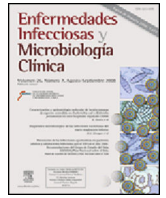




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Características y evolución clínica de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48 en un hospital de tercer nivel

Ana Madueño^{a,*}, Jonathan González-García^b, María del Mar Alonso Socas^c,
María Antonia Miguel Gómez^a y María Lecuona^{a,d}

^a Servicio de Microbiología y Control de la Infección, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España

^b Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España

^c Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de La Laguna, La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2017

Aceptado el 18 de septiembre de 2017

On-line el 13 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Klebsiella pneumoniae
Carbapenemasa OXA-48
Carbapenemasa
Bacteriemia

RESUMEN

Introducción: El manejo de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa del tipo OXA-48 (KPOXA-48) es complicado por las escasas opciones terapéuticas y la elevada mortalidad. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas de bacteriemia por KPOXA-48 entre octubre de 2013 y diciembre de 2016.

Material y métodos: Se recogieron retrospectivamente de las historias clínicas las variables para analizar. La producción de carbapenemasas se confirmó por métodos fenotípicos y moleculares.

Resultados: Se incluyeron 38 pacientes con bacteriemia, mayoritariamente de origen nosocomial (n = 31). Un alto porcentaje de las bacteriemias (n = 26) fueron secundarias, principalmente de origen urinario (n = 11). Todos los aislamientos eran multirresistentes con producción de la beta-lactamasa de espectro extendido CTX-M-15 y carbapenemasa del tipo OXA-48. La mortalidad bruta con antibioterapia dirigida adecuada fue del 0% y la inadecuada del 55% (p = 0,0015).

Conclusiones: Se pone de manifiesto la importancia de identificar este mecanismo de resistencia, los factores del paciente, el tipo de bacteriemia y la adecuación de la estrategia terapéutica en la evolución clínica.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Clinical features and outcomes of bacteraemia due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital

ABSTRACT

Introduction: Limited therapeutic options and high mortality make the management of OXA-48-like carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPOXA-48) bacteraemia complicated. The aim of the study was to describe the clinical characteristics of KPOXA-48 bacteraemia between October 2013 and December 2016.

Material and methods: The variables to analyse were retrospectively collected from medical records. Carbapenemase production was confirmed by phenotypic and molecular methods.

Results: A total of 38 patients with bacteraemia were included, mainly classified as hospital-acquired (n = 31). The majority of cases were secondary bacteraemia (n = 26), most commonly arising from the urinary tract (n = 11). All isolates presented a multidrug-resistant profile with the extended spectrum beta-lactamase CTX-M-15 and the carbapenemase OXA-48-like production. The crude mortality rate with adequate targeted antibiotic therapy was 0%, rising to 55% with inadequate treatment (p = 0.0015).

Keywords:

Klebsiella pneumoniae
OXA-48-like carbapenemase
Carbapenemase
Bacteraemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.madueno@hotmail.com (A. Madueño).

Conclusions: This study highlights the importance of identifying this resistance mechanism, the patient factors, type of bacteraemia and adequacy of antibiotic therapy in the outcome of bacteraemia.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La bacteriemia es una entidad clínica que, sin ser la más frecuente, se asocia a una elevada morbimortalidad¹. Además, se ha añadido el problema de los microorganismos multirresistentes, en el que destaca la rápida diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas². Actualmente en España, se observa una diseminación interregional, con predominio de *K. pneumoniae* productoras de las carbapenemasas de los tipos OXA-48 (KPOXA-48) y VIM³. Estas con frecuencia adquieren un perfil de multirresistencia⁴, por lo que se asocian a un alto fracaso terapéutico y mortalidad, con tasas cercanas al 50% en bacteriemias⁵.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y terapéuticas, así como la mortalidad bruta intrahospitalaria de los pacientes con bacteriemia por KPOXA-48 diagnosticados en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Situación

Estudio retrospectivo realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Tenerife, España), en un hospital de tercer nivel con población de referencia de 446.253 habitantes. Desde el primer brote de KPOXA-48 a finales del 2013, la diseminación intrahospitalaria fue clonal. En la actualidad la situación es de endemicidad de KPOXA-48. Desde entonces, se aplica un programa de vigilancia⁴ que consiste en la toma de muestra rectal en pacientes hospitalizados en las unidades con algún caso positivo y sistemáticamente en los ingresos en la unidad de cuidados intensivos.

