

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina

Ezequiel Córdova<sup>a,\*</sup>, María Inés Lespada<sup>a</sup>, Nora Gómez<sup>b</sup>, Fernando Pasterán<sup>c</sup>, Viviana Oviedo<sup>a</sup> y Claudia Rodríguez-Ismael<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Trabajo en Infectología, Hospital General de Agudos «Dr. Cosme Argerich», Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Agudos «Dr. Cosme Argerich», Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Antimicrobianos, Departamento Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 3 de septiembre de 2011

Aceptado el 4 de diciembre de 2011

On-line el 16 de febrero de 2012

#### Palabras clave:

KPC

Carbapenemasa

*Klebsiella pneumoniae*

Brote

Resistencia antimicrobiana

Buenos Aires

### R E S U M E N

**Introducción:** *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) productora de carbapenemasa tipo KPC (Kpn-KPC) representa un patógeno emergente, con elevada capacidad de diseminación nosocomial. El objetivo del presente estudio es describir las características clinicoepidemiológicas de un brote nosocomial por Kpn-KPC en Buenos Aires, Argentina.

**Métodos:** Estudio descriptivo y prospectivo. Se registraron los aspectos clinicoepidemiológicos de pacientes con infección por Kpn-KPC (agosto de 2009 a julio de 2010). Se determinó la sensibilidad a los antimicrobianos mediante antibiograma por disco-difusión y por método automatizado (Vitek® 2C-bioMerieux). La búsqueda de carbapenemasa tipo KPC se realizó con la prueba de inhibición con 3-aminofenil-borónico (APB) y se confirmó su presencia por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Se realizó tipificación molecular de las cepas aisladas por electroforesis en campo pulsado (PFGE, por sus siglas en inglés).

**Resultados:** Se registraron 27 casos de infección por Kpn-KPC (sala de cirugía general: n = 8; clínica médica: n = 6; unidad de cuidados intensivos: n = 5; sala de emergencia: n = 4; otras: n = 4). Todos los aislamientos de Kpn-KPC pertenecieron a un mismo clon (ST258). Los sitios de infección fueron: tracto urinario (63%), tracto respiratorio (15%), abdomen (15%), sangre (7%) y hueso (4%). Todos los aislamientos de Kpn-KPC fueron solamente sensibles a tigeciclina y colistina. Tratamiento empírico inadecuado: 63%. Tratamiento efectivo dirigido: colistina (74%), tigeciclina (4%), tigeciclina + colistina (22%). Mortalidad global: 59% (atribuible: 26%). Cultivos de vigilancia (hisopados) positivos: 7/70 (10%).

**Conclusiones:** Se describe la emergencia de un brote nosocomial de Kpn-KPC en Buenos Aires, con alta capacidad de diseminación y elevada mortalidad. La implementación de medidas de control de infecciones es fundamental para reducir la transmisión nosocomial de Kpn-KPC.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Clinical and epidemiological study of an outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in Buenos Aires, Argentina

### A B S T R A C T

#### Keywords:

KPC

Carbapenemase

*Klebsiella pneumoniae*

Outbreak

Antimicrobial resistance

Buenos Aires

**Introduction:** KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (Kpn-KPC) is an emerging pathogen, with a high capacity of nosocomial spread. The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological characteristics of a nosocomial outbreak of Kpn-KPC in Buenos Aires, Argentina.

**Methods:** Prospective and descriptive study. We recorded clinical and epidemiological characteristics of patients with Kpn-KPC infection (august 2009 to july 2010). Antimicrobial susceptibility was performed by disk-diffusion antibiogram and an automated method (bioMerieux Vitek® 2C). Screening for *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) was performed with the 3-aminophenyl-boronic acid (APB) test inhibition and its presence was confirmed by PCR. Molecular typing of isolates was performed by pulsed field gel electrophoresis (PFGE).

**Results:** Twenty seven patients were infected by KPC producing *K. pneumoniae* (surgical care unit: n = 8; medical care unit: n = 6; intensive care unit [ICU]: n = 5; emergency care unit: n = 4; and other: n = 4). All

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.ecordova@hotmail.com (E. Córdova).

Kpn-KPC isolates belonged to a single clonal type (ST258). Site of infection: urinary tract (63%), respiratory tract (15%), intra-abdominal (15%), bloodstream (7%) and bone (4%). All Kpn-KPC isolates were only susceptible to tigecycline and colistin. Inappropriate empirical treatment: 63%. Specific treatment for Kpn-KPC infection: colistin (74%), tigecycline (4%) and tigecycline + colistin (22%). Global mortality: 59% (attributable mortality: 26%). Positive surveillance cultures (swabs): 7/70 (10%).

