

# Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina

## Clinical, epidemiological and microbiological characterization of bacteremia produced by carbapenem-resistant enterobacteria in a university hospital in Córdoba, Argentina

Flavio G. Lipari<sup>1</sup>, Daniela Hernández<sup>2</sup>, Mario Vilaró<sup>2</sup>, Juan P. Caeiro<sup>1</sup> y Héctor Alex Saka<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Infectología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

<sup>3</sup>Departamento de Bioquímica Clínica, CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Sin conflictos de intereses. Sin fuentes de financiación.

Recibido: 3 de marzo de 2020 / Aceptado: 8 de junio de 2020

### Resumen

**Introducción:** Las enterobacterias son una causa principal de infecciones del torrente sanguíneo y su resistencia antimicrobiana se encuentra en aumento. Esto lleva a un incremento de la morbilidad-mortalidad y de los costos en la salud pública. Las enterobacterias resistentes a carbapenems representan un grave desafío a nivel global ya que existen escasas opciones terapéuticas disponibles. **Objetivo:** Caracterización clínico/microbiológica de las bacteriemias resistentes a carbapenémicos observadas en un período de 4 años. **Material y Método:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, sobre las bacteriemias por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems. **Resultados:** Se analizó un total de 84 pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems. Entre las resistentes, observamos una mayor proporción de: tratamiento antimicrobiano previo, hospitalización en unidad de terapia intensiva (UTI), inicio de la bacteriemia en UTI y antecedentes de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Además, se detectó un amplio predominio de *Klebsiella pneumoniae* productor de KPC y una mortalidad atribuible de 52,4%. **Discusión:** El estudio permitió profundizar el conocimiento de una enfermedad emergente de elevada mortalidad, en vistas al diseño y aplicación de estrategias de control de infecciones y de esquemas de tratamiento efectivos adaptados a la epidemiología local.

**Palabras clave:** bacteriemias; enterobacterias; *Klebsiella pneumoniae*; multi-resistencia; carbapenemasas; betalactamasa KPC.

### Abstract

**Background:** *Enterobacteriaceae* are a major cause of blood-stream infections and their antimicrobial resistance continues to increase. This leads to higher morbidity-mortality rates and public health costs. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* represent a serious challenge globally, since there are few therapeutic options available. **Aim:** Clinical/microbiological characterization of the carbapenem-resistant bacteremia observed over a period of 4 years. **Methods:** Retrospective, observational and descriptive study about bacteremia caused by carbapenem-resistant and susceptible *Enterobacteriaceae*. **Results:** A total of 84 patients with bacteremia including carbapenem-resistant and susceptible *Enterobacteriaceae* were analyzed. We found that patients infected with carbapenem-resistant strains presented a higher proportion of: previous antibiotic treatment, hospitalization in intensive care unit (ICU), onset of the bacteremia during hospitalization in ICU and previous infection with extended-spectrum-beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*. Additionally, we observed a predominance of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and an attributable mortality rate of 52.4%. **Discussion:** This study allowed for a better understanding of an emerging problem with high mortality, which in turn is useful for the design and adoption of infection control strategies and effective treatment regimens adapted to our local epidemiology.

**Keywords:** bacteremia; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella pneumoniae*; multi drug resistance; carbapenemases; KPC betalactamase.

### Correspondencia a:

Flavio Gabriel Lipari  
fglipari@gmail.com

Héctor Alex Saka  
alex.saka@unc.edu.ar

## Introducción

Las bacteriemias son una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Tan solo en América del Norte y Europa se estima que ocurren 2 millones de bacteriemias por año provocando la muerte de alrededor de 250.000 personas<sup>1</sup> y representando la décimo primera causa de fatalidad en los Estados Unidos de Norteamérica<sup>2</sup>. Las bacterias gramnegativas contribuyen con alrededor de 45% de las bacteriemias adquiridas en la comunidad y 30% de las asociadas al cuidado de la salud, siendo, a su vez, las enterobacterias prevalentes dentro de este grupo de microorganismos<sup>3</sup>.

Los  $\beta$ -lactámicos son los antimicrobianos más utilizados en el mundo para el tratamiento de infecciones bacterianas<sup>4,5</sup>, incluyendo las bacteriemias. La causa más frecuente de resistencia a  $\beta$ -lactámicos en enterobacterias es la producción de  $\beta$ -lactamasas<sup>6</sup>. Los  $\beta$ -lactámicos carbapenémicos son fármacos de última línea frente a la creciente proporción de aislados clínicos de enterobacterias resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. Las carbapenemasas representan el principal mecanismo de resistencia a dichos antimicrobianos en enterobacterias y pueden diseminarse horizontalmente debido a que se encuentran comúnmente codificadas en elementos genéticos móviles<sup>7</sup>. En la última década, se han detectado brotes epidémicos por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en diversas regiones del mundo, incluida Latinoamérica y Argentina en particular, siendo la carbapenemasa tipo KPC una de las más frecuentemente reportadas en nuestro medio<sup>8-11</sup>. En este contexto, las EPC son un grave desafío para la salud pública global, ya que existen escasas opciones terapéuticas disponibles para su control.

En pacientes con bacteriemia por EPC, el pronóstico es particularmente preocupante debido a que los índices de mortalidad son muy elevados, aproximándose a 50%<sup>12</sup>. La evidencia clínica sugiere que la mortalidad se encuentra relacionada a un inadecuado tratamiento empírico inicial, cuya elección se ve complicada porque el régimen antimicrobiano ideal aún no está claro ni estandarizado. Esta dificultad en parte se debe a la variabilidad de los perfiles de sensibilidad al comparar regiones o incluso centros de salud en una misma área geográfica.

