

Enterobacterias portadoras de KPC en un hospital universitario

Dres Marcela Nastro,¹ Stella de Gregorio,² Hernán Rodríguez,¹ Javier Farina,² Mónica Foccoli,² Carlos Vay,¹ Ángela Famiglietti¹

¹ Laboratorio de Bacteriología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² División Infectología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La resistencia a carbapenemes en enterobacterias representa una situación de alto impacto clínico debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos multirresistentes que cursan con altas tasas de morbilidad y mortalidad. En nuestro país, en los últimos 5 años, se observó la diseminación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* portadores de carbapenemasa de tipo KPC pertenecientes al ST258, clon diseminado mundialmente. En nuestro hospital la incidencia de episodios fue aumentando, especialmente la infección del sitio quirúrgico y las bacteriemias. En el último bienio se observó la diseminación del mecanismo de resistencia a otras enterobacterias y probablemente a otros secuenciotipos de *K pneumoniae* con mayor sensibilidad a antibióticos no β -lactámicos. Se hace necesario instaurar las correctas medidas de prevención y control para evitar la diseminación de estos patógenos.

Palabras claves. Resistencia antimicrobiana, carbapenemasa, Enterobacteriaceae, infecciones intrahospitalarias.

KPC-producing Enterobacteriaceae in a University Hospital

Summary

The presence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in clinical settings represents a concerning issue due to the limited therapeutic options available for the treatment of the infections caused by these multi-drug resistant bacteria which usually have high mortality rates. The spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging to ST258 was observed in the last 5 years in our country.

Correspondencia. Dra Marcela Nastro
Correo electrónico: marcelanastro@hotmail.com

In our hospital the number of episodes has grown with the years and the most prevalent infections were the surgical site and bacteremia. In the last 2 years KPC spread to other Enterobacteriaceae and probably to other STs in *K pneumoniae* which showed different susceptibility patterns to non β -lactamic antimicrobials. We believe that it is vital to install the appropriate measures to prevent and control the dissemination of these microorganisms.

Key words. Antimicrobial resistance, carbapenemases, Enterobacteriaceae, hospital-acquired infections.

En los últimos años, a nivel mundial, las enterobacterias han adquirido resistencia a múltiples antibióticos. Los carbapenemes, antibióticos que han sido de gran utilidad para tratar pacientes con infecciones causadas por enterobacterias portadoras de β -lactamasas de espectro extendido, han dejado de ser la alternativa terapéutica por la emergencia de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Estos aislamientos constituyen un grave problema ya que se diseminan en forma eficiente colonizando la piel, las mucosas y el medio ambiente a través del contacto. Transfieren los genes que codifican la resistencia a los carbapenemes a otras bacterias a través de trasposones (elementos genéticos móviles), originan un gran número de infecciones, tienen limitadas opciones terapéuticas y cursan con una tasa elevada de mortalidad.¹

Las carbapenemasas de tipo KPC en *Klebsiella pneumoniae* fueron descritas por primera vez en 1996 en Carolina del Norte, Estados Unidos, y se han diseminado mundialmente en países como Reino Unido, Italia, Israel, Grecia, China, Puerto Rico, Colombia, Brasil y Argentina.^{2,3}

Hasta el presente fueron identificadas 20 variantes de esta enzima; las más frecuentes son KPC-2 y KPC-3. Otros géneros de enterobacterias donde se aisló dicha enzima fueron: *Enterobacter* spp, *Citrobacter* grupo *freundii*, *E coli*, *S marcescens*, *P mirabilis*, *K oxytoca*, *Providencia* ssp. Hidrolizan eficientemente penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, carbapenemes

y no presentan inhibición por ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Se han desarrollado métodos fenotípicos de confirmación de este mecanismo de resistencia como la sinergia con ácido fenil borónico, sin embargo, la confirmación molecular del gen *bla*_{KPC} sigue siendo el *gold standard* para su detección.^{4,5}

El gen *bla*_{KPC} se encontró en el transposón Tn4401, los plásmidos que lo portan pueden además portar genes de resistencia a aminoglucósidos y fluorquinolonas. Los factores de riesgo asociados a la adquisición de KPC son: la hospitalización prolongada, la estadía en la unidades de cuidados intensivos, los procedimientos invasivos, la inmunosupresión y la terapia antibiótica previa.^{6,7}

La rápida diseminación de aislamientos de *K pneumoniae* portadores de resistencia a carbapenemes se explica como un fenómeno de diseminación clonal, debido a la distribución mundial del secuencia tipo ST258. Este clon es el predominante en Estados Unidos y en diversos países de América del Sur, entre ellos Argentina.³ Colombia fue el primer país latinoamericano donde se detectó la presencia de KPC-2 en enterobacterias en el año 2005, posteriormente en 2008 se reportó un brote de *K pneumoniae* productora de KPC-3 cuyo caso índice había viajado desde Israel. En Argentina, el primer aislamiento de *K pneumoniae* KPC-2 positivo fue en 2006 y posteriormente, a mediados del 2009, comenzó la rápida diseminación de aislamientos pertenecientes al ST258.