Población de estudio

Se incluyó a todos los pacientes adultos (>18 años) con bacteriemia por KPOXA-48, desde octubre de 2013 hasta diciembre de 2016 y se consideró el primer episodio de bacteriemia por el mismo microorganismo. Además, se recogieron variables de las historias clínicas para evaluar su influencia en la evolución clínica del paciente.

Las bacteriemias se clasificaron como nosocomiales o adquiridas en la comunidad y se definió el origen de la infección según los criterios de los *Centers for Disease Control*⁶.

Con base en las recomendaciones actuales⁷, se definió como antibioterapia adecuada la utilización de 2 antibióticos activos *in vitro* que incluyeran un carbapenémico con CMI \leq 8 mg/L. Se consideró tratamiento inadecuado la administración de un solo antimicrobiano o de terapia combinada cuando solamente uno o ninguno de los antimicrobianos era activo *in vitro*. Del mismo modo, se consideró tratamiento inadecuado si las dosis utilizadas eran inferiores a las recomendadas según la función renal del paciente.

Estudio microbiológico

Las muestras se procesaron mediante el analizador automático de hemocultivos BacT/ALERT® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). La identificación y el antibiograma se realizó con el sistema Vitek-II® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Posteriormente, se comprobó la sensibilidad a los carbapenémicos por técnica

de difusión en gradiente y se confirmó la producción de carbapenemasas con el método fenotípico de los discos e inhibidores. El estudio de sensibilidad se realizó de acuerdo con los criterios del *Clinical and Laboratory Standards Institute*⁸. Por último, en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) se detectaron los genes de carbapenemasas y de β -lactamasas de espectro extendido mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Análisis estadístico

Se compararon las variables continuas con el método de U de Mann-Whitney y las variables categóricas mediante la prueba del chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 17.0 (IBM-SPSS Inc, Armonk, NY, EE. UU.).

Resultados

Características clínicas y epidemiológicas

Se incluyeron 38 pacientes con una media de edad de 66 años. El 89% de los pacientes (34/38) estaban colonizados a nivel rectal por KPOXA-48. Además, el 68% (26/38) presentaba al menos una enfermedad subyacente. En el momento del diagnóstico de la bacteriemia, los pacientes estaban ingresados principalmente en unidades médicas y quirúrgicas. La mortalidad bruta intrahospitalaria fue del 37%. La media de días entre el primer hemocultivo positivo y la fecha de la muerte fue de 18 días. Entre los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia destacaron el uso de dispositivos, como sonda urinaria y catéter venoso central (tabla 1).

Las bacteriemias fueron sobre todo nosocomiales (32/38; 84%) y secundarias, mayoritariamente de origen urinario (11/38; 29%). Por otra parte, todos los pacientes con bacteriemias comunitarias habían ingresado en los últimos 3 meses; además, 2 de ellos estaban institucionalizados.

Características microbiológicas

Todos los aislamientos eran productores de la carbapenemasa *bla*_{OXA-48} y productores de β -lactamasas de espectro extendido del tipo CTX-M-15. Todos presentaron un perfil de multirresistencia, a excepción de uno, definido como panresistente⁹. En general, los antibióticos más activos fueron colistina, amikacina y gentamicina (tabla 2). Además, frente a 30 aislamientos, la CMI de al menos uno de los carbapenémicos fue \leq 8 mg/L: imipenem (n = 28; 74%), meropenem (n = 16; 44%) y ertapenem (n = 7; 18%).

Tratamiento

En el 53% de los casos, la antibioterapia empírica fue adecuada. En cuanto a la antibioterapia dirigida, esta fue adecuada en el 35% de los pacientes e inadecuada en el 65% de los casos. La mortalidad intrahospitalaria fue del 55% (12/22) en el grupo de pacientes en el que la antibioterapia dirigida había sido inadecuada, sin que falleciera ningún paciente con tratamiento dirigido adecuado (0/12) ($p = 0,0015$) (tabla 1).