Diferentes estudios demuestran el beneficio de utilizar combinaciones específicas de antimicrobianos frente a EPC<sup>13,14</sup> e indican que la combinación de un carbapenem con al menos otro compuesto activo no  $\beta$ -lactámico proporciona el mayor beneficio terapéutico. Sin embargo, se sabe que el perfil de sensibilidad de los aislados de EPC a antimicrobianos no  $\beta$ -lactámicos también es muy variable, enfatizando la importancia de su determinación para la elección de una terapia antimicrobiana eficaz<sup>15</sup>.

Como agravante, se observa un aumento en la resis-

tencia a colistina<sup>16</sup>, una de las opciones terapéuticas más utilizadas frente a estos casos. Además, se ha documentado un desplazamiento de las concentraciones inhibitorias mínimas de meropenem hacia valores de alta resistencia<sup>17</sup>, limitando aún más las alternativas de tratamiento<sup>18</sup>. Hace relativamente poco tiempo, se ha introducido en nuestro medio la nueva combinación ceftazidima/avibactam<sup>19</sup>, siendo en la actualidad una alternativa terapéutica promisoriosa frente a las infecciones por EPC.

En este trabajo se llevó a cabo la caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica de todos los casos de bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina, desde su emergencia en 2015 hasta 2019. La información generada en este estudio contribuye al diseño de estrategias de control y de esquemas de tratamiento eficaces frente al grave problema que representa este tipo de infecciones.

## Material y Método

Mediante un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de casos y controles, se analizaron todos los pacientes con hemocultivos positivos para enterobacterias resistentes a carbapenems en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, desde su emergencia en abril de 2015 hasta junio de 2019 inclusive. El mencionado nosocomio es de alta complejidad, provee servicio de trasplante de órganos sólidos y de células hematopoyéticas y cuenta con aproximadamente 400 camas distribuidas en tres dependencias, ubicadas en diferentes puntos de Córdoba, segunda ciudad más poblada de Argentina.

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes de cualquier sexo o edad, con bacteriemia por enterobacterias informadas como resistentes al menos a un carbapenem (imipenem, meropenem o ertapenem) por el Laboratorio de Microbiología. Como control, por cada caso de bacteriemia enrolado se incluyó el siguiente episodio de bacteriemia causado por enterobacterias sensibles a carbapenems.

Se analizaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes y se relevaron las características demográficas, co-morbilidades, sensibilidad antimicrobiana, antimicrobianos utilizados empíricamente, antimicrobianos dirigidos, mortalidad atribuible, uso previo de antimicrobianos y hospitalización anterior. La identificación de los pacientes se realizó por medio de su número de historia clínica electrónica. El estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Para la identificación de los microorganismos a nivel de especie, se utilizó espectrometría de masas MALDI-

TOF (Bruker). La determinación de la sensibilidad antimicrobiana se realizó mediante los sistemas automatizados Vitek 2® (Biomerieux) y Phoenix® (Becton Dickson), siguiendo las instrucciones del fabricante, y mediante el método de difusión en agar según las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*<sup>20</sup>. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de meropenem y ceftazidima/avibactam se determinó mediante la técnica de E-test® (Biomerieux), siguiendo las instrucciones del fabricante. La asignación de los perfiles fenotípicos de las cepas productoras de carbapenemasa se llevó a cabo en base a los algoritmos recomendados por el Laboratorio Nacional de Referencia del Servicio Antimicrobianos,

Departamento Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS-Dr. Carlos G. Malbrán<sup>21</sup>. La susceptibilidad a colistina se determinó por el método de pre-difusión con tabletas Rosco-Neosensitabs® (*kit for detection of colistin resistance in Enterobacteriaceae, P. aeruginosa and Acinetobacter-98018*), siguiendo el protocolo técnico provisto por el fabricante. La presencia de actividad carbapenemasa en cepas con sensibilidad disminuida a ertapenem, imipenem y/o meropenem se llevó a cabo mediante la prueba de CarbaNP y el método de Triton Hodge Test (THT) modificado<sup>22,23</sup>. El fenotipo KPC, MBL y OXA se identificó mediante difusión en agar con discos combinados de meropenem (DCM-Brit REF B1182944) y mediante la prueba de inhibición con ácido borónico, según las instrucciones del fabricante. Se consideró como apto para tratamiento antimicrobiano combinado con meropenem a todo aislado con CIM < 16 µg/mL<sup>24,25</sup>.

Para la comparación estadística de los datos se utilizó el programa MedCalc 10.2.0.0. Las pruebas utilizadas fueron:  $\chi^2$ , Mann-Whitney-Wilcoxon y *Odds ratio*, según se indica en cada caso. Se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ . Excel del paquete Office 2013 en su versión para Windows se utilizó para la confección de una base de datos de los pacientes, donde se colectaron todas las variables analizadas en el estudio. Adobe Illustrator de Adobe Design Standard CS6 se utilizó para el armado de las figuras.

## Resultados

Se estudió un total de 42 episodios de bacteriemia por enterobacterias resistentes e igual número de sensibles a carbapenems (un episodio por paciente, 84 pacientes totales). Las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems representaron 2,8% del número total de bacteriemias por enterobacterias (n: 1.485) en el período de tiempo analizado.

