

ARTÍCULO ORIGINAL

Recibido para publicación: noviembre 21 de 2015.

Aceptado en forma revisada: diciembre 22 de 2015.

ISSN: 2145-5333

Brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en una unidad de cuidado coronario de Bogotá.

Klebsiella pneumoniae outbreak of carbapenemases in a coronary care unit of Bogota.

[Cruz-Bermúdez, Harold Fabián](#)¹; Vargas-Jiménez, Wilmer²; Suarez-Reyes, Gabriel Alexander³.

RESUMEN

Introducción: las infecciones asociadas a la atención en salud son una importante causa de mortalidad dentro de la atención en salud, *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria Gram negativa perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* patógeno que se asocia a infecciones oportunistas transmitidas en el ámbito hospitalario y causante de brotes en la actualidad.

Objetivo: describir un brote de infección nosocomial causado por *K. pneumoniae* en una unidad de cuidados intensivos coronario de la ciudad de Bogotá - Colombia. **Métodos:** Se realizó la descripción de un brote en una unidad de cuidado intensivo cardiovascular de la ciudad de Bogotá, se identificaron 3 pacientes, 2 de sexo masculino y 1 femenino, con más de 72 horas de estancia hospitalaria, sintomatología urinaria, respuesta inflamatoria sistémica de tipo infeccioso con distermia, leucocitosis y trombocitopenia con sintomatología urinaria en todos se aisló *K. pneumoniae* con potencial productor de BLEE y test de HODGE positivo.

Resultados: Los 3 aislamientos fueron identificados con género y especie: *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a carbapenémicos, el comportamiento frente a los antibióticos fue el siguiente: El 100% de las cepas (3) son resistentes a: Aztreonam, Cefazolina, Cefepima, Cefotaxima, Cefoxitin, Ceftazidima, Ceftriazona, Ciprofloxacina, Ertapenem, Gentamicina, Meropenem, Nitrofurantoina, Piperacilina/tazobactam y Tobramicina y el 66.66% de las cepas (2) fueron resistentes a Trimetoprim/sulfa, se identificó un grupo clonal en dos de los aislamientos, en una de las muestras no evidencia resultado positivo para la detección de genes codificantes para el mecanismo de resistencia por PCR. **Conclusión:** Las IAAS causadas por *K. pneumoniae* se consideran como un problema de salud pública, la detección vigilancia y control con una actividad prioritaria de las instituciones de salud.

Palabras Claves: *Klebsiella pneumoniae*, Infección Hospitalaria, farmacorresistencia microbiana (DecsBireme)

¹ Enfermero, Especialista en estadística Aplicada, PhD Ciencias de la Salud mención epidemiología – Postdoctorado en educación (c). Jefe de Epidemiología. Instituto del Corazón de Bucaramanga sede Bogotá. epidemiologia_bog@institutodelcorazon.com

² Gestor Ambiental. Estudiante Ingeniería Ambiental, Escuela Colombiana de Carreras Industriales ECCI. Bogotá – Colombia.

³ Médico. Especialista en medicina crítica y cuidado intensivo. Maestría en epidemiología. Universidad del Rosario

ABSTRACT

Introduction: The associated health care infections are a major cause of mortality in health care, *Klebsiella pneumoniae* is a pathogen belonging to the family Enterobacteriaceae which is associated with opportunistic infections transmitted in hospitals and outbreaks causing Gram negative bacteria currently **Objective:** To describe an outbreak of nosocomial infection caused by *K. pneumoniae* in a coronary intensive care unit of the city of Bogota - Colombia. **Methods:** The description of an outbreak was performed in a unit of cardiovascular intensive care Bogotá, 3 patients, 2 males and one female were identified, with more than 72 hours in hospital, urinary symptoms, systemic inflammatory response type infectious with dysthermia, leukocytosis and thrombocytopenia with urinary symptoms in all *K. pneumoniae* was isolated with potential ESBL producer and HODGE positive test. **Results:** The 3 isolates were identified to genus and species *Klebsiella pneumoniae* with resistance to carbapenems, behavior to antibiotics was as follows: 100% of the strains (3) are resistant to: Aztreonam, cefazolin, cefepime, cefotaxime, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, Ertapenem, Gentamicin Meropenem, nitrofurantoin, piperacillin / tazobactam and tobramycin and 66.66% of the strains (2) were resistant to Trimettoprim / sulfa, a clonal group was identified in two isolates in one of the positive samples to detect evidence of genes coding for the resistance mechanism PCR result. **Conclusion:** HAI caused by *K. pneumoniae* are considered a public health problem, detection monitoring and control with a priority activity of health institutions

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, cross Infection, drug resistance (MeSH Database).

INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a la atención en salud [IAAS] son una importante causa de mortalidad en las instituciones prestadoras de salud y se convierten hoy en día en un indicador de aumento de costos y estancia hospitalaria, “*se estima que entre 5 y 10% de los pacientes que ingresan a un hospital general adquieren alguna infección*” (1). Dentro de los microorganismos causantes de infecciones derivadas de la atención en salud encontramos *Klebsiella pneumoniae* una bacteria Gram negativa perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* patógeno que se asocia a infecciones oportunistas transmitidas en el ámbito hospitalario (2).

Dentro de los mecanismos de resistencia se han descrito en la literatura inicialmente la producción de betalactamasas del tipo TEM o SHV que le confieren mecanismo de resistencia a un grupo de betalactámicos sin embargo en los últimos años se han reportado nuevas enzimas que confieren resistencia como es el caso de carbapenemasas tipo KPC, las cuales son las responsables de hidrolizar betalactámicos de todas las clases por ejemplo; nitrocefina, cefalotina, bencilpenicilinas, ampicilina y piperacilina. Una de las características genéticas y

epidemiológicas de esta *K. pneumoniae* tipo KPC es el alto potencial de diseminación del mecanismo de resistencia debido a su localización en plásmidos con gran capacidad de transferencia (3-6). Existen dos tipos de carbapenemasa detectada; la primera KPC-1 y reportada por primera vez en 2001 y KPC-2 variante de un aminoácido (S174G) en un brote en Estados Unidos presentándose en cuatro aislamientos con CIM para imipenem de 2 a 8 µg/mL (7).

La mayoría de las IAAS y la ocurrencia de grandes brotes de *K. pneumoniae* se presentan en aquellos pacientes en donde se requieren hospitalizaciones prolongadas, pacientes admitidos en UCI, comorbilidades asociadas, pacientes que han tenido procedimientos invasivos y reciben o han recibido dosis de antibióticos de amplio espectro particularmente carbapenémicos (8).

En el caso específico para Colombia, el mecanismo de resistencia a carbapenémicos mediado por enzimas tipo KPC se constituye como endémico en nuestro país “{Pacheco R et al., 2014}, la rápida diseminación de este mecanismo de resistencia, se empezó a determinar en 2009 cuando se reveló la presencia de KPC en 3 de las 7 áreas metropolitanas estudiadas {Mojica et al., 2012}. En 2005 se encontraron los primeros aislamientos de *K. pneumoniae* que portaban la enzima

KPC-2, ninguno de los pacientes había tenido antecedentes de viajes a regiones endémicas {Villegas et al., 2006}. Posteriormente se reportan brotes de KPC-3 en diferentes ciudades del país, incluyendo Bogotá {Saavedra SY, 2010}, {Saavedra SY et al., 2010}, en uno de ellos, se rastreó el caso índice hasta un paciente que había viajado desde Israel {Lopez et al., 2011}. Colombia fue el primer país en el mundo en reportar la presencia de KPC en *Pseudomonas aeruginosa* en el año 2006, aislada en tres pacientes de un mismo hospital de la ciudad de Medellín {Villegas et al., 2007}. Una publicación más reciente del Grupo de Microbiología del INS, reporta en un periodo de 6 meses (septiembre de 2012 a marzo de 2013) una prevalencia de 4,5% de enzimas KPC en *P. aeruginosa* {Saavedra SY et al., 2014}” (9).

