

Klebsiella pneumoniae resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú

Carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae*. First case of type KPC carbapenemase in Peru

Jorge Velásquez,¹ Rosa Hernández,¹ Oscar Pamo,¹ Mario Candiotti,¹ Yvett Pinedo,¹ Rosa Sacsquispe,² Lesly Suárez,¹ Nathaly Fernández¹

RESUMEN

Las betalactamasas que poseen una actividad de carbapenemasa constituyen los más poderosos mecanismos de resistencia a los carbapenemes (imipenem y meropenem). Estas carbapenemasas son identificadas de manera creciente en las enterobacterias, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*. La carbapenemasa de tipo KPC, descrita inicialmente en EE UU y que posee en la actualidad una difusión mundial, ha sido detectada por primera vez en un hospital del Perú. Este hallazgo se ha realizado en el hemocultivo positivo a *K. pneumoniae* de una paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES), en hemodiálisis y tratada con diversas asociaciones de antibióticos (que incluyeron carbapenemes), debido a las infecciones nosocomiales que adquirió durante su hospitalización (infección urinaria, neumonía y sepsis). El hallazgo fue confirmado en el Instituto Nacional de Salud mediante pruebas fenotípicas y moleculares.

Palabras claves. *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemasas, KPC, multiresistencia.

ABSTRACT

Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases constitute the most powerful mechanism of resistance to carbapenems (imipenem, meropenem). Carbapenemases have been reported increasingly in Enterobacteriaceae, mostly in *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenemases of the KPC type, reported first from the USA, and then worldwide, have been detected, for the first time in Peru, in a strain of *K. pneumoniae* isolated from a blood culture from a hemodialyzed patient diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE). The patient was subjected to several antibiotic treatments (including carbapenems), in order to treat her episodes of nosocomial infections (UTI, pneumonia and sepsis). The presence of KPC enzymes in this bacterial strain, has been confirmed by phenotypic and molecular methods in the Peruvian National Health Institute.

Key words. *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemases, KPC, multidrug resistance.

INTRODUCCIÓN

Los carbapenemes son a la fecha los betalactámicos con el espectro de actividad más amplio. Por esta razón, estas moléculas son de primera importancia en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias, principalmente de aquellas causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Esto es particularmente cierto en los países latinoamericanos, en donde las *Klebsiella pneumoniae* son productoras de BLEE hasta en un 34,6%.¹ En el Perú, en un estudio realizado en nueve hospitales limeños, y que incluyó al Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), se encontró que el 75,1% de las *Klebsiella* aisladas de hemocultivos durante los años 2008-2009 eran productoras de BLEE.²

El surgimiento de enterobacterias resistentes a los carbapenemes es un hecho de suma gravedad pues limita aún más el ya reducido armamentarium terapéutico disponible en nuestros hospitales para el tratamiento de infecciones nosocomiales.

1 Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima.

2 Instituto Nacional de Salud, Lima.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS ENTEROBACTERIAS A LOS CARBAPENEMES

La resistencia a los carbapenemes en las enterobacterias, responde esencialmente a dos mecanismos:

1. Presencia de cefalosporinas (cromosómicas y plasmídicas), o betalactamasas de espectro extendido BLEE asociadas a una disminución cuantitativa o cualitativa de proteínas transmembranarias (porinas) presentes en la membrana externa bacteriana. Este mecanismo fue descrito inicialmente en enterobacterias naturalmente productoras de cefalosporinas cromosómicas (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, entre otras), y posteriormente en aquellas bacterias productoras de cefalosporinas plasmídicas o BLEE tales como *K. pneumoniae* y *Escherichia coli*.^{3,4}
2. Presencia de betalactamasas con una fuerte capacidad hidrolítica sobre los carbapenemes, conocidas como carbapenemasas y que comprometen además la eficacia de prácticamente todos los demás antibióticos betalactámicos.⁵

Poco se conoce sobre las eventuales consecuencias clínicas y epidemiológicas de las enterobacterias resistentes a los carbapenemes mediante el primer mecanismo citado, mientras que la resistencia por carbapenemasas ha sido reportada en el mundo entero, y sus consecuencias deletéreas en la terapia antiinfecciosa bien documentadas.^{6,7}

Las carbapenemasas descritas en las enterobacterias pertenecen a las cuatro clases de betalactamasas (A, B, C y D), según la clasificación de Ambler basada en sus secuencias moleculares.⁵ En la actualidad, las carbapenemasas clínicamente más importantes son las de tipo KPC (clase A), IMP/VIM (clase B) y OXA-48 (clase D).⁸

