

COMUNICACIÓN BREVE

Enterobacterales resistentes a carbapenemes: estudio epidemiológico de aislamientos en un hospital público de Santa Fe

Maximiliano Gabriel Castro^{1,2} , Andrea Florencia Gómez Colussi^{2,3}, Gisela Romina Muñoz Cena², Lucía Inés Ubiergo¹ , Macarena Vicino¹ , Virginia Dotti¹ , María Fernanda Argaraña^{2,3} .

RESUMEN

Introducción: La incidencia de *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes (ERC) se elevó en la última década, y en especial durante la pandemia de COVID-19.

Objetivo: Conocer el perfil de resistencia antimicrobiana, así como la frecuencia y tipo de carbapenemasas presentes en los aislamientos de ERC en un hospital regional.

Materiales y métodos: Estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo. Incluyó ERC aislados en muestras clínicas durante 2021 en un hospital regional de Santa Fe, Argentina. El cálculo de la incidencia (aislamientos/pacientes-día) e intervalo de confianza 95% (IC 95%), y las pruebas estadísticas se realizaron con OpenEpi.

Resultados: 348 ERC aislados (11,9 aislamientos/1000 pacientes-día; IC95% 10,7-13,2). La incidencia se correlacionó con los casos de COVID-19 ($\rho=0,874$, $p<0,001$) y fue a expensas de la Unidad de Cuidados Intensivos (76,4%). El principal ERC aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (71,4%, $n=260$). KPC fue el principal mecanismo de resistencia (61,2%). Se aislaron dos doble productores de carbapenemasas. La tasa global de resistencia a los antibióticos no betalactámicos evaluados fue superior en *Klebsiella pneumoniae* que en el resto de los aislamientos resistentes a carbapenemes (60,6% vs. 38,5%, $p<0,001$). En KPC hubo mayor resistencia a colistin (44,6% vs. 23,9%, $p=0,001$) y menor a amikacina (23,9% vs. 72,6%, $p<0,001$).

Conclusión: Frente a las escasas opciones terapéuticas en infecciones por ERC se destaca la importancia de conocer los mecanismos de resistencia implicados y la epidemiología local.

Palabras clave: *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes, carbapenemes, resistencia antibiótica.

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

² Sección de Microbiología, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

³ Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Autor para correspondencia: Maximiliano Gabriel Castro. Florentino Ameghino 528, Paraná, Entre Ríos, Argentina. mgabrielcastro@outlook.com

Recibido: 10/12/22 **Aceptado:** 20/5/23

Los autores declaran que no recibieron financiamiento ni presentan conflictos de interés.

Introducción

Hasta hace un poco más de una década, los carbapenemes eran considerados el último recurso antibiótico en el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes. Sin embargo, la aparición de enzimas carbapenemasas codificadas en plásmidos ha generado la diseminación de la resistencia a carbapenemes. En Latinoamérica y el Caribe, la situación se ha complejizado en los últimos años, con un aumento del número de reportes, incluso en países donde se sospecha que la limitada cantidad de métodos diagnósticos subestima la verdadera incidencia (1). En particular, la resistencia al imipenem entre los aislados de *Klebsiella pneumoniae* en Argentina ha crecido en la última década, alcanzando el 19,9% (2).

Durante la pandemia por COVID-19, a nivel mundial se observó un aumento de la incidencia de infecciones por bacterias resistentes a carbapenemes (3, 4). Particularmente, en América Latina ha habido múltiples reportes (5, 6), y la Organización Panamericana de la Salud publicó un documento alertando acerca del incremento de aislamientos de bacterias productoras de carbapenemasas y los primeros aislamientos de *Enterobacterales* dobles productoras de carbapenemasas (7). Esto se ha vinculado con el uso excesivo de antibióticos (8), el aumento del número de pacientes atendidos en cada unidad, con personal disminuido y con el alto número de pacientes en aislamiento (9).

En lo relativo a nuestra institución, un centro de tercer nivel de atención de la ciudad de Santa Fe, Argentina, describimos recientemente un aumento de 2,5 veces en la incidencia de infecciones por bacterias resistentes a carbapenemes durante la pandemia por COVID-19, la cual ascendió a 2,52 casos/100 pacientes-día de manera general y a 8,69 casos/100 pacientes-día en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (10).

Por lo tanto, nos propusimos **como objetivo** conocer el perfil de resistencia antimicrobiana, así como la frecuencia y tipo de carbapenemasas presentes en los aislamientos de *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes (ERC) en un hospital de tercer nivel de atención.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo, en un hospital público de tercera complejidad

de la ciudad de Santa Fe, Argentina, entre enero y diciembre de 2021. El centro cuenta con 180 camas totales entre internación de adultos y pediátrica y constituye un centro de referencia para la región centro-norte de la mencionada provincia.

Se incluyeron para su análisis todos los aislamientos provenientes de muestras clínicas de pacientes de los servicios de Clínica Médica, Cirugía General y Cuidados Intensivos durante el período de estudio. Se excluyeron las muestras de vigilancia epidemiológica y estudios de colonización. La decisión de recolectar las muestras clínicas estuvo a cargo de los médicos tratantes y la interpretación de los resultados excede al análisis de este estudio.