El primer caso de bacteriemia por una enterobacteria resistente a carbapenems en nuestra institución correspondió a un aislado de *Klebsiella pneumoniae* detectado en abril de 2015. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la Tabla 1. El rango etario fue de 14 a 88 años y de 0 a 94 años en los pacientes con bacteriemias por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems, respectivamente, con una mediana de 65 años en ambos casos (solamente 2 casos correspondieron a pacientes bajo 18 años, uno en cada grupo), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El 71,4 y 26,2% de los pacientes con bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems tuvo 60 años o más y 80 años o más, respectivamente. Entre las bacteriemias sensibles a carbapenems la proporción de

**Tabla 1. Características de los pacientes con bacteriemias por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems. Hospital Privado Universitario de Córdoba. 2015-2019**

	Resistentes a carbapenems	Sensibles a carbapenems	Significancia
Sexo (n: 84)			P = 0,3760 <sup>1</sup>
Masculino	n = 27 (64,3%)	n = 22 (52,4%)	
Femenino	n = 15 (35,7%)	n = 20 (47,6%)	
Edad, mediana (rango)	65 (14-88)	65 (0-94)	P = 0,3524 <sup>2</sup>
≥ 60 años	n = 30 (71,4%)	n = 23 (54,8%)	
≥ 80 años	n = 11 (26,2%)	n = 5 (11,9%)	
Antimicrobianos previos <sup>3</sup>	n = 40 (95,2%)	n = 17 (40,5%)	P < 0,0001 <sup>1</sup>
UTI <sup>4</sup>	n = 32 (76,2%)	n = 12 (28,6%)	P < 0,0001 <sup>1</sup>
Bacteriemia en UTI <sup>5</sup>	n = 18 (42,9%)	n = 0 (0,0%)	P < 0,0001 <sup>1</sup>
Co-morbilidades <sup>6</sup>	n = 38 (90,5%)	n = 33 (78,6%)	P = 0,2275 <sup>1</sup>
Insuficiencia renal <sup>7</sup>	n = 6 (14,3%)	n = 0 (0,0%)	P = 0,0340 <sup>1</sup>
> 2 co-morbilidades	n = 12 (28,6%)	n = 2 (4,8%)	P = 0,0085 <sup>1</sup>
BLEE previo <sup>8</sup>	n = 10 (23,8%)	n = 0 (0,0%)	P = 0,0024 <sup>1</sup>
Derivación <sup>9</sup>	n = 7 (16,7%)	n = 0 (0,0%)	P = 0,0177 <sup>1</sup>
Mortalidad <sup>10</sup>	n = 22 (52,4%)	n = 7 (16,7%)	OR 5,5 95% IC 2,0-15,1 P = 0,001 <sup>11</sup>

<sup>1</sup>Prueba de  $\chi^2$ . <sup>2</sup>Prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. <sup>3</sup>Administrados en los seis meses anteriores al episodio. <sup>4</sup>Pacientes internados en unidad de terapia intensiva (UTI). <sup>5</sup>Inicio de la bacteriemia durante la estadía del paciente en UTI. <sup>6</sup>Presencia de al menos una co-morbilidad. Las co-morbilidades analizadas que no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos fueron: cirugía en los tres meses previos, cáncer de órganos sólidos, diabetes mellitus, trasplante de órganos sólidos (hepático, renal, pancreático), cáncer hematológico (leucemias, linfomas y mielomas), trasplantes de precursores hematopoyéticos, cirrosis y enfermedad inflamatoria. <sup>7</sup>El paciente presenta insuficiencia renal durante la internación asociada al evento de bacteriemia. <sup>8</sup>Detección de infección por enterobacteria productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en los seis meses previos. <sup>9</sup>Paciente derivado de otra institución de salud. <sup>10</sup>Mortalidad en los pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems. <sup>11</sup>Se indica el valor de *Odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC) y el nivel de significancia encontrado para el mismo.

pacientes añosos mostró una tendencia a la baja (54,8% con 60 años o más y 11,9% con 80 años o más), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Si bien se observó una mayor proporción de episodios en pacientes masculinos que femeninos entre las resistentes a carbapenems (64,3 vs 35,7%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Cabe destacar que 95,2% de los pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems tuvo como antecedente tratamiento antimicrobiano durante los seis meses precedentes al episodio, en comparación con sólo 40,5% de las infecciones sensibles a carbapenems ( $P < 0,0001$ ).

También es interesante señalar que la gran mayoría de las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems (76,2%) se produjeron en pacientes que estuvieron en la unidad de terapia intensiva (UTI) en algún momento durante la internación asociada al episodio. Más aún, 42,9% de estos pacientes adquirió la bacteriemia en la UTI. Estos valores fueron claramente menores para los pacientes con bacteriemias por enterobacterias sensibles a carbapenems (28,6 y 0,0%, respectivamente,  $P < 0,001$ ).

La presencia de al menos una co-morbilidad se detectó en la gran mayoría de los pacientes, tanto en las bacteriemias por enterobacterias resistentes como sensibles a carbapenems. Al respecto, la insuficiencia renal ( $P: 0,0340$ ) o la concomitancia de más de dos comorbilidades ( $P: 0,0085$ ) fue significativamente mayor en los pacientes con bacteriemia por enterobacterias

resistentes a carbapenems.

