

Era pós-antibiótica em hemodiálise? Relato de dois casos de colonização simultânea e bacteremia por bactérias multirresistentes

Post-antibiotic era in hemodialysis? Two case reports of simultaneous colonization and bacteremia by multidrug-resistant bacteria

Autores

Johanna M. Vanegas¹
 Lorena Salazar-Ospina¹
 Gustavo A. Roncancio^{1,2}
 Julián Builes³
 Judy Natalia Jiménez¹ 

¹Universidad de Antioquia, Escuela de Microbiología, Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada, Medellín, Colombia.

²Clínica CardioVID, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Medellín, Colombia.

³Hospital San Vicente Fundación, Departamento de Nefrología, Medellín, Colombia.

RESUMO

O surgimento de mecanismos de resistência não apenas limita as opções terapêuticas para infecções bacterianas comuns, mas também piora o prognóstico em indivíduos com condições que aumentam o risco de infecções bacterianas. Assim, a eficácia de importantes avanços médicos que buscam melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas está ameaçada. Relatamos a colonização e bacteremia simultâneas por bactérias multirresistentes em dois pacientes em hemodiálise. O primeiro paciente foi colonizado por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem e colistina, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem e *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA). O paciente apresentou bacteremia por MRSA, e os métodos de tipagem molecular confirmaram que o isolado colonizador era a mesma cepa que estava causando infecção. O segundo caso é de um paciente colonizado por *Escherichia coli* produtora de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao carbapenem. Durante o período de seguimento, o paciente apresentou três episódios de bacteremia, um deles causado por *E. coli* produtora de ESBL. Os métodos moleculares confirmaram a colonização pelo mesmo clone de *E. coli* produtora de ESBL em dois momentos, mas com um padrão genético diferente da cepa isolada da hemocultura. A colonização por bactérias multirresistentes aumenta o potencial não apenas da disseminação desses microrganismos, mas também do risco subsequente de infecções com opções limitadas de tratamentos. Além das medidas de controle de infecção, é importante estabelecer políticas para o uso prudente de antibióticos nas unidades de diálise.

Descritores: Resistência antimicrobiana; Transferência; Bacteremia.

ABSTRACT

The emergence of resistance mechanisms not only limits the therapeutic options for common bacterial infections but also worsens the prognosis in patients who have conditions that increase the risk of bacterial infections. Thus, the effectiveness of important medical advances that seek to improve the quality of life of patients with chronic diseases is threatened. We report the simultaneous colonization and bacteremia by multidrug-resistant bacteria in two hemodialysis patients. The first patient was colonized by carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The patient had a bacteremia by MRSA, and molecular typing methods confirmed the colonizing isolate was the same strain that caused infection. The second case is of a patient colonized by extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing *Escherichia coli* and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. During the follow-up period, the patient presented three episodes of bacteremia, one of these caused by ESBL-producing *E. coli*. Molecular methods confirmed colonization by the same clone of ESBL-producing *E. coli* at two time points, but with a different genetic pattern to the strain isolated from the blood culture. Colonization by multidrug-resistant bacteria allows not only the spread of these microorganisms, but also increases the subsequent risk of infections with limited treatments options. In addition to infection control measures, it is important to establish policies for the prudent use of antibiotics in dialysis units.

Keywords: Antimicrobial resistance; Carriage; Bacteremia.

Data de submissão: 30/03/2020.

Data de aprovação: 26/07/2020.

Correspondência para:

Judy Natalia Jiménez.
 E-mail: jnatalia.jimenez@udea.edu.co

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0070>



INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana complicou o tratamento de pacientes com infecções bacterianas, limitando as opções disponíveis^{1,2}. Essa situação levou a Organização Mundial da Saúde a alertar para a chegada de uma era pós-antibiótica, na qual infecções comuns ou previamente tratadas com facilidade têm falhas terapêuticas e morte como resultado da presença simultânea de diferentes mecanismos de resistência^{2,3}.

Pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise são altamente suscetíveis à colonização e desenvolvimento de infecções bacterianas, com percentuais superiores aos relatados em indivíduos com outros tipos de exposição aos cuidados de saúde⁴. As infecções bacterianas são a segunda causa mais comum de hospitalização e morte após doenças cardiovasculares, e o risco de bacteremia é 26 vezes maior em comparação com a população em geral⁴. Da mesma forma, a disseminação de bactérias resistentes tem sido cada vez mais relatada nesse grupo de pacientes, que circulam continuamente entre o ambiente hospitalar e a comunidade^{5,6}. Dessa forma, foi descrito que 28% desses pacientes podem ser colonizados por pelo menos um microrganismo resistente, e a colonização gera um maior risco de infecção, com pior prognóstico e com taxas de mortalidade até 2,8 vezes maiores em comparação à população em geral⁴.

Neste artigo, relatamos a colonização e bacteremia simultâneas por bactérias multirresistentes em dois pacientes em hemodiálise incluídos em um estudo de coorte em que a colonização por esses microrganismos nas fezes, narinas e pele foi avaliada em três momentos (no início do estudo, aos dois e seis meses), em uma unidade renal de Medellín, Colômbia. Para refinar a análise, usamos métodos de tipagem molecular para confirmar se os pacientes estavam infectados com a mesma cepa multirresistente que havia sido previamente identificada.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética para Pesquisa Humana da Universidade de Antioquia (CBEIH-SIU) (aprovação no.18-35-819) e o consentimento informado por escrito foi obtido de cada indivíduo.

APRESENTAÇÃO DO CASO

CASO 1

O primeiro caso é de um homem de 90 anos de idade com histórico de diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial e remissão de adenocarcinoma do cólon.

No momento da admissão no estudo, o paciente estava em hemodiálise há quatro anos e possuía um cateter de diálise jugular em túnel devido à disfunção de diferentes fístulas arteriovenosas. Como antecedente, ele relatou hospitalização e uso de antibióticos (aztreonam) nos últimos seis meses. Além disso, ele se queixava de coceira e arranhões frequentes no local de inserção do cateter. O paciente foi positivo em dois dos três exames para colonização intestinal por *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, segundo os critérios do CLSI. O isolado de *K. pneumoniae* foi positivo para KPC carbapenemase por PCR e apresentou resistência simultânea à colistina. Embora o gene do plasmídeo *mcr* que gera a resistência transferível à colistina não tenha sido detectado, a alteração no gene *mgrB* foi mediada pela sequência de inserção ISKpn25.

Na terceira triagem, o paciente foi positivo para MRSA nas vias nasais e na pele ao redor do local de inserção do cateter. Dois meses depois, ele apresentou um episódio de bacteremia devido a essa mesma bactéria. Ele recebeu tratamento com vancomicina e necessitou de substituição do cateter de diálise. Ao processar os isolados de MRSA da colonização e infecção por eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), confirmou-se que correspondiam ao mesmo clone bacteriano, o que levou à conclusão de que as bactérias colonizadoras eram as mesmas que causaram a infecção (Figura 1A). Marcadores laboratoriais de inflamação, desnutrição, função renal e ecocardiograma estão mostrados na Tabela 1.

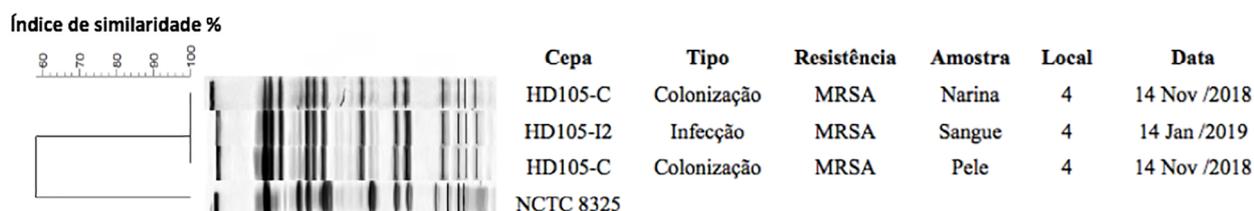
CASO 2

O segundo caso é de um homem de 57 anos com história de lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão arterial e hipotireoidismo primário. O paciente havia perdido um rim transplantado e estava em hemodiálise há quatro anos por cateter jugular em túnel, devido a uma fístula arteriovenosa prévia disfuncional causada por um aneurisma. O paciente relatou hospitalização e uso prévio de antibióticos (vancomicina e amicacina) nos últimos seis meses, além de histórico de múltiplas infecções por bactérias multirresistentes. Ele também relatou prurido e arranhões frequentes no local de inserção do cateter. Nos três exames, o paciente foi positivo para *E. coli* produzindo beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos.