**Conclusions:** We described the emergence of a nosocomial outbreak of Kpn-KPC in Buenos Aires, with a high capacity for dissemination and a high mortality rate. The implementation of infection control measures is essential to reduce the nosocomial spread of Kpn-KPC.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ha sido asociada a un 2–5% de las infecciones nosocomiales.

La resistencia de esta especie a las cefalosporinas de tercera generación mediante la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es frecuente, situando a los carbapenemes como el tratamiento de elección en las infecciones producidas por estos aislamientos<sup>1</sup>. Sin embargo, en 1996 se realizó el primer aislamiento clínico de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes, mediante la producción de producción de carbapenemasa tipo KPC en Carolina del Norte, Estados Unidos. A partir de este primer aislamiento, se reconocen brotes en diversas regiones del mundo identificándose un clon dominante a nivel mundial, el ST258<sup>2</sup>.

En Argentina, la primera detección de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC (Kpn-KPC) fue a finales de 2006. En el último año los aislamientos de Kpn-KPC se multiplicaron en forma exponencial, detectándose en al menos 30 centros asistenciales de Argentina<sup>3</sup>.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de un brote nosocomial por Kpn-KPC en pacientes internados en el Hospital General de Agudos «Dr. Cosme Argerich» de la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

## Material y métodos

### Lugar de estudio

El Hospital «Dr. Cosme Argerich» es un hospital general de agudos ubicado en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, y cuenta con 400 camas de internación distribuidas en áreas clínicas, quirúrgicas y de cuidados intensivos.

### Período de estudio

Desde la detección del caso índice en agosto de 2009 a julio de 2010.

### Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo. Se registraron los aspectos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos relevantes de los pacientes con infección (casos) por Kpn-KPC. Se definió como caso a todo paciente hospitalizado con aislamiento de Kpn-KPC de una muestra clínica más manifestaciones clínicas y de laboratorio de enfermedad. Se definió como colonización al aislamiento de este agente en muestras de hisopado rectal de vigilancia en pacientes sin manifestaciones clínicas ni de laboratorio de enfermedad.

Se definió a la evolución como: favorable (resolución de síntomas y signos de la infección), desfavorable atribuible (muerte en el contexto de infección activa más resultado de cultivo positivo) y desfavorable no atribuible. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables.

## Estudio microbiológico

La identificación bacteriana de los cultivos de muestras clínicas se realizó por métodos manuales y por el sistema automatizado Vitek<sup>®</sup> 2 C (bioMérieux). Se determinó la sensibilidad a los antimicrobianos de las cepas obtenidas por el método de difusión y concentración inhibitoria mínima (CIM) por el sistema automatizado Vitek<sup>®</sup> 2 C. Para tigeciclina se determinó la CIM por el método de *E-test*. Para la interpretación de los resultados se utilizaron los criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), excepto para colistina y tigeciclina para los cuales se utilizaron los siguientes criterios: para colistina, se utilizó el punto de corte para CIM propuesto por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (sensible  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , resistente  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ), y para tigeciclina se utilizaron los criterios de la *Food and Drug Administration* (FDA) para difusión (sensible  $\geq 19$  mm), y los del EUCAST para CIM (sensible  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ , resistente  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ) ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).

Todas las cepas de enterobacterias que mostraban un halo de inhibición a carbapenemes menor o igual a 21 mm y resistencia o sensibilidad intermedia a cefalosporinas de espectro ampliado, se sometieron al test de inhibición con el disco de 3-aminofenilborónico (APB). Aquellas cepas que presentaban sinergia con este disco, eran enviadas al Centro Nacional de Referencia (INEI) para la confirmación de la presencia del gen *bla*<sub>KPC</sub> por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) utilizando *primers* específicos. Se realizó además, la secuenciación de los genes amplificados y se estableció la relación clonal mediante la técnica de electroforesis en campo pulsado (PFGE, por sus siglas en inglés). Una muestra representativa de cepas fue analizada por medio de la técnica de secuenciación de múltiples alelos (MLST, por sus siglas en inglés).

## Resultados

Durante el período de estudio se documentaron 27 casos de infección por Kpn-KPC. Las características clínicas y evolución de los casos se describen en la *tabla 1*. El primer caso fue detectado en agosto de 2009 en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en un paciente derivado de otro centro asistencial. La distribución temporal de los casos se muestra en la *figura 1*, donde se observa un nivel máximo de incidencia en mayo de 2010. Las salas de internación de los pacientes en el momento del diagnóstico de infección por Kpn-KPC fueron: sala de cirugía general: 8, clínica médica: 6, UCI: 5, sala de emergencia y otras: 4 cada una.

Todos los casos menos el índice tuvieron contacto previo con un paciente con infección y/o colonización con Kpn-KPC y una media de días de internación previo al aislamiento del microorganismo de 31 días (rango: 6–114 días). Los sitios de infección fueron: tracto urinario 17 (63%), tracto respiratorio 4 (15%), abdomen 4 (15%), sangre 2 (7%), y hueso 1 (4%). En un paciente se aisló simultáneamente en orina y líquido ascítico.