Los pacientes con infecciones causadas por microorganismos portadores de carbapenemasas tienen frecuentemente una alta mortalidad atribuible a la ausencia de antimicrobianos activos y a la presencia de comorbilidades.

El tratamiento con los antimicrobianos actuales es subóptimo, no obstante existen numerosas publicaciones que evidencian una mejor evolución con menor mortalidad en aquellos pacientes tratados con al menos dos antibióticos a los cuales estas bacterias son sensibles⁸ y adecuados a los patrones de sensibilidad locales.⁹

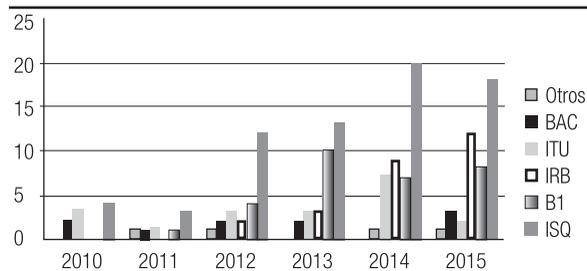
Otro factor a tener en cuenta es la fuente de la infección, ya que el drenaje del foco es indispensable para la buena evolución de los pacientes.^{6,10}

En nuestro hospital, desde los primeros aislamientos en enero de 2010 hasta julio de 2015, se documentaron 154 pacientes con 173 episodios de infección por enterobacterias portadoras de KPC. La edad promedio fue 65 años (rango 17-99). La mayor incidencia de los episodios se observó entre los mayores de 60 años y no se registraron episodios en menores de 17 años. El 58% de los pacientes eran masculinos y el 42% femeninos.

En 172 episodios se comprobó que la procedencia de la infección estaba asociada a los cuidados de la salud. Solo en un paciente, que ingresó por abdomen agudo, no se detectó ningún antecedente de contacto con los cuidados de la salud, excepto la exposición previa a quinolonas por 21 días.

En la Figura 1 se describe la distribución de los episodios por año y según el foco de infección. Se observó que en el año 2010, año de detección de los primeros casos, se diagnosticaron 9 casos y a partir de entonces se evidenció un incremento alarmante, alcanzando 45 episodios sólo en el primer trimestre del año 2015.

Figura 1. Incidencia anual de episodios por enterobacterias con KPC según el foco de infección.



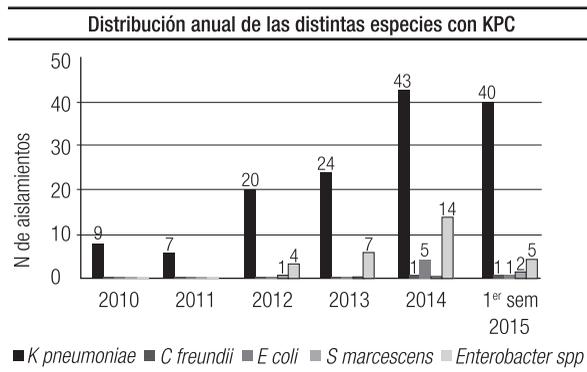
BAC: bacteriemia asociada a catéter venoso central, ITU: infección del tracto urinario, IRB: infección respiratoria baja, B1: bacteriemia sin foco definido, ISQ: infección del sitio quirúrgico.

A lo largo de los años la mayor incidencia se observó en la infección del sitio quirúrgico (ISQ) con 70 episodios (45%) totales. La cirugía de abdomen es la principal con 31 casos totales, seguida por traumatología con 15 episodios, cirugía vascular 5, urología 4, cirugía oncológica 3, otorrinolaringología y tórax con 2 episodios respectivos y solo 1: cardiocirugía, neurocirugía, obstetricia y ginecología; en 3 se desconoce el tipo de cirugía.

La bacteriemia sin foco definido ocupó el segundo lugar con 31 episodios (20%), seguido por la infección respiratoria baja con 26 casos (17%), infección del tracto urinario con 22 (14%), bacteriemia asociada a catéter venoso central con 19 casos (12%) y otros 4 (3%): infección de partes blandas y sinusitis.

La distribución anual de las diferentes especies de enterobacterias portadoras de KPC se observa en la Figura 2, *K pneumoniae* es la especie más frecuente portadora.