Desde el punto de vista estructural, las carbapenemasas de la clase A son enzimas monoméricas que contienen entre 265 y 269 residuos de aminoácidos, con masas moleculares entre 25 y 32 kDa y en cuyo sitio activo presentan un residuo de serina (serinocarbenemasas). Se han descrito diversos tipos de carbapenemasas de esta clase, entre las que destacan las de tipo IMI, SME, NMC, GES y KPC. Las tres primeras son codificadas por genes cromosómicos, mientras que las dos últimas lo son por genes plasmídicos, lo que explica su mayor facilidad de diseminación.⁵

Las carbapenemasas del tipo KPC, por *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, son las más frecuentes de esta clase en el mundo, y presentan una importante actividad hidrolítica frente a prácticamente todos los antibióticos betalactámicos, y solo son inhibidas parcialmente por el ácido clavulánico y el tazobactam. Estas carbapenemasas confieren grados variables de resistencia a los carbapenemes y, debido a su asociación frecuente con otros mecanismos de resistencia, las cepas portadoras aparecen como multiresistentes a los betalactámicos y otras familias de antibióticos.⁹

Las carbapenemasas KPC han sido principalmente identificadas en *K. pneumoniae* de origen intrahospitalario, y de manera mucho menos frecuente en *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, y *Serratia spp.*,⁹ sin que por el momento se tenga una explicación a este hecho.

La primera cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC fue aislada e identificada en el estado norteamericano de Carolina del Norte en 1996.¹⁰ En pocos años, y debido a su gran movilidad genética en plásmidos, los genes responsables de la síntesis de esta enzima se diseminaron ampliamente en el resto del mundo.¹¹ En 2005, Colombia fue el primer país de América Latina que reportó la presencia de infecciones por esta bacteria,¹² seguida por Brasil en 2006,¹³ Argentina en 2008,¹⁴ Venezuela en 2011¹⁵ y Chile en 2012.¹⁶

En el Perú, no existía hasta ahora ningún reporte de detección confirmada de cepas de *K. pneumoniae* con resistencia a los carbapenemes mediada por carbapenemasas tipo KPC.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El día 11.10.13, el servicio de Microbiología del HNAL recibió para su procesamiento un frasco de hemocultivo de la paciente TMF, internada en la Unidad de Cuidados Intensivos. Esta paciente de 54 años ingresó al hospital el 06.09.13 con un cuadro de insuficiencia renal lúpica crónica reagudizada. Durante los 34 días de hospitalización previos al envío del mencionado hemocultivo, la paciente evolucionó desfavorablemente, presentando diversos cuadros de infección nosocomial (infección urinaria, neumonía, sepsis), con aislamientos de *Staphylococcus aureus*, enterococo VRE, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Para el tratamiento de estas infecciones, la paciente recibió una cobertura antibiótica



y antifúngica de amplio espectro, la misma que incluyó vancomicina (reemplazada en segunda instancia por linezolid), meropenem y anfotericina B.

El 12.10.13, tras 10 horas de incubación, el automatizado Bactec FX arrojó positividad para el hemocultivo de la paciente, entonces, se procedió a la siembra microbiológica, seguida de identificación bioquímica y antibiograma por disco difusión el 13.10.13. De manera paralela, y según el protocolo actualmente vigente en el servicio de Microbiología para los hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados, se procedió a la identificación y estudio de sensibilidad a los antibióticos de la cepa con el equipo automatizado BD Phoenix. El aislamiento resultó ser una *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*, con resistencia contacto (6 mm) a las aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, carbapenemes, quinolonas y amikacina; y sensibilidad a la gentamicina. A título indicativo se probó adicionalmente la colistina por el método de disco difusión (con 15 mm de diámetro de inhibición), y se tomó como referencia para la interpretación, los diámetros críticos propuestos por el Comité Francés del Antibiograma para el descarte de resistencias naturales.¹⁷ Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) obtenidas con el BD Phoenix confirmaron la resistencia de alto nivel a los carbapenemes observada en el antibiograma (Tabla 1), además, con las alertas: ‘productor potencial de carbapenemasas’ y ‘betalactamasa de amplio espectro’ (Figura 1).

Tabla 1. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de la *Klebsiella pneumoniae* KPC obtenidas en el Servicio de Microbiología del HNAL. Equipo BD Phoenix.