Tabla 1
Características de los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* OXA-48 durante la hospitalización

Demográficos	Total (n = 38)	Pacientes que sobrevivieron (n = 24)	Pacientes que fallecieron ^a (n = 14)
Edad, años, media ± DE	66 ± 15	69 ± 14	66 ± 16
Sexo, masculino n (%)	25 (66)	17 (71)	8 (57)
Institucionalizado n (%)	3 (8)	3 (12)	0 (0)
Ingreso hospitalario previo n (%)^b	23 (61)	14 (58)	9 (64)
Unidad de hospitalización, n (%)			
Médica	15 (39)	8 (33)	7 (50)
Intensiva	8 (21)	3 (12)	5 (36)
Quirúrgica	15 (39)	13 (54)	2 (14)
Estancia hospitalaria, días, media ± DE^c	53,5 ± 41,6	60,6 ± 48,1	41,7 ± 25,1
Días hasta bacteriemia, media ± DE	29,8 ± 46,2	33,1 ± 55,7	24,2 ± 22,8
Ingreso en UCI (%)^d	7 (18)	3 (12)	4 (29)
Comorbilidades, n (%)			
Neoplasia	14 (37)	9 (38)	5 (36)
Hepatitis/cirrosis	3 (8)	2 (8)	1 (7)
Insuficiencia renal crónica	7 (18)	5 (21)	2 (14)
Diabetes mellitus	14 (37)	12 (50)	2 (14)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (5)	1 (4)	1 (7)
Índice de Charlson, media ± DE	4 ± 2,4	4 ± 2,6	4 ± 1,9
Factores de riesgo, n (%)			
Cirugía ^e	16 (42)	10 (42)	6 (43)
Catéter venoso central	27 (71)	16 (67)	11 (79)
Ventilación mecánica	9 (24)	4 (17)	5 (36)
Sonda vesical	31 (82)	19 (79)	12 (86)
Origen de la bacteriemia, n (%)			
Primaria	5 (13)	3 (12)	2 (14)
Asociada a catéter	7 (16)	6 (25)	1 (7)
Bacteriemias secundarias	26 (71)	15 (62)	11 (78)
Urinario	11 (43)	9 (60)	2 (18)
Quirúrgico	4 (15)	2 (13)	2 (18)
Respiratorio	4 (15)	2 (13)	2 (18)
Intraabdominal	4 (15)	1 (7)	3 (28)
Otras	3 (12)	1 (7)	2 (18)
Tratamiento antibiótico empírico (n = 34) n (%)			
Adecuado	18 (53)	13 (72)	5 (28)
Inadecuado	16 (47)	9 (56)	7 (44)
Tratamiento antibiótico dirigido (n = 34)^f n (%)			
Adecuado	12 (35)	12 (100)	0 (0)
Inadecuado	22 (65)	10 (45)	12 (55)

Valor de p no significativo para todas las comparaciones, excepto para tratamiento antibiótico dirigido adecuado vs. inadecuado (p = 0,0015).

^a Mortalidad bruta intrahospitalaria.

^b Tres meses antes del episodio de la bacteriemia.

^c Excluido un paciente por permanecer ingresado en el momento del estudio.

^d En el momento de la bacteriemia o inmediatamente después.

^e 30 días antes de la bacteriemia.

^f Excluidos 4 pacientes porque no recibieron tratamiento antibiótico: bien por fallecimiento antes del resultado del hemocultivo (n = 2) o porque se consideró como bacteriemia transitoria (n = 2).

Tabla 2
Sensibilidad a antimicrobianos de los aislados productores de bacteriemia por *K. pneumoniae* OXA-48

Antibióticos	Sensibilidad n (%)	Rango CMI (mg/L)	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)
Colistina (n = 37)	31 (84)	0,125 - ≥16	≤0,5	≤0,5
Fosfomicina (n = 34)	8 (24)	≤16 - ≥256	64	≥256
Tigeciclina (n = 38)	11 (29)	≤0,5 - ≥8	4	≥8
Imipenem ^a (n = 38)	6 (16)	0,25 - ≥32	4	≥16
Meropenem ^a (n = 37)	6 (17)	0,5 - ≥32	16	≥32
Ertapenem ^a (n = 38)	0 (0)	1 - ≥32	≥16	≥32
Amikacina (n = 36)	26 (72)	≤2 - ≥64	4	≥64
Gentamicina (n = 38)	27 (71)	≤1 - ≥16	≤1	≥16
Tobramicina (n = 30)	3 (10)	1 - ≥16	≥16	≥16
Trimetropim/sulfametoxazol ^a (n = 38)	0 (0)	<=0,02 - >32	≥32	≥32
Ciprofloxacino (n = 38)	0 (0)	1 - ≥4	≥4	≥4

^a Resultados obtenidos por técnica de difusión en gradiente.

Discusión

Existen pocos estudios sobre la experiencia con bacteriemias por KPOXA-48. El presente estudio aporta nuevos datos sobre las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y terapéuticas de las bacteriemias por KPOXA-48, en un contexto de endemidad de un hospital.