Durante o período de acompanhamento, o paciente apresentou três episódios de bacteremia causada por *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae* produtora de ESBL e *E. coli*, também produtora de ESBL. O uso do Consenso Intergênico Repetitivo Enterobacteriano (ERIC) confirmou a colonização

pelo mesmo clone de *E. coli* produzindo ESBL em dois dos três exames, mas com um padrão genético diferente para a cepa isolada da hemocultura (Figura 1B). Marcadores laboratoriais de inflamação, desnutrição e função renal são mostrados na Tabela 1.

A



B

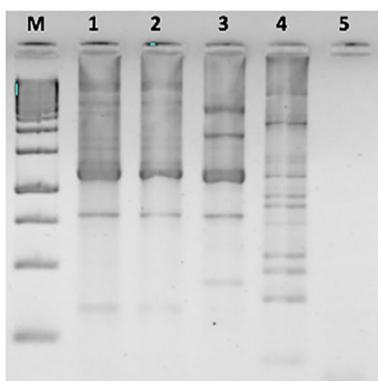


Figura 1. A. Eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) com digestão SmaI. Os padrões de fragmento de DNA foram normalizados usando a cepa NCTC8325 de *S. aureus*. A análise de *Cluster* foi realizada utilizando o coeficiente Dice no software BioNumerics versão 6.0 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Bélgica). Os dendrogramas foram gerados pelo método do grupo de pares não ponderados, utilizando ligações médias (UPGMA), com tolerância de 1% e configurações de otimização de 0,5%. B. Consenso intergênico repetitivo enterobacteriano (ERIC). Amostras: M (Marcador), 1 (*E. coli* ESBL +, triagem 1), 2 (*E. coli* ESBL +, triagem 2), 3 (*E. coli* ESBL +, triagem 3), 4 (isolado do sangue) e 5 (controle negativo).

TABELA 1 MARCADORES LABORATORIAIS DE INFLAMAÇÃO, DESNUTRIÇÃO E FUNÇÃO RENAL E RESULTADOS DE ECOCARDIOGRAMAS

Marcador ou teste	Caso 1	Caso 2
Albumina (g/dL)	4.20	2.99
Hemoglobina (g/dL)	12.2	10.2
Proteína C reativa (mg/dL)	34.61	ND*
Contagem de Leucócitos (células/ μ L)	12700	3580
Nitrogênio uréico no sangue (mg/dL)	40	65
Potássio (mEq/L)	4.70	5.88
Cálcio (mg/dL)	9.4	9.4
Cloro (mEq/L)	105	SD*
Ácido fólico (ng/mL)	18.2	SD*
Vitamina B12 (pg/ml)	608	SD*
Creatinina (mg/dL)	3.69	SD*
Ecocardiograma	Ecocardiograma transesofágico sem trombos ou evidências de endocardite	Não executado

*Sem dados.

DISCUSSÃO

O surgimento de diferentes mecanismos de resistência ameaça o sucesso de importantes avanços médicos que melhoram a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas, e os pacientes em hemodiálise não são exceção⁴. A colonização por MRSA é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de infecções em pacientes em hemodiálise. O *Staphylococcus aureus* é a bactéria colonizadora mais frequente e a colonização por MRSA tem sido relatada com uma porcentagem que varia de 1,4 a 27% dos pacientes em hemodiálise, dos quais cerca de 17 a 35% podem desenvolver bacteremia devido a esse mesmo microorganismo⁴. Da mesma forma, uma metanálise constatou que o risco de infecções em pacientes colonizados por esta bactéria era 10 vezes maior em comparação com pacientes não colonizados (RR: 11,5; IC 95%, 4,7 a 28,0), com uma probabilidade de 19% de desenvolver infecção em um período entre 6 e 20 meses em pacientes colonizados, comparado a apenas 2% em pacientes não colonizados⁷. A colonização persistente por essa bactéria piora o prognóstico de infecções e está associada a um aumento da taxa de mortalidade, superior a 85%⁸.

Diferentemente do MRSA, poucos estudos avaliaram a colonização por bacilos Gram-negativos multirresistentes (MDR-GNB) em pacientes em hemodiálise e seu papel no desenvolvimento de infecções⁴⁻⁶ (Tabela 2).