El antecedente de un aislamiento de enterobacteria productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en los seis meses previos al episodio de bacteriemia, también fue mayor en los casos de bacteriemias resistentes a carbapenems en comparación con las sensibles (23,8 vs 0,0%,  $p: 0,0024$ ).

Otra observación relevante fue que una mayor proporción de pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems ingresaron derivados desde otra institución de salud en comparación con las sensibles ( $P: 0,0177$ ).

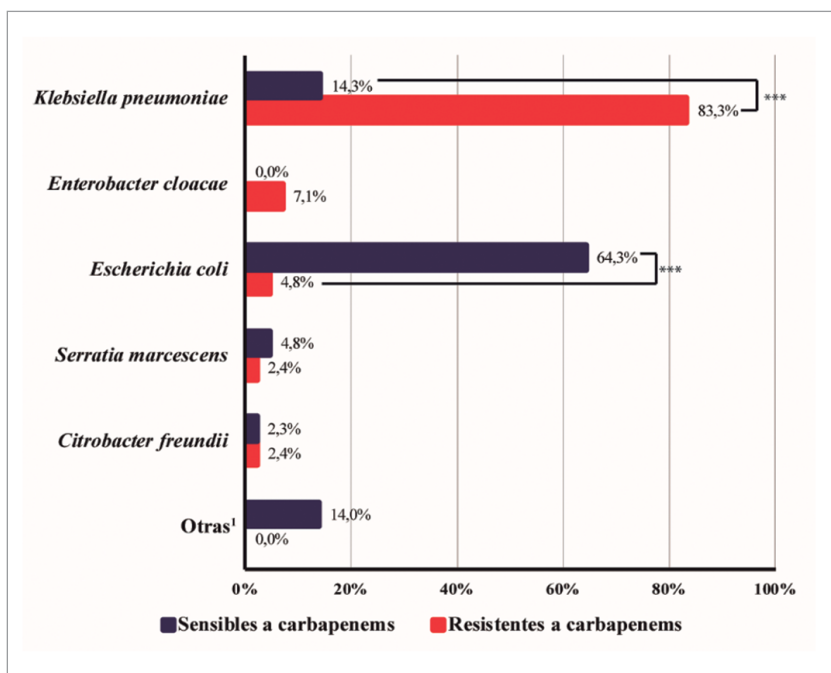
En cuanto a la mortalidad atribuible a la infección, fue más de tres veces superior en los pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes vs sensibles a carbapenems (52,4 vs 16,7%, *Odds ratio* 5,5,  $P: 0,001$ ) y el deceso se documentó en los primeros 14 días de ocurrida la bacteriemia en 73% de los casos. Además, al analizar la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems, se observó que ésta fue mayor si el episodio ocurría durante la estancia en UTI vs otro sitio del hospital (77,8 vs 33,3%,  $P: 0,0109$ ).

Las características más salientes de la terapia antimicrobiana se detallan en la Tabla 2. En cuanto a las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems, se usaron 17 combinaciones diferentes siendo meropenem-colistina y meropenem-fosfomicina-amikacina las combinaciones más frecuentes (16,7 y 11,9% del total, respectivamente) y cabe mencionar que

**Tabla 2. Terapias antimicrobianas utilizadas en bacteriemias por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems. Hospital Privado Universitario de Córdoba. 2015-2019**

Variable	Resistentes a carbapenems		Sensibles a carbapenems	
Tratamiento antimicrobiano <sup>1</sup>	Meropenem-colistina	(n = 7; 16,7%)	Ceftriaxona	(n = 17; 40,5%)
	Meropenem-fosfomicina-amikacina	(n = 5; 11,9%)	Piperacilina/tazobactam	(n = 12; 28,6%)
	Meropenem-colistina-fosfomicina	(n = 4; 9,5%)	Carbapenems <sup>3</sup>	(n = 7; 16,7%)
	Ceftazidima-avibactam	(n = 4; 9,5%)	Ampicilina/sulbactam	(n=2; 4,8%)
	Fosfomicina-tigeciclina	(n = 3; 7,1%)	Cefepime	(n = 2; 4,8%)
	Meropenem-tigeciclina	(n = 3; 7,1%)	Amikacina	(n = 1; 2,4%)
	Otros <sup>2</sup>	(n = 16; 38,1%)	Ciprofloxacina	(n = 1; 2,4%)
Tratamiento empírico acertado <sup>4</sup>	Sí	(n = 7; 16,7%) <sup>5</sup>	Sí	(n = 34; 81,0%)
	No	(n = 35; 83,3%)	No	(n = 8; 19,0%)
Número de antimicrobianos administrados	0 antimicrobianos <sup>6</sup>	(n = 4; 9,5%)	1 antimicrobiano	(n = 42; 100,0%)
	1 antimicrobiano	(n = 6; 14,3%)		
	2 antimicrobianos	(n = 19; 45,2%)		
	3 antimicrobianos	(n = 13; 31,0%)		

<sup>1</sup>En orden decreciente de frecuencia. <sup>2</sup>Sin antimicrobiano (%), colistina-fosfomicina-ciprofloxacina (n = 1; 2,4%), amikacina-fosfomicina (n = 1; 2,4%), amikacina-tigeciclina (n = 1; 2,4%), meropenem-amikacina (n = 1; 2,4%), meropenem-fosfomicina (n = 1; 2,4%), meropenem-tigeciclina-ciprofloxacina (n = 1; 2,4%). <sup>3</sup>imipenem (n = 5) y meropenem (n = 2). <sup>4</sup>Se consideró tratamiento empírico acertado si se administró un antimicrobiano que luego fue categorizado como sensible (activo) según antibiograma. <sup>5</sup> $P < 0,0001$  respecto de las sensibles, prueba de  $\chi^2$ . <sup>6</sup>Estos pacientes fallecieron pocas horas después de la toma de muestra.