La mortalidad global de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) es generalmente elevada^{5,10}. Sin embargo, existe variación entre los datos de mortalidad publicados. Por ejemplo, en un estudio español¹¹ la mortalidad durante el ingreso de las bacteriemias por enterobacterias productoras de OXA-48 fue del 65%. Recientemente, en el metaanálisis⁵ sobre las infecciones producidas por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasa sitúa la mortalidad bruta en bacteriemias en un 54,30% (rango: 47,51–61,02). Además, la mortalidad se relaciona con factores del huésped, la infección y el tratamiento antibiótico¹².

En nuestro trabajo, la mortalidad bruta intrahospitalaria fue del 37%, inferior a los datos publicados. Esto podría ser debido a diversos factores. En primer lugar, nuestros pacientes presentaban pocas comorbilidades, sin enfermedades subyacentes graves y con nivel moderado de la gravedad de la infección. En segundo lugar, el origen de la infección en nuestra cohorte de bacteriemias era predominantemente con bajo inóculo o en orígenes en los que se podía lograr un control del foco.

El tratamiento antibiótico definitivo, junto con el control del foco de infección y la rápida instauración de una antibioterapia empírica eficaz, son los factores determinantes que condicionan la mortalidad por este tipo de infecciones^{7,12}. Sin embargo, actualmente, el tratamiento antibiótico definitivo en infecciones graves por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas sigue siendo controvertido debido al número limitado de opciones terapéuticas y a la falta de ensayos clínicos aleatorizados. Recientemente, el grupo de trabajo de Paño-Pardo¹³ demostró que el tratamiento combinado se asociaba a una menor mortalidad solo en aquellos pacientes enfermos de gravedad, en los que el riesgo de mortalidad es muy elevado. En enfermos menos graves, el uso de terapia combinada no parece mostrar ventajas frente a la monoterapia en términos de mortalidad. En contraposición con estos resultados, en nuestro trabajo, el uso de terapia combinada se asoció, de manera significativa, a una menor mortalidad.

Con relación a las características microbiológicas, coincidiendo con otras series de casos publicados^{11,14}, nuestros aislados presentaron una alta resistencia *in vitro* a todos los antibióticos: colistina, amikacina y gentamicina presentaron los mayores porcentajes de actividad. Asimismo, el conocimiento de los factores de riesgo asociados a las infecciones por EPC ayudaría a la mejorar la prevención y el manejo clínico. Tal y como describen diversos autores^{14,15}, nuestros pacientes presentaban una larga estancia hospitalaria, uso de procedimientos invasivos, cirugía previa y colonización de KPOXA-48 a nivel rectal, lo que ayudó en la orientación del tratamiento empírico.

Las limitaciones del estudio son inherentes a su diseño retrospectivo y al bajo número de pacientes incluidos. Además, el seguimiento limitado al tiempo de estancia hospitalaria y el análisis de la mortalidad bruta intrahospitalaria podría sobrestimar la supervivencia. Por último, las escasas variables recogidas con relación a la respuesta al tratamiento dificultan la evaluación de su eficacia.

En conclusión, este estudio muestra cómo KPOXA-48 puede estar involucrada en bacteriemias de origen nosocomial. Este

estudio pone de manifiesto la importancia de sospechar e identificar este mecanismo de resistencia, así como los factores de riesgo del paciente, el tipo de bacteriemia y la adecuación de la estrategia terapéutica en la evolución clínica de la bacteriemia. De igual modo, teniendo en cuenta la gravedad de la infección, la identificación de los portadores y el refuerzo de las prácticas de control de la infección son de vital importancia para evitar la diseminación de estos microorganismos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999;340:207–14.
2. Muñoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785–96.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>.
4. Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid [consultado 10 Abr 2017]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREVENCIÓN+Y+CONTROL+EPC+CM.v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true.
5. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16:18.
6. Definitions S. 2016. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections. [consultado 10 abril 2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnsindef.current.pdf>.
7. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:338–41.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth Informational Supplement. M100-S24. Wayne, PA, EE. UU.: CLSI; 2014.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268–81.
10. Viale P, Giannella M, Lewis R, Treccarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:1053–63.
11. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E72–9.
12. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:41–8.
13. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. 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;17:726–34.
14. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis. *Microb Drug Resist.* 2017 Jul 27. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2017.0061>.
15. Madueño A, González García J, Ramos MJ, Pedrosa Y, Díaz Z, Oteo J, et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. *Am J Infect Control.* 2017;45:77–9.