Isso é preocupante, pois o percentual de colonização por esses microrganismos pode ser maior em comparação à colonização por MRSA, conforme sugerido por vários autores⁴⁻⁶. A presença de ESBL gera resistência às penicilinas, cefalosporinas e aztreonam, deixando os carbapenêmicos como a única alternativa de tratamento⁹. A hemodiálise é um fator de risco independente para infecções por bacilos Gram-negativos que produzem ESBL; portanto, esses pacientes apresentam maior risco de infecção por essas bactérias em comparação com isolados suscetíveis⁹. Ainda mais preocupante é a disseminação de bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemase, porque os carbapenêmicos, além de cefalosporinas e outros beta-lactâmicos, não são eficazes contra esses microrganismos, levando a polimixinas como a colistina como a última opção de tratamento¹⁰.

O quadro é complicado porque muitos dos mecanismos de resistência mencionados estão em elementos genéticos móveis, o que favorece a rápida disseminação de uma bactéria para outra¹¹. Um exemplo disso é a resistência à colistina, na qual a sequência de inserção ISKpn25 que altera o gene *mgrB* pode estar presente em plasmídeos que também carregam carbapenemases como KPC, causando cepas com resistência simultânea a carbapenêmicos e colistina, como foi observado no caso apresentado neste relatório¹¹. A resistência à colistina é importante porque é uma das últimas opções de tratamento para infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenem¹⁰.

TABELA 2 ESTUDOS AVALIANDO A COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR BACILOS MDR GRAM-NEGATIVOS EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE.

Autor/ano/país	Tipo de estudo	Colonização ou infecção	Bactéria	Mecanismo de resistência	Porcentagem
Bahramian A (15) 2019 Iran	Descritivo	Infecção	<i>K. pneumoniae</i>	NDM e ESBL	3/120 (2,5%)
Rezende TFT (16) 2017 Brasil	Descritivo	Colonização	Bacilos Gram negativos	Carbapenemases	150/1092 (13,7%) 31 (2,8%)
Jamil B (17) 2016 Paquistão	Descritivo	Bacteremia	Bacilos Gram negativos	ESBL Carbapenemase <i>Paeruginosa</i> MDR	17/46 (36,9%) 7/46 (15,2%) 5/46 (10,9%)
Pop-Vicas A (5) 2008 Estados Unidos	Descritivo	Colonização	Bacilos Gram negativos	Bactérias resistentes a múltiplos medicamentos	11/67 (16,4%)
Marchaim D (18) 2005 Israel	Descritivo	Colonização	Bacilos Gram negativos	ESBL	9/105 (8,6%)

Portanto, a colonização por microrganismos resistentes à colistina implica um risco potencial de infecções sistêmicas com poucas alternativas de tratamento.

Como as infecções por bactérias multirresistentes estão associadas a um aumento de duas a cinco vezes na morbimortalidade em comparação às infecções causadas por isolados suscetíveis, a prevenção da colonização e infecção por esses microrganismos em pacientes em hemodiálise é crucial¹⁰. O rastreamento de bactérias multirresistentes se torna mais importante nos países endêmicos, pois a circulação desses microrganismos excede o ambiente hospitalar e também ocorre em serviços ambulatoriais e na comunidade¹². Portanto, as estratégias de prevenção devem se concentrar na prevenção da transmissão de bactérias entre pacientes, profissionais de saúde e dispositivos médicos⁴. Como a colonização é mais frequente que a infecção e pode persistir por longos períodos de tempo, a avaliação dos tratamentos profiláticos em pacientes colonizados é necessária para evitar o desenvolvimento de infecções, orientadas não apenas à descolonização nasal no caso do MRSA, mas de outros locais do corpo, como o local de inserção do cateter, onde este e outros microrganismos resistentes podem colonizar^{12,13}.

O tipo de acesso vascular também é importante para o desenvolvimento de bacteremia em pacientes em hemodiálise. De todas as infecções da corrente sanguínea relacionadas ao acesso, 70% ocorrem em pacientes com cateter, de modo que a fístula é considerada o acesso preferido devido a menores complicações infecciosas e menor custo¹⁴. No entanto, na Colômbia, como em outros países da América Latina, a maioria dos pacientes em hemodiálise possui cateter e se recusa a usar a fístula por medo ou por razões estéticas. Portanto, o efeito da colonização de bactérias multirresistentes no desenvolvimento de infecções como bacteremia pode ser maior.

