



Primer brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasa tipo KPC en un hospital de tercer nivel.

First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing Carbapenemase type KPC in a tertiary hospital

Graciela Borthagary ^a, María Bustamante ^b, Mercedes Castro ^c, Tania Castro ^d, Gustavo Gagliano ^e, Adriana Nabón ^e, Martha Pacaluk ^f, Paula Roper ^g.

(a) Dpto. BIOCLIN. Facultad de Química. UdelAR. Montevideo. Uruguay.

(b) Comité de Infecciones del H.C.FF.AA. Montevideo. Uruguay.

(c) Laboratorio de Análisis Clínicos del H.C.FF.AA. Montevideo. Uruguay.

(d) Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. Montevideo. Uruguay.

(e) Ministerio de Salud Pública. Departamento de Vigilancia en Salud. Montevideo. Uruguay.

(f) Ministerio de Salud Pública. División Epidemiología. Montevideo. Uruguay.

(g) Servicio de Microbiología. Dpto. L.A.C. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenemes por producción de carbapenemasa tipo KPC, han emergido como un importante desafío en los centros de salud. Actualmente *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KpnKPC) es la especie de Enterobacteriaceae resistente a carbapenemes, más frecuentemente aislada. Su importancia radica en la capacidad que adquiere el microorganismo para inactivar a todos los antibióticos β -lactámicos, limitando las opciones terapéuticas.

En el año 2011 se identificó el primer brote de KpnKPC en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Uruguay, desafiando las medidas de prevención y control utilizadas hasta el momento.

Objetivo: El objetivo del estudio es caracterizar el brote de KpnKPC en este centro asistencial ocurrido en el período 2011 a 2015 y transmitir las lecciones aprendidas relacionadas con la implementación y la efectividad de las medidas de control.

Materiales y métodos: Estudio observacional descriptivo, utilizando como fuentes la información clínica, epidemiológica y de laboratorio relevada durante el brote y posterior análisis.

Resultados: Entre 2011 y 2015 un total de 28 pa-

cientes se colonizaron o infectaron con KpnKPC en el H.C.FF.AA. El análisis de la electroforesis en gel de campo pulsado (PGFE) demostró la presencia de un solo clon. Todos los pacientes, menos el caso índice tuvieron contacto previo con un paciente con infección y/o colonización.

Conclusiones: Se describe el primer brote por KpnKPC en una institución pública, de tercer nivel, cuyo control representó un importante desafío institucional con la puesta en práctica de un programa de control integrado, que influyó en la dinámica del proceso asistencial y tuvo un importante impacto económico.

PALABRAS CLAVE: Carbapenémicos; Enterobacteriaceae Resistentes a los Carbapenémicos; Infecciones por *Klebsiella*; *Klebsiella pneumoniae*, Monitoreo Epidemiológico; Resistencia betalactámica.

ABSTRACT

Background: Enterobacterial infections resistant to carbapenems due to the production of carbapenemase type KPC have emerged as a major challenge in health centers. Currently, *Klebsiella pneumoniae* producer of carbapenemases (KpnKPC) is the most frequently isolated species of Enterobacteriaceae resistant to carbapenems.

Recibido para evaluación: Mayo 2018

Aceptado para publicación: Setiembre 2018

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3050. C.P.11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 1238.

E-mail de contacto: ggagliano@dnsffaa.gub.uy



Its importance lies in the capacity acquired by the microorganism to inactivate all β -lactam antibiotics, limiting the therapeutic options.

In 2011, the first outbreak of KpnKPC was identified in the Armed Forces Central Hospital of Uruguay, challenging prevention and control measures applied up to now.

Objective: The objective of the study is to characterize the outbreak of KpnKPC in this health center that occurred in the period 2011 to 2015. and release lessons learned related to the implementation and effectiveness of control measures.

Materials and methods: Descriptive observational study, using as sources the clinical, epidemiological and laboratory information collected during the outbreak and subsequent analysis.

Results: Between 2011 and 2015 a total of 28 patients were colonized or infected with KpnKPC in the HCFFAA. The pulsed-field gel electrophoresis (PGFE) analysis showed the presence of a single clone. All patients, except the index case, had a previous contact with a patient with infection and / or colonization.

Conclusions: It is described the first outbreak by KpnKPC in a tertiary health care public institution, whose control represented an important institutional challenge with the implementation of an integrated control program, which influenced the dynamics of the care process and had an important economic impact.