Figura 2. Distribución de las distintas especies (Período 2010 - 1er semestre 2015).



dora de serino-carbapenemasa de tipo KPC-2. Se observa que a partir del año 2013 esta resistencia comenzó a diseminarse a otras especies, como *Enterobacter* spp.

Todos los aislamientos fueron uniformemente resistentes a imipenem y meropenem (CIM: 4 - >64 µg/ml) y al resto de los antibióticos β-lactámicos y fueron detectados fenotípicamente como portadores de KPC por la sinergia con ácido fenil borónico positiva (resultado que fue confirmado genotípicamente con la detección del gen *bla_{KPC}*).

Los aislamientos de *K pneumoniae* KPC positivos fueron indistinguibles genotípicamente y pertenecían al clon mundialmente exitoso ST258,¹¹ a excepción de algunos aislamientos esporádicos pertenecientes a los últimos dos años que presentaron un perfil de bandas diferente por OD-PCR, estos aislamientos podrían pertenecer a otros secuenciotipos circulantes diferentes al clon ST258 mencionado previamente. A lo largo del tiempo no solamente se observó un fenómeno de expansión clonal en *K pneumoniae*, sino que también se pudo detectar la diseminación del mecanismo de resistencia a otras especies de enterobacterias y a otros secuenciotipos de *K pneumoniae*.

A lo largo del período analizado se observaron cambios en los perfiles de resistencia a los antibióticos no β-lactámicos, si bien el perfil de multiresistencia se mantiene, se observó una disminución significativa de la resistencia a amikacina (AKN), gentamicina (GEN) y en menor medida a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y ciprofloxacina (CIP). Asimismo, la resistencia a fosfomicina (FOS) fue aumentada al igual que a la tigeciclina (TIG). La resistencia a colistina se mantuvo entre un 20 y 35%, asociada al uso previo de este antimicrobiano, especialmente como monoterapia.^{12, 13} La recuperación de la sensibilidad a AKN, GEN, CIP y TMS podría explicarse a través de la circulación de secuenciotipos diferentes al ST 258; mientras que el aumento de resistencia a FOS y TIG podría estar relacionado a la presión de selección ejercida por el uso de estos antibióticos en el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos multiresistentes y también, como se mencionó anteriormente, a la emergencia de aislamientos de *K pneumoniae* pertenecientes a otros secuenciotipos distintos al ST258, los cuales presentan una mayor sensibilidad a los antimicrobianos.

En conclusión, en estos últimos 5 años se observó un fenómeno de diseminación clonal en *K pneumoniae*, pero también se pudo detectar la diseminación del mecanismo de resistencia a otras especies de enterobacterias y probablemente a otros secuenciotipos de *K pneumoniae*.

Se hace imprescindible la documentación de los estudios bacteriológicos que permitan optimizar el tratamiento antibiótico, como también los estudios moleculares que nos permiten conocer la epidemiología local.

Se observa una creciente y alarmante incidencia de infección por patógenos con nivel crítico de resistencia antimicrobiana, con limitadas opciones

terapéuticas, habitualmente subóptimas y con alta mortalidad,¹⁴ por lo que se hace necesario enfatizar en la aplicación de las medidas para el control de su diseminación y prevención.

Sostén financiero. Este trabajo fue financiado por subsidio UBACYT 167 BA.

Bibliografía

- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-1803.
- Jacoby G and Munoz-Price L. The New β-Lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-391.
- Cejas D, Fernandez Caniggia L, Nastro M et al. Hypendemic clone of KPC producing *Klebsiella pneumoniae* ST 258 in Buenos Aires hospitals. *Infect Genet Evol* 2012; 12(3): 499-501.
- Rapp R, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases in Enterobacteriaceae: History, Evolution, and Microbiology Concerns. *Pharmacotherapy. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2012; 32(5): 399-407.
- Arnold R, Thom K, Sharma S et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria. *South Med J* 2011; 104(1): 40-45.
- Kollef M, Sherman G, Ward S et al. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections. A Risk Factor for Hospital Mortality among Critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.
- Gupta N, Limbago B, Patel J, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(1): 60-66.
- Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS et al. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis* 2015; 5; 2(2): ofv050.eCollection 2015.
- Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(2): 654-663.
- Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(7): 2133-2143.
- Bogdanovich T, Adams Haduch J, Tian JB et al. Colistin-Resistant, *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the International Epidemic Clone ST258. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(4): 373-376.
- Tóth A, Damjanova I, Puskás E, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2010; 29(7): 765-769.
- Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, et al. Risk Factors and Outcomes Associated with Acquisition of Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: a Matched Case-Control Study *J. Clin Microbiol* 2010; 48(6): 2271-2274.
- Falagas M, Tansarli G, Karageorgopoulos D et al. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1170-1175.