El objetivo de este artículo es describir un brote de infección nosocomial causado por *K. pneumoniae* tipo KPC en una unidad de cuidados intensivos coronario de la ciudad de Bogotá - Colombia

MÉTODO

Descripción del brote: En una unidad de cuidado intensivo cardiovascular de la ciudad de Bogotá con capacidad instalada para 9 camas de cuidado intensivo [UCI] y 12 camas de cuidado intermedio se presentó una sospecha de brote de infecciones de tracto urinario [ITU] asociada a uso de catéter urinario entre la última semana de febrero y la primera semana de marzo de 2015. Se identificaron 3 pacientes, 2 de sexo masculino y 1 femenino, con más de 72 horas de estancia hospitalaria, sintomatología urinaria, respuesta inflamatoria sistémica de tipo infeccioso con distermia, leucocitosis y trombocitopenia. En todos se aisló *K. pneumoniae* con potencial productor de BLEE y test de HODGE positivo, para lo cual se convocó al comité de infecciones institucional y se tomaron medidas inmediatas siguiendo las recomendaciones de la guía de respuesta a brote del mismo servicio con el fin de cortar la cadena de transmisión del agente causal teniendo en cuenta que es un evento atípico a la flora habitual de la institución **Figura 1.**

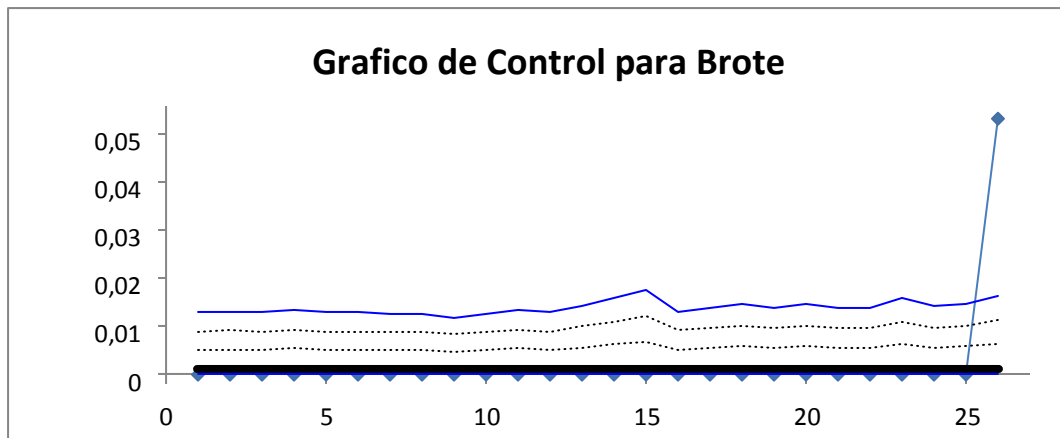


Figura 1. Gráfico de Control para *Klebsiella pneumoniae*

Aislamientos bacterianos: Se estudiaron 3 aislamientos de *K. pneumoniae* provenientes de los pacientes hospitalizados en la UCI como fuente primaria de muestra fue el urocultivo, los aislamientos presentaron todos patrón de resistencia igual, los aislamientos fueron identificados en el laboratorio de referencia de la institución en el sistema automatizado MicroScan y confirmados con el sistema comercial API 20E (BioMérieux).

Pruebas de susceptibilidad: se determinó por la técnica de difusión en agar según las recomendaciones del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) en donde se incubaron a 35°C durante 18 horas y se procedió a leer la zona de inhibición, se utilizó como control negativo *Escherichia coli* ATCC 25922 y como control positivo *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (productora de BLEE). Se utilizó discos de meropenem en agar Mueller-Hinton.

Genotipificación La tipificación se realizó por parte del laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá®, dentro del programa de vigilancia de infecciones, todos los derechos reservados del procesamiento de las muestras para la institución.