Finalmente, além das medidas de controle de infecção, é importante estabelecer políticas para o uso prudente de antibióticos nas unidades de diálise, pois o uso desses medicamentos é um importante fator de risco para a disseminação de bactérias resistentes a medicamentos. Dadas as poucas opções de tratamento com antibióticos, esta é uma estratégia urgente que deve ser implementada.

AGRADECIMENTOS

A Ana Lucía Arbelaez e Luz Adriana Patiño por coleta e armazenamento de cepas. À Fresenius Medical Care. Esta pesquisa foi apoiada pelo Comitê para o Desenvolvimento da Investigação - CODI

- Universidade de Antioquia, Projeto: 2017-15526 e ao Departamento Administrativo de Ciência, Tecnologia e Inovação - Projeto de Ciências: 111577756947.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

V.J.M projetou o estudo, direcionou sua implementação, ajudou a supervisionar atividades de campo e experimentos de laboratório e conduziu a revisão de literatura. S.O.L realizou os experimentos, análise e interpretação dos dados. R.G projetou o estudo e participou da análise e interpretação dos dados. B.J projetou o estudo e participou da análise e interpretação dos dados. J.J.N dirigiu a implementação do estudo, ajudou a supervisionar atividades de campo e experimentos de laboratório. Todos os autores participaram da redação do manuscrito e leram e aprovaram a versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não existem interesses financeiros concorrentes.

REFERÊNCIAS

1. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov;78:3-13.
2. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect Medicin Chem.* 2014;6:25-64.
3. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014; [access in ANO Mês dia]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
4. Calfee DP. Multidrug-resistant organisms in dialysis patients. *Semin Dial.* 2013 Jul/Aug;26(4):447-56.
5. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EMC. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May;3(3):752-8.
6. Snyder GM, D'Agata EMC. Novel antimicrobial-resistant bacteria among patients requiring chronic hemodialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Mar;21(2):211-5.
7. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Meta-analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and risk of infection in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep;25(9):2131-41.
8. Schmid H, Romanos A, Schiff H, Lederer SR. Persistent nasal methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome. *BMC Nephrol.* 2013 Apr;14:93.
9. Saely S, Kaye KS, Fairfax MR, Chopra T, Pogue JM. Investigating the impact of the definition of previous antibiotic exposure related to isolation of extended spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Infect Control.* 2011 Jun;39(5):390-5.
10. D'Agata EMC. Addressing the problem of multidrug-resistant organisms in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Apr;13(4):666-8.
11. Cienfuegos-Gallet AV, Chen L, Kreiswirth BN, Jiménez JN. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediated by chromosomal integration of plasmid DNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug;61(8):e00404-17.

12. Gebreselassie HM, Kaspar T, Droz S, Marschall J. Low yield of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in hemodialysis patients: 10 years' experience. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 Sep;36(9):1046-9.
13. Eells SJ, Kalantar-Zadeh K, Bolaris MA, May L, Miller LG. Body site *Staphylococcus aureus* colonization among maintenance hemodialysis patients. *Nephron.* 2015 Jan;129(2):79-83.
14. Kumbar L, Yee J. Current concepts in hemodialysis vascular access infections. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):16-22.
15. Bahramian A, Shariati A, Azimi T, Sharahi JY, Bostanghadiri N, Gachkar L, et al. First report of New Delhi metallo- β -lactamase-6 (NDM-6) among *Klebsiella pneumoniae* ST147 strains isolated from dialysis patients in Iran. *Infect Genet Evol.* 2019 Apr;69:142-5.
16. Rezende TFT, Doi AM, Quiles MG, Pignatari ACC, Manfrendi S, Grothe C, et al. Detection of colonization by carbapenem-resistant organisms by real-time polymerase chain reaction from rectal swabs in patients with chronic renal disease. *J Hosp Infect.* 2017 Jun;96(2):123-8.
17. Jamil B, Bokhari MT, Saeed A, Bokhari MZM, Hussain Z, Khalid T, et al. Bacteremia: prevalence and antimicrobial resistance profiling in chronic kidney diseases and renal transplant patients. *J Pak Med Assoc.* 2016 May;66(6):705-9.
18. Marchaim D, Lazarovitch Z, Efrati S, Dishy V, Weissgarten J, Boldur I, et al. Serious consequences to the use of cephalosporins as the first line of antimicrobial therapy administered in hemodialysis units. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):c58-64.