Antibiótico	CIM (µg/mL)	Categorización
• Piperacilina/tazobactam	> 64/4	Resistente
• Cefazolina	> 16	Resistente
• Cefoxitina	> 16	Resistente
• Cefotaxima	> 32	Resistente
• Ceftriaxona	> 32	Resistente
• Aztreonam	> 16	Resistente
• Imipenem	> 8	Resistente
• Meropenem	> 8	Resistente
• Ertapenem	> 4	Resistente
• Gentamicina	≤ 2	Sensible
• Levofloxacino	> 4	Resistente

Figura 1. Alertas “Productor potencial de carbapenemasas” y “Betalactamasa de amplio espectro” affichadas por el equipo BD Phoenix. Servicio de Microbiología HNAL.

Marcador de resistencia		
		Nombre
	<input checked="" type="checkbox"/>	Betalactamasa de Amplio Espectro
	<input checked="" type="checkbox"/>	Productor potencial de carbapenemasa

Con experiencia en la detección de resistencias no reportadas previamente en el país,^{18,19} y conocedores de las implicancias epidemiológicas de lo que parecía ser el primer caso nacional de una carbapenemasa de la clase A en *K. pneumoniae*, el servicio de Microbiología dio inmediato aviso a la Oficina de Epidemiología del HNAL a fin de que se tomaran las medidas de control correspondientes, y se envió la cepa bacteriana al Instituto Nacional de Salud (INS) para confirmación fenotípica y molecular.

A partir del día 14.10.13, y con los resultados del perfil de sensibilidad antibiótica de la *K. pneumoniae*, se retiró a la paciente el meropenem y quedó con un tratamiento antimicrobiano asociado de colistina, vancomicina, rifampicina y anidalfungina. A pesar de este tratamiento, y de las medidas de soporte respiratorio y nutricional puestas en práctica, la paciente presentó una evolución desfavorable con compromiso hematológico (plaquetopenia y anemia grave), insuficiencia renal, hemorragia intraalveolar y trombosis venosa profunda en el miembro superior derecho, y fallece el 19.10.13 a las 23:45 horas.

El 23.10.13, en el laboratorio de Infecciones Intrahospitalarias del INS, se procedió en primera instancia a la detección fenotípica de carbapenemasas (test de Hodge), detección fenotípica de metalobetalactamasas (test de sinergia con EDTA), y detección fenotípica de enzimas KPC (test de sinergia con ácido aminofenilborónico) según las recomendaciones del CLSI y del Inei-Anlis ‘Dr. Carlos G. Malbrán’ de Argentina.^{20, 21}

Tanto el test de Hodge como el test de sinergia con ácido aminofenilborónico resultaron positivos. Como estos resultados fueron compatibles con la presencia de una carbapenemasa tipo KPC en la cepa de *K. pneumoniae* remitida, se procedió inmediatamente a su confirmación mediante técnicas de biología molecular

(PCR tradicional). La cepa aislada en el servicio de Microbiología del HNAL es la primera enterobacteria portadora confirmada del gen *blaKPC* en el Perú.

DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en diversos países,²²⁻²⁴ muestran que las infecciones por cepas KPC:

1. Son generalmente precedidas por una colonización del paciente, principalmente a nivel gastrointestinal, aunque también urinaria y respiratoria.
2. Son fundamentalmente intrahospitalarias, aunque pueden ocurrir en la comunidad (mayormente en pacientes previamente hospitalizados).
3. Afectan principalmente a pacientes con patologías severas, internados en las UCI y con exposición previa a diferentes clases de antibióticos, como carbapenemes, fluoroquinolonas, cefalosporinas y glucopéptidos.
4. Las cepas responsables son comúnmente aisladas en orina, secreciones respiratorias, sangre y secreciones de herida.
5. Tienen una mortalidad directamente asociada variable, pero casi siempre superior al 30%, e incluso superior a 50% en el caso de sepsis.
6. Su incidencia puede permanecer estable durante algún tiempo, para luego diseminarse de manera dramática.