En todos los aislamientos en estudio se realizaron extracciones del ADN utilizando el kit de extracción de DNA total de QIAGEN. El material genético obtenido fue la fuente de ADN molde para la amplificación por PCR de secuencias de ADN específicas. Los iniciadores seleccionados son complementarios con las secuencias REP (secuencias repetitivas extragénicas palindrómicas) presentes en estos microorganismos. La reacción de amplificación se realizó bajo condiciones estandarizadas previamente en el laboratorio de salud pública (termociclador C1000 Biorad®). Los amplificados obtenidos se evaluaron por electroforesis en geles de agarosa al 2% (Invitrogen) luego de su tinción con bromuro de etidio (0,5µg/mL). Con los patrones de bandas obtenidos se elaboró una matriz categórica de presenciaausencia (se tienen en cuenta las bandas que migran una distancia igual en el gel y no la intensidad de las bandas; presencia de bandas con igual migración: 1; ausencia: 0) y utilizando el coeficiente de DICE se estableció el porcentaje de similitud entre los aislamientos. Con el algoritmo de agrupamiento UPGMA se construyó un dendrograma que permitió establecer las relaciones epidemiológicas entre los aislamientos.

RESULTADOS

La estrategia se basó en el reforzamiento del programa de higiene de manos y la adopción de precauciones de aislamiento; se realizaron programas de limpieza y desinfección, capacitación al personal y aislamiento de los casos con el fin de hacer contención de la transmisión del microorganismo. Se realizó la definición de brote de *Klebsiella pneumoniae* teniendo en cuenta el comportamiento del microorganismo en el tiempo encontrando un comportamiento inusual

Microbiología

Los 3 aislamientos fueron identificados con género y especie: *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a carbapenémicos, se les realizó las pruebas complementarias presentando los siguientes resultados: el 66% (2 cepas) fueron prueba de Hodge Negativo, el 66.66% (2) ácido bórico Negativo y el 100% (3) prueba de Tris-EDTA negativa. El comportamiento frente a los antibióticos fue el siguiente: El 100% de las cepas (3) son resistentes a: Aztreonam, Cefazolina, Cefepima, Cefotaxima, Cefoxitin, Ceftazidima, Ceftriazona, Ciprofloxacina, Ertapenem, Gentamicina, Meropenem, Nitrofurantoina, Piperacilina/tazobactam y Tobramicina y el 66.66% de las cepas (2) fueron resistentes a Trimetoprim/sulfa.

Genotipificación

Como se observa en la figura 1, se identifica un grupo clonal conformado por las cepas 1 y 3 obtenidas a partir de muestras de orina de pacientes de UCI. El aislamiento 2 no está genéticamente relacionado con el clon identificado.

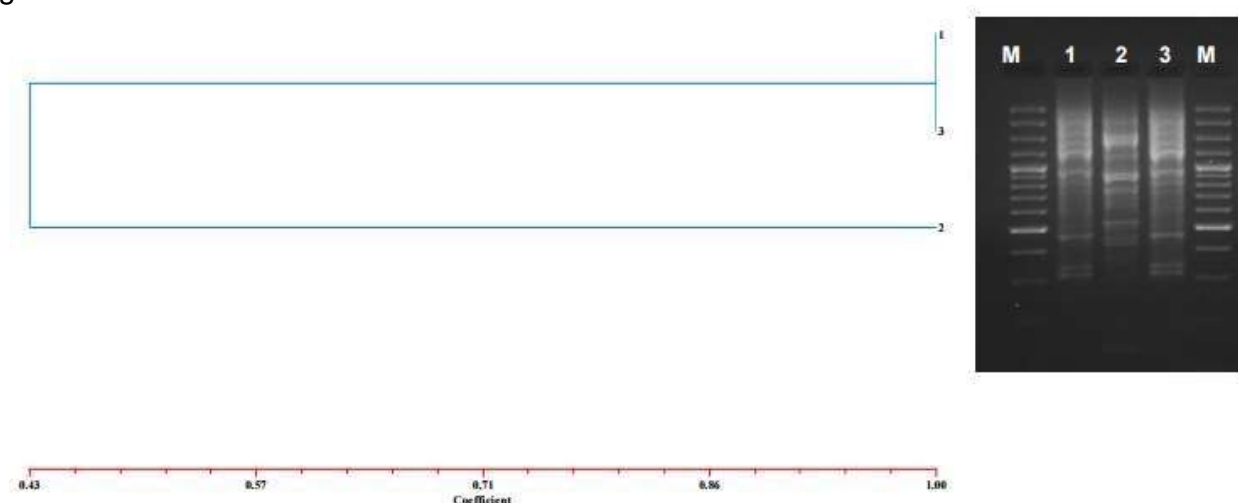


Figura 1. Dendrograma obtenido a partir de los perfiles de bandas de cada uno de los aislamientos evaluados. Foto electroforesis de productos de amplificación mediante REP-PCR. Huella genómica obtenida para cada uno de los aislamientos en estudio. M: Marcador ladder 100pb, 1- 3 muestras en estudio. **Fuente:** Laboratorio de Salud Pública – Secretaría Distrital de Salud®

En la detección de genes codificantes de carbapenemasas se evidencia que en la muestra 2 no evidencia resultado positivo para la detección de genes codificantes para el mecanismo de resistencia **Tabla 1**.

