P, Brítez M, Kawabata A, Silvagni M, *et al.* Primer reporte de Enterobacterales dobles productores de carbapenemasas en hospitales de Paraguay. Año 2021. Mem. Inst. Invest. Cienc Salud. 2021;19(3):35-43. doi: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.03.35.
8. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Creación de Red de Vigilancia Laboratorial de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) en Paraguay. 2024. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/29596/creacion-de-red-de-vigilancia-laboratorial-de-la-resistencia-a-los-antibioticos-en-paraguay.html>.
9. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Servicio Antimicrobianos. Criterios para sospecha de carbapenemasas en Enterobacterias 2019. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2019/10/CRITERIOS-PARA-SOSPECHA-DE-CARBAPENEMASAS-EN-ENTEROBACTERIAS-2019.pdf>.
10. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”. Servicio Antimicrobianos. Criterios para sospecha de carbapenemasas en *P. aeruginosa*. 2019. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2020/11/Algoritmo-de-deteccion-de-carbapenemasas-en-P.-aeruginosa-2019.pdf>.

11. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”, Servicio Antimicrobianos. Algoritmo actualizado para la vigilancia de MBL-KPC en *Acinetobacter* spp. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2018/05/Algoritmo-actualizado-para-la-vigilancia-de-MBL-KPC-en-Acinetobacter-spp..pdf>
12. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4281-3. doi: 10.1128/JCM.01634-13.
13. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Bacteriología, Servicio Antimicrobianos. Protocolo de PCR multiplex para detección de carbapenemasas. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/category/protocolos-de-metodos-moleculares/>
14. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, *et al.* Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(4):351-3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004.
15. Servicio Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”. Protocolo de PCR multiplex para detección de mcr. 2021. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/04/Detecci%C3%B3n-mcr-1-v1.pdf>
16. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, *et al.* Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2019;43:e65. doi: 10.26633/RPSP.2019.65
17. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Lird G, Laconich M, Aguilar G. Detección de carbapenemasa (KPC) en *Enterobacter* en un hospital de Asunción, Paraguay. VII Congreso paraguayo de Infectología. I Jornada de Microbiología Clínica. V Jornada de Enfermería. 2009.
18. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Alerta Epidemiológica. Primer hallazgo de Metalobetalactamasa. New Delhi (NDM) en Paraguay. 2012. Disponible en: <https://www.msps.gov.py/dependencias/imt/uploads/Documento/alerta6.pdf>
19. Melgarejo Touchet N, Brítez CM, Busignani S, Falcón M, López E, Laconich M, *et al.* Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2021; 19(2): 49-58 doi: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.02.49

20. Melgarejo Touchet N, Busignani S, Dunjo P, Brítez M, Kawabata A, Silvagni M, *et al.* Primer reporte de Enterobacterales dobles productores de carbapenemasas en hospitales de Paraguay. Año 2021. Mem. Inst. Invest. Cienc. Salud. 2021;19(3):35-43. doi: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.03.35.
21. Rodríguez C, Nastro M, Famiglietti A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. Revista Argentina de Microbiología. 2018; 50: 327-333. doi: 10.1016/j.ram.2017.10.006.
22. Kiffer CR, Rezende TF, Costa-Nobre DT, Scavacini Marinonio AS, Hidemitsu Shiguenaga L, Oliveira Kulek DN, *et al.* A 7-Year Brazilian National Perspective on plasmid-mediated carbapenem resistance in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* complex and the impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on their occurrence. Clin. Infect. Dis. 2023;77(Suppl 1):S29–S37. doi: 10.1093/cid/ciad260.
23. Giletto G, García M, Chianalino D, Keller L, Morvay L, Tomassini L, *et al.* Caracterización fenotípica y molecular de enterobacterias productoras de carbapenemasas en la ciudad de Mar del Plata. ByPC. 2023; 87(3):28-33
24. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Alerta Epidemiológica: Emergencia de Enterobacterales dobles productores de carbapenemasas. INEI. ANLIS. Malbrán. 2021. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/05/Alerta-epidemiol%C3%B3gica-dobles-productores-de-carbapenemasa-COVID-19-v4.pdf>
25. Melgarejo N, Falcón M, Busignani S, Britez M, Dunjo P. Detección de Enterobacterales dobles productores de carbapenemasas en hospitales de Paraguay. Rev. del Nac.(Itauguá). 2021;13(Suppl 1). Disponible en: <http://www.revistadelnacional.com.py/index.php/inicio/Suplemento>.
26. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica. Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. 2021. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>.

27. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de Salud. Alerta epidemiológica N° 2/2021. Detección de Enterobacterias multirresistentes y con doble portación de carbapenemasas. 2021. Disponible en http://dgvs.mspbs.gov.py/files/slider/BOLETIN_DETECCION%20DE%20ENTEROBACTERIAS.pdf
28. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pillonetto M, *et al.* Increased detection of carbapenemase-producing enterobacteriales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(11):1-8. doi: 10.3201/eid2811.220415.
29. Founou RC, Blocker AJ, Noubom M, Tsayem C, Choukem SP, Dongen MV, *et al.* La pandemia de COVID-19: una amenaza para la contención de la resistencia a los antimicrobianos. *Future Sci OA.* 2021;7:FSO736. doi: 10.2144/fsoa-2021-0012.
30. Melgarejo Touchet NL. Resistencia a colistina en Enterobacteriales. *Rev. salud pública Parag.* 2022; 12(2): 48-61. doi: 10.18004/rspp.diciembre.48.
31. Tran Bich N, Truong Thien P, Tran Mai LN, Tran Ngoc D, Thi Ngoc TN, Thi Nam PN, *et al.* Colistin-resistance and carbapenemase-producing among carbapenem-resistance *E. coli* and *K. pneumoniae*. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2024;53(3):e024060109.
32. Naomi-Matsuoka A, Vargas M, Ymaña B, Soza G, Pons MJ. Resistencia a la colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogorresistente del período 2015-2018 en un instituto materno perinatal de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.* 2020;37(4):716-720. doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.5422