Diversas guías de procedimientos, tal como la publicada por el CDC, señalan una serie de medidas para el control de estas infecciones, entre las que destacan temprana detección de los pacientes portadores de cepas KPC, lavado de manos, educación del personal de salud, uso controlado de antibióticos y el cierre de la unidad de cuidados intensivos.²⁵ Todas estas medidas deben implantarse de manera simultánea y coordinada, ya que ninguna de ellas aisladamente, ha mostrado ser efectiva.²³

Debido a ciertas dificultades metodológicas para la correcta detección de estas cepas, que eventualmente pueden aparecer como falsamente susceptibles a los carbapenemes, pueden plantearse complicaciones en el correcto diagnóstico y tratamiento de estas infecciones.²⁶

Desde el punto de vista terapéutico, las *K. pneumoniae* KPC pueden ser susceptibles a algunos antibióticos como la colistina, gentamicina (como en el caso de la cepa del HNAL), tigeciclina y fosfomicina. Diversos esquemas de asociación de estos antibióticos han sido propuestos

como tratamiento, tanto empírico como documentado.²⁷ La asociación de antibióticos es la norma, aún con riesgo de eventos adversos (nefrotoxicidad), debido a que la monoterapia (incluso con colistina) está asociada a una alta mortalidad.^{24,28}

Según la cepa y el tratamiento antibiótico previo recibido por el paciente, en algunos casos es posible administrar carbapenemes a altas dosis, asociados a otros antibióticos, en *K. pneumoniae* KPC con CIM iguales o inferiores a 16 mg/L, con buenos resultados.²⁴

En conclusión, la detección de la primera cepa de *K. pneumoniae* KPC en el HNAL señala la llegada de este mecanismo de resistencia al país. El posible impacto epidemiológico de este hecho, dependerá en gran medida de la capacidad de nuestros laboratorios para detectar de manera precoz y precisa a los pacientes portadores de estas enterobacterias, así como también del grado de compromiso y eficiencia del personal de salud en el planeamiento y ejecución de las draconianas medidas de control de estas infecciones. Los presupuestos del sector Salud de nuestro país tendrán que hacer frente en el futuro a este gran reto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel IM, Hoban DJ, Badal RE, Woodford N, Livermore DM. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:3917-21.
2. García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia R, Velásquez J, Medina V, Guevara JM, Urbina M, Espinoza E, Zevallos S, Samalvides F, Jacobs J. High antimicrobial resistance rates in bacteria causing bloodstream infections in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:520-1.
3. Lee K, Yong D, Choi YS, et al. Reduced imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 beta-lactamases co-mediated by porin loss. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:201-6.
4. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:82-9.
5. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440-58.
6. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamase: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1-4.
7. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol.* 2007;2:501-12.
8. Nordmann P, Carrer A. Les carbapénémases des enterobacteries. *Archives de Pédiatrie.* 2010;17:S154-S162.
9. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:228-36.
10. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61.
11. Cuzon G, Naas T, Truong H, et al. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase blaKPC-2 gene. *Emerging Infect Dis.* 2010;16(9):1349-56.



12. Villegas MV, Lolans K, Correa A, et al. Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2880-82.
13. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(1):333-34.
14. Pasteran FG, Otaegui L, Guerrero L, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infect Dis*. 2008;14(7):1178-80.
15. Marcano D, De Jesús A, Hernández L, Torres L. Frequency of enzymes associated with reduced sensitivity to β -lactam antibiotics in enterobacteria isolates, Caracas, Venezuela. *Rev Panam Salud Pública*, 2011;30(6):529-534.
16. Cifuentes M, García P, San Martín P, et al. [First isolation of KPC in Chile: from Italy to a public hospital in Santiago]. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(2):224-228. 17. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Recommandations*, 2013.
18. Velásquez J, Lizaraso F, Wong W, Larrea H, Casas J. Study of the in vitro activity of cefpirome and other antibiotics of hospital use on *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter spp.* 9th International Congress on Infectious Diseases. Buenos Aires, Argentina. 2000.
19. Velásquez J, Lizaraso F, Zetola N, Pamo O, Sánchez L, Wong W, Hernández R. Vigilancia de la resistencia de *Enterococcus sp.* A la vancomicina y evaluación in vitro de nuevas alternativas terapéuticas. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2002;15(2):66-72.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S23. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. January, 2013.
21. Flujograma para detección de carbapenemasas en enterobacterias. Protocolo de trabajo de la red Whonet-Argentina. 2011.
22. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-1033.
23. Muñoz-Price L, Poirel L, Bonomo A, Schwaber M, Daikos G, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13: 785-96.
24. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):159-177.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR*. 2009;58: 256-60.
26. Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, Larone DH. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):233-35.
27. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:32.
28. Zarkotou O, Pourmaras S, Tselioti P, 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.

Correspondencia a: Dr. Jorge Velásquez
jhvp@yahoo.com

Fecha de recepción: 2 de noviembre de 2013.

Fecha de aprobación: 10 de noviembre de 2013.