Tabla 1. Detección de genes codificantes para Carbapenemasas en muestras para *Klebsiella pneumoniae* tipo KPC

Aislamiento	Microorganismo	Muestra	Metalo Betalactamasas		Serin Carbapenemasas
			NDM	VIM	KPC
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Orina	Negativo	Negativo	Positivo
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Orina	Negativo	Negativo	Negativo
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Orina	Negativo	Negativo	Positivo

DISCUSIÓN

Las IAAS causadas por *K. pneumoniae* se consideran como un problema de salud pública que se deben intervenir, con el fin de minimizar riesgos en la atención de los pacientes aumentando los costos hospitalarios y previniendo las muertes por infecciones; es importante establecer *K. pneumoniae* tipo KPC se ha convertido en los últimos años en un patógeno emergente particularmente en unidades de cuidados intensivos (5,10).

Aunque la mayoría de reportes de brote de *K. Pneumoniae* tipo KPC son en unidades de cuidado intensivo neonatal se evidencia en nuestro reporte la facilidad de transmisión del microorganismo en donde sin discriminar el tipo de población se presenta infecciones; por otra parte las características de los pacientes coronarios en donde la tasa de uso de dispositivos es inferior a la de otros servicios de cuidado intensivo; adicionalmente el tiempo de hospitalización es inferior al esperado (11). En relación a la terapéutica utilizada cada vez más se encuentran en las unidades coronarias el uso de los carbapenémicos considerados antibióticos efectivos para el tratamiento de IAAS, la consecuencia de ese uso indiscriminado fue precisamente la emergencia de las cepas productoras de carbapenemasas (12).

La evolución *K. Pneumoniae* portadora de carbapenemasas con capacidad de transferir este tipo de resistencia a varios antibióticos y “la capacidad de diseminarse en forma de clones que se mantienen en el tiempo son características claves para que esta problemática haya alcanzado tales dimensiones” (13).

Los procesos de vigilancia epidemiológica y de prevención de IAAS en los diversos servicios hospitalarios debe ser una actividad prioritaria dentro de un programa de vigilancia de infecciones de interés en salud pública: existe una clara alerta de diseminación de este tipo de resistencia en Bogotá y en general en nuestro país que hace que la presencia de Enterobacterias productoras de carbapenemasas se conviertan en un factor importante en la terapéutica utilizada en los pacientes críticos, adicionalmente es importante fortalecer en todas las instituciones sanitarias las políticas institucionales que permitan su contención y eliminación del entorno de los pacientes articulando no solo la vigilancia epidemiológica si no intervenir en procesos de limpieza y desinfección hospitalaria (14-16).

En la actualidad los procesos de vigilancia activa se enfatizan en la monitorización de infecciones causadas por SAMR, *Klebsiella* KPC, *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos, *Clostridium difficile* de acuerdo con la epidemiología local a la que se enfrentan los departamentos de epidemiología en la ciudad de Bogotá (17). Las estrategias de contención se deben implementar en todas las instituciones hospitalarias, por ejemplo el CDC basa sus estrategias de control en los siguientes aspectos: “*fortalecimiento de higiene de manos, precauciones de contacto, monitoreo ante cualquier incremento en la frecuencia de ERC, racionalización en el uso de procedimientos invasivos, implementación de programas de gerenciamiento eficiente de antibióticos*”, adicionalmente vigilancia activa de los pacientes con factores de riesgo, al ingreso y los que van a ser remitidos o baños con clorhexidina al 2% entre otros (18).