**Figura 1.** Distribución de especies de enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems en pacientes con bacteriemia. Se observa un neto predominio de *K. pneumoniae* entre las resistentes y de *E. coli* entre las sensibles a carbapenems ( $P < 0,0001$  en ambos casos, prueba de  $\chi^2$ ). <sup>1</sup>Otras: *Klebsiella oxytoca* (n: 2; 4,8%), *Enterobacter asburiae* (n: 1; 2,4%), *Klebsiella variicola* (n: 1; 2,4%), *Morganella morganii* (n: 1; 2,4%) y *Pantoea agglomerans* (n: 1; 2,4%).

52,4% de los casos fueron tratados con una combinación que incluía meropenem. En el caso de las bacteriemias por enterobacterias sensibles a carbapenems, la terapia más frecuentemente elegida fue ceftriaxona mientras que solamente se utilizaron carbapenems en 16,7% de los casos.

El tratamiento antimicrobiano empírico empleado fue inapropiado en la gran mayoría de las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems, en claro contraste con las sensibles.

Respecto del número de antimicrobianos administrados, mientras que la totalidad de las bacteriemias por enterobacterias sensibles a carbapenems se trataron con un único antimicrobiano, 76,2% de las resistentes fueron tratadas con combinaciones de dos o más antimicrobianos (dos fármacos en 45,2% y tres fármacos en 31,0% de los casos (Tabla 2).

Desde el punto de vista microbiológico, el principal agente etiológico de bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems fue claramente *K. pneumoniae* (83,3%), mientras *Escherichia coli* fue la más frecuentemente aislada entre las sensibles (64,3%), observándose una mayor diversidad de especies en estos casos (Figura 1). Además, la totalidad de los aislados resistentes a carbapenems fueron productores de carbapenemasa según

la prueba de CarbaNP y el método de Triton Hodge Test (THT) modificado (datos no mostrados) y todos menos uno de los aislados presentó un fenotipo inhibible por ácido borónico y no inhibible por cloxacilina ni EDTA y, por lo tanto, indicativo de la presencia de carbapenemasa tipo KPC (Figura 2A). En este contexto, puede deducirse que la amplia mayoría de los casos de bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems en nuestro nosocomio se deben a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC.

Los porcentajes de resistencia a antimicrobianos no carbapenémicos en estos aislados fueron en general muy elevados, dejando pocas opciones terapéuticas. Aún los antimicrobianos más activos, colistina y tigeciclina, mostraron grados de resistencia de 40,5% mientras que ciprofloxacina y cotrimoxazol fueron los menos activos por cuanto sus niveles de resistencia se aproximaron a 90% (Figura 2B). Vale mencionar que, a partir de 2018, se introdujo en nuestra institución ceftazidima/avibactam como nueva opción terapéutica en estos casos, habiéndose detectado, desde entonces hasta el final de este estudio, solamente ocho bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems, siendo todas ellas sensibles a este nuevo antimicrobiano.

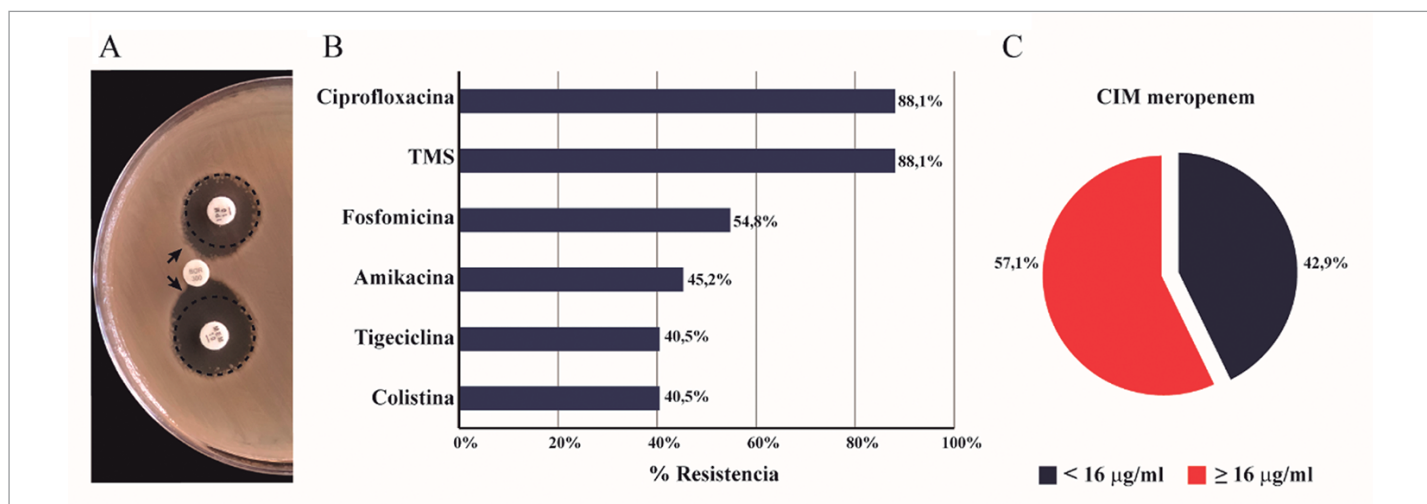
Finalmente, un total de 24 aislados presentó CIM a meropenem  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ , por lo que 57,1% de los casos no fueron aptos para terapia combinada con este antimicrobiano (Figura 2C), indicando que los valores elevados de CIM para meropenem de las cepas locales restringieron aún más las opciones terapéuticas disponibles.