KEY WORDS: Carbapenems; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Klebsiella Infections; Klebsiella pneumoniae; Epidemiological Monitoring; beta-Lactam Resistance.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias multirresistentes se presentan como un problema emergente de salud pública, afectando tanto a nivel comunitario como hospitalario.

En cuanto a las infecciones asociadas a la atención en salud, las bacterias multirresistentes causan cerca de 60% de todas las infecciones en los Estados Unidos. En los países de bajos y medianos ingresos, esta cifra puede ser mayor. El impacto tanto clínico

como económico se magnifica en las unidades de cuidados intensivos, constituyendo una amenaza para la seguridad del paciente. Particularmente con las bacterias Gram negativas, a nivel mundial durante la última década, se ha registrado un aumento sostenido en el porcentaje de las que son resistentes a todas las familias de antibióticos y especialmente a los carbapenem (1).

Las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemes por producción de carbapenemasas (EPC) han emergido como un importante desafío en los centros de salud. Actualmente, *Klebsiella pneumoniae* (*bacilo Gram Negativo*) resistente a carbapenemes por producción de carbapenemasas tipo KPC (KpnKPC) es la especie más frecuentemente aislada (2).

La descripción inicial de infecciones por gérmenes productores de KPC, así como los primeros brotes hospitalarios, se registraron en Carolina del Norte (Estados Unidos) en 1996, en centros de cuidados intensivos. Estos aislamientos fueron resistentes a todos los betalactámicos, incluyendo carbapenems (2). En la actualidad Kpn KPC se han extendido a todo el mundo, alcanzando características endémicas, identificándose este tipo de enterobacterias en 25 países en los 5 continentes. El primer reporte internacional de infección por KPC fue documentado en París (Francia) en 2005, en un paciente previamente tratado en Nueva York, sin que se documentaran otros aislamientos similares en ese periodo de tiempo en dicho hospital. Fue, por tanto, considerado como transmisión intercontinental de KPC. Posterior a esta descripción hay varios reportes de casos de transmisión asociados a migración geográfica de pacientes, especialmente, en Israel y en Grecia. En Latinoamérica, el primer reporte de aislamientos de Kpn KPC se realizó en Colombia (Medellín) en 2005, posteriormente se identificó en Brasil (2006) y Argentina (3).

Los aislamientos de Kpn KPC son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles, y la infección con KpnKPC ha sido asociada con altas tasas de morbimortalidad, especialmente en los pacientes con inter-

nación prolongada, en estado crítico y multi-invadidos por procedimientos diagnósticos o de tratamiento (4). La resistencia a carbapenemes en enterobacterias se debe fundamentalmente a:

- La producción de betalactamasas (BLEE, AmpC), más la disminución de permeabilidad, que transforman bacterias sensibles en resistentes a Carbapenemes. Esta situación no descarta a los carbapenemes como opción terapéutica ya que los mismos no son inactivados por este tipo de enzimas (6).
- La producción de carbapenemasas, enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenemes inactivándolos, se encuentran asociadas a integrones. Los integrones son estructuras génicas que capturan y almacenan genes de resistencia y que se transmiten por plásmidos o transposones, confiriéndoles a los aislamientos portadores de ello gran capacidad de transferencia intrahospitalaria (6).

Además, se asocian a otros mecanismos de resistencia que afectan a los aminoglucósidos (Gentamicina y Amikacina), Quinolonas (Ciprofloxacina) y otros betalactámicos activos contra microorganismos resistentes (Piperacilina/Tazobactam, Aztreonam).

En la bibliografía se reporta que el trasplante de órganos o células madre es uno de los factores predisponentes para el desarrollo de una infección por Kpn KPC (7).

En setiembre de 2011, se identificó el primer aislamiento de KpnKPC en una institución pública, de tercer nivel, con 470 camas, 160.000 usuarios y servicios altamente especializados. El brote se presentó en 5 episodios, con períodos interbrote sin casos y el control definitivo del brote requirió 30 meses.

OBJETIVO

El objetivo del estudio es caracterizar el brote de Kpn KPC en el Hospital Central de la Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.) ocurrido en el período 2011 a 2015 y transmitir las lecciones aprendidas relacionadas con la implementación y la efectividad de las medidas de control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo retrospectivo de un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasa tipo KPC (KpnKPC) en una institución sanitaria de Montevideo, Uruguay. El período del estudio comprendió desde setiembre de 2011 a febrero de 2015.