Los 27 aislamientos de Kpn-KPC mostraron sinergia con APB y el mismo patrón fenotípico de multirresistencia, evidenciándose

**Tabla 1**  
Características clínicas y epidemiológicas de 27 casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2

Características	N (%)
Sexo femenino	19 (70)
Edad mediana (rango)	67 (25-91)
<b>Sala de internación:</b>	
Cirugía	8 (30)
Clínica médica	6 (22)
Unidad de cuidados intensivos	5 (18)
Sala de emergencias	4 (15)
Otras	4 (15)
<b>Presencia de comorbilidades:</b>	
Diabetes	8 (30)
Neoplasia	6 (23)
Cardiopatía	6 (23)
Desnutrición	5 (19)
Mediana de días de internación previos al aislamiento (rango)	31 (6-114)
<b>Sitio de infección<sup>a</sup></b>	
Tracto urinario	17 (63)
Tracto respiratorio	4 (15)
Abdomen	4 (15)
Sangre	2 (7)
Hueso	1 (4)
<b>Presencia de dispositivos invasivos</b>	
27 (100)	
<b>Antibióticos recibidos en el mes previo</b>	
27 (100)	
Piperacilina-tazobactam	17 (62)
Cefalosporinas	13 (48)
Carbapenems	12 (44)
Quinolonas	8 (30)
Mortalidad global	16 (59)
Mortalidad atribuible	7 (26)

<sup>a</sup> En un paciente se aisló *Klebsiella pneumoniae* simultáneamente en orina y líquido ascítico.

resistencia a  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol, aminoglucósidos y conservando sensibilidad solo a colistina y tigeciclina. Se detectó la presencia del gen *bla*<sub>KPC-2</sub> en todos los casos y el análisis de electroforesis in campo pulsado mostró el mismo patrón de bandas, perteneciendo todas las cepas aisladas al mismo clon. Por MLST, el clon fue identificado como perteneciente al tipo de secuencia ST258.

Se observaron comorbilidades en todos los pacientes siendo las más frecuentes: diabetes mellitus (30%), neoplasia (23%), cardiopatía (23%) y malnutrición (19%). En todos los casos también se observó la presencia de dispositivos invasivos (sonda vesical: 93%; catéter venoso central: 35%; tubo endotraqueal: 30% y sonda nasogástrica: 15%).

Todos los casos recibieron al menos dos antimicrobianos previo a la infección por Kpn-KPC. Más aún, 10 (37%) pacientes recibieron tres antimicrobianos previos. La mediana de duración de los mismos fue de 20 días (rango: 11-54 días) y los más utilizados

fueron: piperacilina-tazobactam (62%), cefalosporinas (48%), carbapenems (44%) y quinolonas (30%).

El tratamiento empírico utilizado en los pacientes con infección Kpn-KPC fue inadecuado en 17 pacientes (63%). Los antibióticos utilizados a continuación del diagnóstico de infección por Kpn-KPC fueron: colistina en 20 pacientes (74%), tigeciclina en uno (4%) y la combinación de ambos en 6 (22%).

La mortalidad global fue del 59%, mientras que la mortalidad atribuible a la infección por Kpn-KPC fue del 26% de los casos.

Dentro de las estrategias implementadas para el control del brote se realizaron hisopados de vigilancia en 70 pacientes, de los cuales 7 (10%) resultaron colonizados. Se realizaron además cultivos de muestras ambientales (colchones/ropa de cama, líquidos desinfectantes, instrumental médico y superficies de mobiliarios) resultando todos negativos. Otras medidas consistieron en reforzar las precauciones estándares, notificación inmediata del laboratorio de microbiología de los aislamientos de *K. pneumoniae* que presentaban inhibición con ácido borónico e implementación de aislamiento de contacto de los casos sospechosos, contactos de los mismos y/o colonizados en habitaciones individuales (cuando esto era posible) o en grupos de cohortes hasta su confirmación por PCR. Además, se realizó educación del paciente y del personal de salud, y se intensificó el control del cumplimiento de las medidas de aislamiento (lavado de manos, utilización de guantes y camisolín). Estas medidas implementadas fueron efectivas en controlar el brote. A partir de ese momento, solo se registraron casos esporádicos de infección por Kpn-KPC principalmente en pacientes internados en UCI.