## Discusión

En este estudio se realizó la caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems detectadas en un hospital universitario de Córdoba. Si bien el número de pacientes incluidos en este trabajo no es muy elevado, se asemeja al de estudios realizados en otros centros de salud<sup>10,25,26</sup> y representa los casos detectados en un período de tiempo considerable (50 meses).

En cuanto a los antecedentes que mostraron diferencias significativas entre los pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems en comparación con las sensibles, se destaca la estancia en UTI y el inicio de la bacteriemia en UTI. La causa de esta observación podría estar relacionada a varios factores como *i*) la mayor presión selectiva que se ejerce sobre los microorganismos en dicho ambiente, donde es más frecuente la administración de antimicrobianos de última línea como los carbapenems en comparación con otros sitios del hospital; *ii*) el amplio uso de dispositivos médicos en estos pacientes (catéter vesical, tubo endotraqueal, sonda nasogástrica, vía cen-





**Figura 2.** Perfil de sensibilidad de las enterobacterias resistentes a carbapenems aisladas de bacteriemia. **(A)** Imagen representativa de un aislado de *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasa tipo KPC (principal mecanismo de resistencia implicado), según el método de inhibición con ácido borónico mediante difusión en agar Müller-Hinton. Los círculos punteados indican el tipo de halo de inhibición esperado para un aislado no productor de KPC. Las flechas señalan el agrandamiento del halo debido a la acción inhibitoria del ácido borónico sobre esta carbapenemasa y el consecuente efecto sinérgico entre este inhibidor y los carbapenems. Los discos utilizados son imipenem (10 µg, disco superior), ácido borónico (300 µg, disco central) y meropenem (10 µg, disco inferior). **(B)** Porcentajes de resistencia de las enterobacterias resistentes a carbapenems aisladas de bacteriemia frente a antimicrobianos frecuentemente utilizados para este tipo de microorganismos. TMS: co-trimoxazol. **(C)** Porcentaje de aislamientos de enterobacterias resistentes a carbapenems considerados aptos y no aptos para tratamiento combinado con meropenem en base a los valores de CIM a meropenem (apto: < 16 µg/ml, no apto: ≥ 16 µg/ml).

tral, etc.); *iii*) el mayor tiempo de hospitalización y *iv*) el antecedente de cirugía reciente, ya sea por complicaciones o porque el post-quirúrgico se lleva a cabo en la UTI<sup>26,27</sup>. De hecho, la administración previa de antimicrobianos y el haber padecido una infección previa por enterobacterias con β-lactamasas de espectro extendido, aparecieron como factores asociados a las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems. Esto sugiere fuertemente que la UTI y la presión antimicrobiana juegan un papel epidemiológicamente muy relevante en lo que respecta a la presencia y diseminación de enterobacterias resistentes a carbapenems<sup>19</sup>. Por ende, tanto las pautas de administración de antimicrobianos en general, como las medidas de prevención y control de estos microorganismos en la UTI, deberían extremarse. Nuestros hallazgos coinciden con otros reportes que también corroboran una mayor frecuencia de las EPC en unidades de cuidados críticos en comparación con otras áreas de internación<sup>26,28-30</sup>.

Otro dato clínico destacable fue la mayor proporción de pacientes con insuficiencia renal<sup>16,26,31</sup>, o con más de dos co-morbilidades. La alteración en la función renal posiblemente es multifactorial y puede estar relacionada a co-morbilidades del paciente (por ej. diabetes mellitus), al uso de fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, antimicrobianos para el tratamiento de infecciones por microorganismos multi-resistentes) o la sepsis, entre otras cosas. La mayor proporción de pacientes con más de dos co-morbilidades

probablemente se relaciona a un peor estado general y a una mayor predisposición a internaciones, intervenciones quirúrgicas, procedimientos invasivos y tratamientos antimicrobianos en dichos pacientes, lo que podría aumentar las probabilidades de padecer este tipo de infecciones.

El hallazgo de una proporción significativamente mayor de bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems en pacientes derivados de otras instituciones de salud, puede estar relacionado a que nuestro nosocomio es receptor de casos graves y complicados, con aislamientos microbiológicos previos y uso de antimicrobianos, lo que se asocia a una mayor probabilidad de infecciones por EPC<sup>26</sup>.