Las fuentes de datos utilizadas fueron las historias clínicas de los pacientes y los resultados del Laboratorio de Análisis Clínicos (LAC) del H.C.FF.AA.

Se registraron los aspectos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos relevantes de los pacientes con infección y colonización.

A los efectos de la contención del brote, se acordaron las siguientes definiciones:

Infectado: caso en el cual se aisló KpnKPC en una muestra clínica y el paciente presentaba sintomatología infecciosa concordante;

Colonizado: caso en el que se identificó el germen en una muestra clínica o hisopado rectal y no presentaban sintomatología infecciosa concordante;

Contacto: pacientes que estuvieron internados concomitantemente con el caso, en el mismo Servicio y/o que hayan sido asistidos por el mismo personal. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables.

Los aislamientos de KpnKPC fueron identificados de la siguiente manera. El LAC de la Institución realizó las pruebas de tamizaje para la sospecha de la producción de carbapenemasa tipo KPC utilizando el Ensayo de sinergia con ácido borónico y carbapenemes en aquellos aislamientos con valores de CIM a Meropenem y/o Imipenem dentro los puntos de corte epidemiológicos para la sospecha de producción de estas enzimas. Los aislamientos que resultaron positivos para este ensayo fueron remitidos al Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP-MSP) donde se confirmó la presencia de la enzima por PCR y secuenciación, además se realizó el estudio de las relaciones filogenéticas de los aislamientos PFGE.

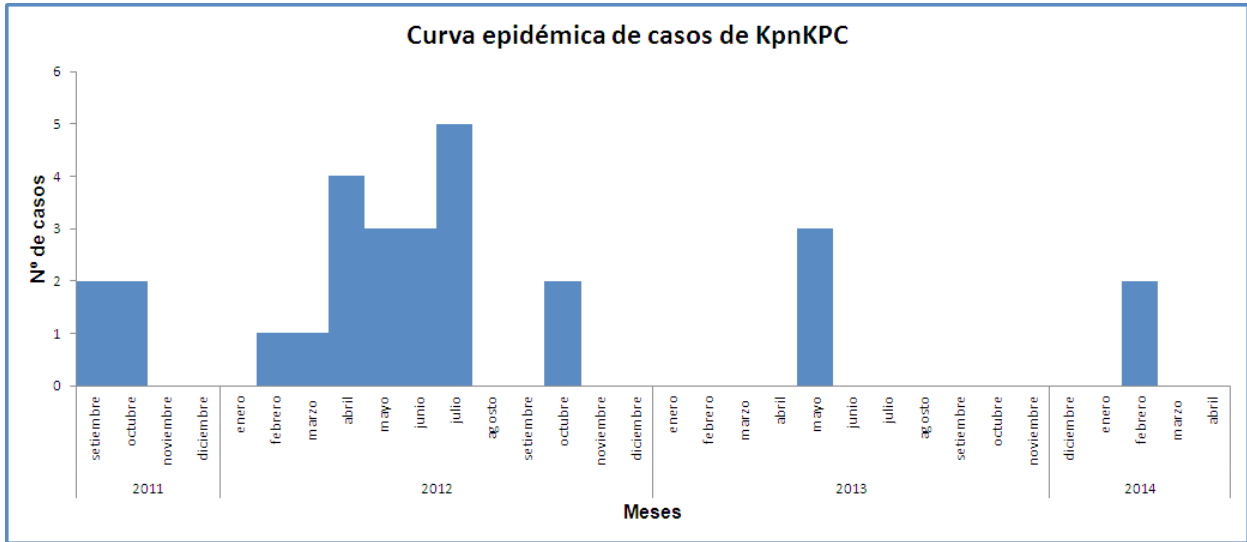


Figura 1. Distribución de casos de pacientes colonizados y/o infectados por KpnKPC según mes de diagnóstico. H.C.FF.AA. 2011 a 2014.

CTX	CAZ	FEP	GEN	AMK	CIP	COL	IPM	MEM	BLEE
R	R	R	R	S	R	S	R	R	V

Figura 2. Perfil de sensibilidad antibiótica identificada en los aislamientos de KpnKPC. HCFFAA. 2011 a 2014.