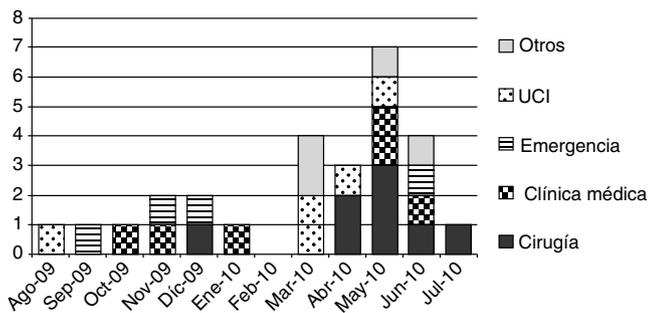
## Discusión

Se describe la emergencia de un brote de Kpn-KPC con una alta capacidad de diseminación. La mayoría de los casos de nuestro estudio presentaron comorbilidades y factores de riesgo como internación prolongada y administración previa de antimicrobianos. Estos hallazgos coinciden con estudios previos que evaluaron factores de riesgo para la adquisición de infecciones por Kpn-KPC. En uno de ellos, la presencia de enfermedad severa y el uso previo de antimicrobianos principalmente cefalosporinas y quinolonas fueron identificados como factores de riesgo<sup>4</sup>.

El PFGE reveló la presencia de bandas idénticas, estableciendo la relación clonal de las cepas aisladas. Esto, sumado al antecedente de contacto previo con otros pacientes infectados o colonizados con Kpn-KPC en todos los casos excepto en el caso índice, hace presumir que el principal mecanismo de diseminación en nuestra institución fue la transmisión de paciente a paciente. A su vez, este clon fue identificado por MLST como perteneciente al tipo de secuencia ST258 predominante en la mayoría de los aislamientos de Kpn-KPC en Argentina y que se caracterizó por una abrupta y rápida diseminación por todo el país<sup>3</sup>. Este perfil epidemiológico se asemeja a brotes de Kpn-KPC previamente descritos en Estados Unidos y Grecia<sup>5,6</sup>.

El perfil de sensibilidad de los aislamientos de Kpn-KPC durante el brote limitó dramáticamente las opciones terapéuticas, siendo inadecuado el tratamiento empírico en una gran proporción de los casos. El tratamiento óptimo para infecciones causadas por Kpn-KPC no está establecido, más aún los datos clínicos son muy limitados y se basan principalmente en reportes de casos o en pequeñas series de casos<sup>2</sup>. Colistina fue el antimicrobiano más frecuentemente utilizado en nuestra cohorte, debido principalmente a que más de la mitad de los casos fueron infecciones del tracto urinario. Esto imposibilitó el uso de tigeciclina que tiene escasa concentración en orina con las dosis habituales.

A pesar de que todos los pacientes recibieron un tratamiento antibiótico dirigido adecuado, la mortalidad global fue elevada. Esto podría explicarse en parte a que además del uso de un antibiótico



**Figura 1.** Distribución temporal de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC de acuerdo al sitio de internación de los pacientes en el momento del diagnóstico.

empírico inadecuado, existen otros factores de riesgo de mortalidad como la edad y un score Apache II elevado al momento de la infección por Kpn-KPC<sup>7</sup>. Esta última variable también ha sido descrita como un factor de riesgo para la infección por Kpn-KPC<sup>8</sup>. Por otra parte, la mortalidad atribuible en nuestro estudio fue de un 26%, similar a la reportada en Grecia y menor que la reportada en brotes de Estados Unidos e Israel<sup>9</sup>.

Las estrategias utilizadas para el control de las infecciones por Kpn-KPC como el aumento de la limpieza ambiental, cultivos de vigilancia, precauciones de contacto y uso prudente de antimicrobianos, fueron necesarias para controlar el brote. La implementación de hisopados de vigilancia permitió identificar a pacientes con colonización con Kpn-KPC, los cuales son una fuente importante de transmisión durante brotes nosocomiales<sup>10</sup>. En nuestro estudio se identificó un 10% de pacientes colonizados con Kpn-KPC.

Finalmente, es importante remarcar que el equipo de salud debe estar alerta para identificar los factores de riesgo de infección por Kpn-KPC, y así mejorar la detección de los probables casos e instaurar un tratamiento antibiótico empírico adecuado. De esta forma, además se podrían tomar medidas preventivas más tempranamente y así evitar la diseminación paciente a paciente de esta amenazante bacteria.

#### Agradecimientos

A todo el personal del hospital que participó en la atención y diagnóstico de los pacientes durante el brote.

#### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* Strain in an Intensive Care Unit: antibiotic use as risk factor for colonization and Infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30:55–60.
2. Hirsch E, Tam V. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1119–25.
3. Gómez SA, Pasterán FG, Faccione D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, et al. Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1520–4.
4. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1180–5.
5. Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, Kristo I, Dimitroulia E, Vitti D, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:348–52.
6. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2010;50:364–73.
7. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, 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;17:1798–803.
8. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:1250–6.
9. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:102–11.
10. Lledo W, Hernández M, López E, Molinari OL, Soto RQ, Hernández E, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:256–60.