La mortalidad atribuible a la bacteriemia por EPC en este estudio fue ligeramente mayor a 50% y muy similar a la encontrada en otros trabajos<sup>10,12,17,18,32</sup>. Esta mortalidad fue superior a la de las bacteriemias por enterobacterias sensibles a carbapenems, resaltando la relación directa entre mayor resistencia y mayor mortalidad en este tipo de infecciones<sup>26,30</sup>. Si bien se observa una mortalidad aún mayor (77,8%) en el grupo de pacientes cuya bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems se produjo durante la estancia en UTI, esto puede ser consecuencia del estado de mayor deterioro general que tienen estos pacientes. Sin embargo, no puede descartarse el hecho que ciertas cepas de mayor resistencia estén siendo seleccionadas allí haciéndolas más difíciles de controlar<sup>26</sup>,

o bien podría tratarse de una conjunción de ambas cosas. Aunque algunos informes mencionan el valor elevado de CIM a meropenem o resistencia a colistina de las cepas obtenidas en UTI como un predictor de mortalidad en comparación con las cepas sensibles obtenidas en otras áreas del hospital<sup>27,30,31</sup>, no hemos encontrado estudios exhaustivos que hayan comparado la mortalidad de este tipo de infecciones en función de su inicio dentro o fuera de la UTI.

Respecto de las terapias antimicrobianas utilizadas, uno de los hallazgos que consideramos significativos es la gran variedad de esquemas utilizados (17 diferentes en 42 episodios de bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems). Más allá de la variabilidad de los perfiles de resistencia, esto indica la necesidad de realizar mayores esfuerzos para estandarizar la antibioterapia en estos casos. En general los reportes analizados demuestran la misma problemática, con una gran heterogeneidad en la cantidad (mono, bi o triterapia) y combinación de antimicrobianos para el tratamiento de las bacteriemias por EPC<sup>26,29,31,33</sup>.

Una consecuencia distintiva de este tipo de infecciones fue la contundente caída en la proporción de casos en los que la terapia empírica inicial fue acertada - menor a 20% - mientras que la situación fue exactamente inversa en las bacteriemias por enterobacterias sensibles a carbapenems (acertada en más de 80% de los casos). Es decir, la escasez de opciones terapéuticas trae aparejada una notoria disminución en la posibilidad de acierto de las terapias empíricas vigentes. Considerando que en este tipo de infecciones graves resulta crítica la instauración inmediata de un tratamiento empírico inicial correcto para una evolución favorable<sup>34</sup>, es imperioso realizar esfuerzos para adaptar las terapias empíricas a esta nueva realidad epidemiológica, lo que a su vez debería ir de la mano de una definición más acabada de los factores de riesgo asociados.

La clara prevalencia de *K. pneumoniae*, en nuestro estudio (más de 80% de las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems), va en plena concordancia con los resultados obtenidos por otros investigadores<sup>9,13,17,35</sup>. Además, el fenotipo KPC detectado en la casi totalidad de los aislados demuestra la importancia epidemiológica

de este mecanismo de resistencia en nuestro ámbito, en coincidencia con otros reportes que también atribuyen un rol preponderante a *K. pneumoniae* productora de KPC en este tipo de infecciones<sup>9,36</sup>.

En lo que respecta a las opciones terapéuticas utilizadas, demostraron mayor actividad *in vitro* tigeciclina y colistina, aunque sólo fueron activas frente a 59,5% de los aislados. Más aún, menos de 50% de los aislados fueron susceptibles de tratar con altas dosis e infusión prolongada de meropenem y prácticamente la totalidad de las cepas fueron resistentes a quinolonas y cotrimoxazol, lo que subraya la problemática escasez de opciones terapéuticas y la complejidad que impone este tipo de infecciones al sistema de salud.

Respecto de las nuevas opciones terapéuticas recientemente disponibles, cabe mencionar que en el transcurso de 2018 comenzó a utilizarse ceftazidima/avibactam<sup>19</sup> en nuestro país, por lo que solamente fue evaluado durante los últimos meses de este estudio. Pudimos analizar la sensibilidad de solamente ocho cepas siendo todas sensibles, por lo que este nuevo antimicrobiano aparece como una herramienta prometedor.

Algunos estudios previos también compararon las bacteriemias por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems<sup>35,36</sup>. Stewardson y cols., realizaron un estudio multicéntrico en 10 países de niveles de ingresos bajos y medios, y encontraron que las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems se asociaron a una mayor probabilidad de mortalidad en el hospital y a mayores tiempos de hospitalización<sup>35</sup>. Villegas y cols., llevaron a cabo una investigación en 11 hospitales de siete países latinoamericanos incluyendo un hospital de Argentina, observando que las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems también se asocian a una peor evolución y a una mayor mortalidad en el hospital<sup>36</sup>. Son escasos los estudios caracterizando las bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems en Argentina, por lo que resulta interesante observar sus características en la provincia de Córdoba. En este contexto, nuestro trabajo aporta al conocimiento y la caracterización de una infección con alta mortalidad y proporciona herramientas para elaborar estrategias de control de infecciones y esquemas de tratamiento eficaces.

## Referencias bibliográficas

- Goto M, Al-Hasan M. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (6): 501-9. doi: 10.1111/1469-0691.12195.
- Murphy S, Xu J, Kochanek K D, Curtin S C, Arias E. Deaths: Final Data for 2015. National Vital Statistics Reports (NVSS). Division of Vital Statistics, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2015 [Acceso en enero de 2020]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr66/nvsr66\\_06.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr66/nvsr66_06.pdf).
- Diekema D, Beekmann S, Chapin K, Morel K, Munson E, Doern G. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (8): 3655-60. doi: 10.1128/jcm.41.8.3655-3660.2003.
- Wong D, van Duin D. Novel beta-lactamase inhibitors: unlocking their potential in therapy. *Drugs* 2017; 77 (6): 615-28. doi: 10.1007/s40265-017-0725-1.