Abreviaturas: CTX: Cefotaxima; CAZ: Ceftazidima; FEP: Cefepime; GEN: Gentamicina; AMK: Amicacina; CIP: Ciprofloxacina; COL: Colistina; IPM: Imipenem; MEM: Meropenem; BLEE: producción de beta lactamasa de espectro extendido; R: Resistente; S: Sensible ; V: Variable.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se identificaron un total de 28 casos de KpnKPC, de los cuales 19 fueron pacientes colonizados y 9 infectados. Todos, menos el caso índice, tuvieron contacto previo con un paciente con infección y/o colonización por KpnKPC. El caso índice, identificado en setiembre del 2011, correspondió a un paciente cursando post operatorio de trasplante de órgano sólido, en el cual no se identificó contacto con otros casos, ni evidencias de aislamientos en las otras instituciones desde donde fue derivado.

El brote tuvo una duración de 30 meses. Para la finalización del mismo se definió utilizar como criterio la ausencia de infecciones y/o colonizaciones por el periodo de un año. Los intervalos intrabrote sin casos no llegaron a completar ese periodo (figura 1). La máxima incidencia se observó en el período de febrero a julio de 2012, en el cual se registraron un total de 17 casos.

Del total de afectados, el 57% de los casos fue del sexo masculino y la media de edad fue de 64 años (rango 20-92). Se identificó un único caso en edad pediátrica (1 año), que tenía el antecedente de internación previa en otra institución.

La media de días de internación antes del aislamiento del microorganismo fue 31 (rango: 6-114 días).

Las infecciones identificadas fueron: 9 (60%) del tracto urinario, 3 (20%) de sitio quirúrgico, 2 (13%) traqueobronquitis purulenta y 1 (7%) neumonía (hubo pacientes que desarrollaron más de una infección).

Dos pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido con hisopados rectales positivos para KpnKPC, desarrollaron bacteriemias secundarias.

De las 9 infecciones del tracto urinario, solo 3 se produjeron en pacientes con procedimientos invasivos de la vía urinaria.

En tres de cuatro casos que tuvieron el antecedente de fibrobroncoscopia con el mismo equipo, se identificó KpnKPC en las secreciones traqueales.

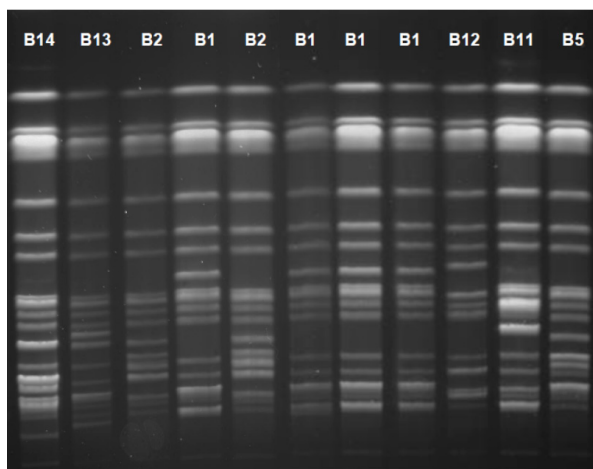


Figura 3. PFGE de aislamientos de KpnKPC digeridos con *XbaI*. Clon B detectado en la Institución de estudios con 14 variantes. HCFFAA. 2011 a 2014.

En la figura 2 se muestra el perfil de sensibilidad de los aislamientos.

Los resultados de la secuenciación de los productos de PCR indicaron que KPC-2 fue la variante de la enzima circulante en el brote.

Del análisis de los pulsotipos surge la presencia de una única clona circulante, si bien pueden observarse variantes (figura 3).

De los 9 pacientes infectados, 8 recibieron tratamiento específico para KpnKPC siendo los fármacos más utilizados: Colistín, Fosfomicina y Amikacina.

En cuanto a la evolución de los que desarrollaron infección, 16 casos evolucionaron favorablemente y fueron dados de alta a domicilio, 3 casos fallecieron de los cuales en 2 la causa del fallecimiento no fue la infección por KpnKPC, pero se consideró como un factor contribuyente.

Además de los factores de riesgo propios del paciente, su patología y tratamiento, se identificó que la exposición en un servicio donde circulaba el agente, constituyó un factor predisponente importante para la adquisición de una colonización o infección por KpnKPC.

La media de contactos generados por cada paciente con identificación de KpnKPC previo a la implementación de una cohorte en una única planta física, fue de 26 contactos por paciente (rango 7-56), mientras

que una vez instaurada esta medida, la misma descendió a 9 contactos por paciente con KpnKPC.

Como medidas de control se implementó un programa integrado entre todas las áreas involucradas, se estableció una cohorte de KpnKPC, se protocolizaron controles rutinarios de los contactos y de los pacientes ingresados en áreas críticas, con hisopados rectales.