CONCLUSIONES

Se encontró que *K. Pneumoniae* portadora de carbapenemasas tiene gran capacidad de diseminación, que adicionalmente es un patógeno que puede causar infección en los pacientes coronarios sin aparentemente factores de riesgo diferentes al uso de catéter urinario, recomendamos de la experiencia de respuesta a brote realizar las siguientes intervenciones: tomar cultivos para gérmenes comunes del entorno de los pacientes, listas de verificación del proceso de limpieza y desinfección, cultivo de manos del personal asistencia que tuvo contacto con los pacientes y por tratarse de foco urinario, se realizó la demarcación de los elementos utilizados para el descarte de la orina y esterilización a vapor de los elementos como patos y pisingos dentro del proceso de control del brote.

Se evidencia *K. Pneumoniae* portadora de carbapenemasas es una patógeno importante en la presentación de IAAS, los procesos de monitorización y vigilancia de infecciones se convierten en un proceso importante dentro de la vigilancia y los procesos de garantía de calidad y acreditación hacen que las instituciones implementen programas de intervención epidemiología dentro de una política de seguridad del paciente, ahora si bien algunas de las recomendaciones no son tan fáciles de adoptar, debido a nuestro sistema de salud, a la resistencia al cambio de los profesionales sanitarios y a la limitación de recursos económicos, existen otras actividades que no son costosas y si pueden ayudar a prevenir la transmisión y diseminación de microorganismo en las instituciones hospitalarias; encontramos como herramientas costo efectivas los procesos de sensibilización en la población frente al uso prudente de los antibióticos, lavado de manos, verificación de procesos de limpieza y desinfección, educación a médicos que permitan diagnosticar, tratar, contener y vigilar la emergencia y diseminación de estos mecanismos de resistencia, una adecuada interacción entre los servicios de control de infecciones, laboratorio clínico y gestión ambiental hospitalaria que permitan identificar posibles riesgos de infección dentro de la institución y la identificación de alertas sanitarias relacionadas con la institución.

BIBLIOGRAFIA

1. González R A. Carolina, Gil G Florimar, Solórzano R Marisé, Cruz G Jhon, Puig P Juan, Suárez S Marlene et al . Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo

- neonatal. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2011 Feb [citado 2015 Nov 10]; 28(1): 28-34. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000100005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000100005>.
2. Ruiz-Garbajosa P, Curiao T, Tato M et al. Multiclonal dispersal of KPC genes following the emergence of non-ST258 KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clones in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 2487-2492.
 3. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:969-976.
 4. Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* isolates possessing the plasmid-mediated carbapenemhydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 2014-2018.
 5. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 966-968.
 6. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ et al. Novel carbapenem-hydrolyzing betalactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 1151-1161.
 7. Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E et al. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched casecontrol study. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2271-2274.
 8. Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, Larone DH. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64: 233-235.
 9. Rodríguez Cárdenas EC. Caracterización genética de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, resistentes a carbapenémicos, remitidos al grupo de resistencia bacteriana de Bogotá GREBO por hospitales del distrito, en un periodo de 3 años. Universidad Nacional de Colombia [Internet]. [citado 2015 Nov 10]; 28(1): 28-34. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/39486/1/1186729.2014.pdf>.
 10. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(4): 589-603.
 11. Davies TA, Marie Queenan A, Morrow BJ et al. Longitudinal survey of carbapenem resistance and resistance mechanisms in Enterobacteriaceae and non-fermenters from the USA in 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2298-2307
 12. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen O, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-beta-lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 552-556.
 13. Salmond GW, M. Antibiotic resistance: adaptive evolution. *The Lancet.* 2008; 372, 1:S97 S97 - S103.
 14. Villalobos Rodriguez AP, Diaz Ortega MH, Barrero Garzon LI et al. Trends of bacterial resistance phenotypes in high-complexity public and private hospitals in Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2011; 30: 627-633.
 15. Villalobos AP BLI, Rivera SM, Ovalle MV, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica.* In press 2014.

16. Suh JY, Son JS, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Song JH. Nonclonal emergence of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from blood samples in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 560-562.
17. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing betalactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:1553-1555.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections. Tracking CRE. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/TrackingCRE.html> (consultado Nov, 2015).