- 5.- King D, Sobhanifar S, Strynadka N. One ring to rule them all: current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams. *Protein Sci* 2016; 25 (4): 787-803. doi: 10.1002/pro.2889.
- 6.- Peleg A, Hooper D. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1804-13. doi: 10.1056/NEJMr0904124.
- 7.- Bush K. Carbapenemases: Partners in crime. *J Glob Antimicrob Resist* 2013; 1 (1): 7-16. doi: 10.1016/j.jgar.2013.01.005.
- 8.- van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017; 8 (4): 460-9. doi: 10.1080/21505594.2016.1222343.
- 9.- Logan L, Weinstein R. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017; 215(suppl\_1): S28-S36. doi: 10.1093/infdis/jiw282.
- 10.- Lespada M, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badia M, Rodríguez C. Bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae*. A retrospective study of 7 years. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 (1): 15-21. PMC6372954.
- 11.- Cejas D, Elena A, Guevara Nunez D, Sevillano Platero P, De Paulis A, Magariños F, et al. Changing epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Argentina: Emergence of hypermucoviscous ST25 and high-risk clone ST307. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 18: 238-42. doi: 10.1016/j.jgar.2019.06.005.
- 12.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P, Viale P, Paño-Pardo J, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc* 2016; 91 (10): 1362-71. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024.
- 13.- Vasoo S, Barreto J, Tosh P. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. *Mayo Clin Proc* 2015; 90 (3): 395-403. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.002.
- 14.- Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa F, Spanu T, Viscoli C. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study-authors' response. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70 (10): 2922. doi: 10.1093/jac/dkv086.
- 15.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P, Viale P, Paño-Pardo J, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (7): 726-34. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
- 16.- Sanctis G, Ferraris A, Ducatenzeiler L, Benso J, Fernández-Otero L, Angriman F. Risk factors for in-hospital mortality among adult patients infected with colistin-resistant carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective cohort study. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (3): 239-45. doi: 10.4067/s0716-10182018000300239.
- 17.- Vera-Leiva A, Barria-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, main carbapenemase in *Enterobacteriaceae*. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34(5): 476-84. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n5/0716-1018-rci-34-05-0476.pdf>.
- 18.- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi E, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (7): 943-50. doi: 10.1093/cid/cis588.
- 19.- Sader H, Castanheira M, Farrell D, Flamm R, Jones R. Ceftazidime-avibactam activity when tested against ceftazidime-nonsusceptible *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* from United States medical centers (2011-2014). *Diag Microbiol Infect Dis* 2015; 83 (4): 389-94. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.008.
- 20.- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th ed, CLSI supplement M100, Wayne, PA. 2018. [Acceso enero 2020]. Disponible en: <https://www.emsl.com/Services.aspx?action=list&servicecategoryid=5>.
- 21.- Algoritmos para la detección de carbapenemasas en Enterobacterias. 2017. [Acceso enero 2020]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2018/05/algoritmos-para-la-deteccion-de-carbapenemasas-en-enterobacterias-2017/>.
- 22.- Pasteran F, Tíjet N, Melano R, Corso A. Simplified protocol for Carba NP Test for enhanced detection of carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol* 2015; 53 (12): 3908-11. doi: 10.1128/JCM.02032-15.
- 23.- Pasteran F, González L, Albornoz E, Bahr G, Vila A, Corso A. Triton Hodge test: improved protocol for modified Hodge test for enhanced detection of NDM and other carbapenemase producers. *J Clin Microbiol* 2016; 54(3): 640-9. doi: 10.1128/JCM.01298-15.
- 24.- Testing ECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 3.1. 2013. [Acceso enero de 2020]. Disponible en: <https://eucast.org/>
- 25.- Daikos G, Tsaousi S, Tzouveleki L, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (4): 2322-8. doi: 10.1128/AAC.02166-13.
- 26.- Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 (5): 444-50. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.016.
- 27.- Tamma P, Goodman K, Harris A, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (3): 257-64. doi: 10.1093/cid/ciw741.
- 28.- Iacchini S, Sabbatucci M, Gagliotti C, Rossolini G, Moro M, Iannazzo S, et al. Bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Italy: results from nationwide surveillance, 2014 to 2017. *Euro Surveillance : Bulletin European sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 2019; 24 (5). doi: 10.2807/1560-7917.es.2019.24.5.1800159.
- 29.- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli E, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 2014; 46 (9): 642-8. doi: 10.3109/00365548.2014.923106.
- 30.- Rossi Goncalves I, Ferreira M, Araujo B, Campos P, Royer S, Batista D, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect* 2016; 94 (4): 322-9. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.019.
- 31.- Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano A, Guzmán-Puche J, et al. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (8). doi: 10.1128/AAC.00406-17.
- 32.- Montufar-Andrade F, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaño C, et al. Clinical experience with infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care teaching institution in Medellín, Colombia. *J Infect* 2015; 20 (1): 17-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.003>.
- 33.- Tumbarello M, Trecarichi E, De Rosa F,



- Giannella M, Giacobbe D, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70 (7): 2133-43. doi: 10.1093/jac/dkv086.
- 34.- Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care* 2020; 24 (1): 29. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2742-9>.
- 35.- Stewardson A, Marimuthu K, Sengupta S, Allignol A, El-Bouseary M, Carvalho M, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by *Enterobacteriaceae* in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (6): 601-10. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30792-8.
- 36.- Villegas M, Pallares C, Escandon-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in seven Latin American countries. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0154092. doi: 10.1371/journal.pone.0154092.