La puesta en práctica del programa de control, implicó un intenso plan de capacitación para el personal, reorganización de adquisiciones de equipamiento y cambios en la dinámica del proceso asistencial.

El costo destinado al control del brote, solo en materiales fue de U\$ 133.000, sin considerar el incremento en horas personal, estadía hospitalaria, antibióticos, ni costos directos.

El impacto mediático y social enfrentado por la institución tuvo un rol preponderante en todo el proceso, ya que generó inseguridad en los usuarios, resistencia en los servicios tercerizados, resintiéndose la imagen institucional.

El último caso se registró en febrero de 2014, por lo que luego de un año sin identificaciones se concluyó la finalización del brote.

DISCUSIÓN

El control del brote implicó un desafío para todo el equipo de salud. Dada la elevada transmisibilidad del microorganismo implicado, fue imperioso instaurar en el personal y en los organismos decisorios un "nuevo concepto", más estricto, del cumplimiento de las precauciones por contacto, de la necesidad de contar con los recursos materiales y el personal necesario capacitado.

Esto implicó una importante toma de decisiones de políticas sanitarias, desde los órganos de gestión y marcados cambios de hábitos en el personal de salud.

Existe evidencia que muestra que el correcto cumplimiento de las medidas debe cortar el brote. La falta del recurso humano, fundamentalmente de enfermería y de servicio, fue considerado el elemento fundamental en la duración del brote.



Por otra parte, el número de contactos generados cuando no se utiliza una cohorte para aislar pacientes con mayor riesgo, es aproximadamente tres veces más que cuando se instauran las mismas.

Se debe resaltar la importancia del rol del laboratorio para la detección temprana del posible mecanismo de resistencia. En esta situación el laboratorio estuvo en forma permanente en contacto con el Comité de Infecciones comunicando en forma oportuna las sospechas, lo que llevó a la toma de medidas de aislamiento tempranas contribuyendo al control de la diseminación.

La excesividad de los recursos financieros destinados al control del brote generaron resistencias, así como también las exigencias de cumplimiento y supervisión en aquellos que por diferentes razones veían alterada su rutina. Al extenderse en el tiempo, se crean dificultades que requieren permanentemente reforzar y afianzar las medidas recomendadas.

Los mecanismos de responsabilidad, participación y transparencia, son importante para fomentar la confianza que conlleva a la adherencia de los protocolos. El control se logró luego de haber adquirido los recursos necesarios, capacitado el personal y cumplido el plan de contingencia en forma integrada desde todos los servicios.

CONCLUSIONES

Se trató de un brote de KpnKPC en una institución pública de tercer nivel, que en la práctica implicó un desafío institucional nuevo, donde debieron coexistir coordinaciones desde los niveles más altos de gestión hasta los niveles operativos.

Se visualizó claramente que la teoría sobre que se debe hacer, se aleja rotundamente de las capacidades que una institución tiene que enfrentar con celeridad en una situación de tal magnitud. Como lección aprendida para el equipo de salud es importante destacar la necesidad de contar con instancias de planificación de contingencias, reservar recursos financieros y contar con un equipo humano capacitado para el abordaje de ésta u otras situaciones epidemiológicas emergentes.

REFERENCIAS

- (1) Pacheco R, Osorio L, Correa A, Villegas M. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. *Biomédica* 2014; 34(supl.1):81-90.
- (2) Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M. Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. *Rev Salud Pública Parag* 2013; 3(1):30-35.
- (3) Montúfar-Andrade F, Mesa-Navas M, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaño C, Villa-Franco J, Zuleta-Tobon J, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio* 2016; 20(1):17-24.
- (4) Paciel D, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Savio E. Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa). *Rev Tendencias* 2011 [citado 2018 Feb 14]. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/publicaciones/biomedicas/tendencias/KPC_pacialeetal.pdf
- (5) Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev cubana med [Internet]*. 2013 Dic [citado 2018 Feb 15]; 52(4): 272-280. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006&lng=es.
- (6) Manzur Soria M, Bustamante Z, Gonzales G. Presencia de integrones y su relación con la resistencia a antimicrobianos y en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. *Gac Med Bol [Internet]*. 2007 [citado 2018 Ene 13];30(1):5-12. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000100002&lng=es.
- (7) Villasís-Keever A, Mosqueda JL. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Rev Invest Clin* 2005; 57(2):381-86.