Las muestras de sangre periférica así como las obtenidas desde catéteres venosos se colocaron en frascos de hemocultivo aeróbico Bact/ALERT® (bioMérieux, Argentina). A los efectos de este estudio, se consideró una serie de hemocultivos al conjunto de uno a tres frascos de hemocultivos aeróbicos tomados a la vez.

Todas las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Microbiología de acuerdo con estándares internacionales. La identificación bacteriana y las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron mediante el sistema automatizado Vitek 2C (bioMérieux, Argentina). Se definió la resistencia a carbapenemes de acuerdo a CLSI-M100:2022 (11).

Se determinó la CIM a tigeciclina por método epsilométrico (E-test), sensibilidad a fosfomicina por el método de difusión con discos y sensibilidad a colistin por método de predifusión con tabletas Rosco-Neosensitabs®.

La identificación fenotípica de las carbapenemasas presentes se realizó a través del método de sinergia con ácido fenil-borónico (APB) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) colocados entre los discos de imipenem y meropenem y con el método de discos combinados (DCMBrit, Britania®).

La incidencia de aislamientos de ERC se calculó utilizando como denominador el número de pacientes-día de análisis, calculado multiplicando el número de pacientes internados en el período evaluado por la cantidad de días de permanencia hospitalaria de los mismos durante dicho período. Se evaluó la correlación entre la incidencia de aislamientos de ERC y de casos de COVID-19

utilizando el test de Spearman a través del *software* SPSS Statistics v27.0 (IBM). Se construyó el diagrama de dispersión para dicho análisis utilizando el *software* Graphpad Prism (Dotmatics).

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que presentaron bacteriemias causadas por ERC en el período evaluado y se calculó la mortalidad intrahospitalaria.

Se calcularon los porcentajes y se diseñaron las tablas y la línea de tiempo utilizando el *software* Microsoft Excel 2017 (Microsoft). Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las incidencias y se realizaron test de χ^2 para la comparación de variables cualitativas utilizando el *software* OpenEpi Statistics. Se consideró significativo un p -valor $<0,05$.

Resultados

Se aislaron 348 ERC en un período de 12 meses y 29.346 pacientes-día de análisis. Se calculó una incidencia general de 11,9 aislamientos/1000 pacientes-día (IC95% 10,7-13,2). El 76,4% ($n=266$) de los aislamientos correspondió a pacientes internados en la UCI, donde la incidencia fue de 45,5 aislamientos/1000 pacientes-día, mientras que en las salas de Clínica Médica y Cirugía General —analizadas en conjunto— la incidencia fue de 3,49 aislamientos/1000 pacientes-día.

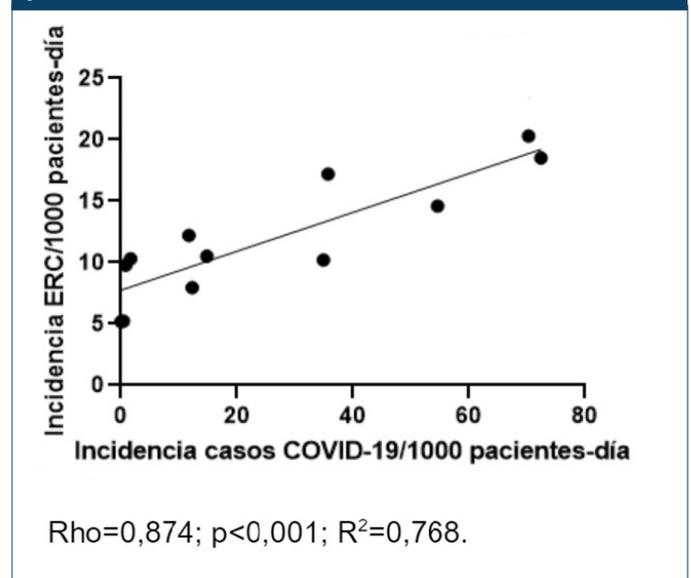
La incidencia varió en el período evaluado en relación a la incidencia de casos de COVID-19 ($\rho=0,874$, $p<0,001$) (Gráfico 1), con el pico de incidencia entre los meses de junio y agosto.

La mayoría de los aislamientos provinieron de materiales respiratorios (27,6%, $n=96$) y hemocultivos (24,4%, $n=92$), seguido por urocultivos (15,8%, $n=55$) y cultivo de punta de catéter (13,8%, $n=48$).

El principal ERC aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (71,4%, $n=260$) —cuya resistencia general a carbapenemes fue del 53,4%—, seguido por *Serratia* spp. (13,5%, $n=47$) (Tabla 1). Los mecanismos de resistencia fueron KPC (61,2%) y MBL (38,8%), aislándose en este período los dos primeros microorganismos doble productores de carbapenemasas.

Con respecto al resto de los ERC evaluados, *Klebsiella pneumoniae* presentó mayor tasa global de resistencia

Gráfico 1. Diagrama de dispersión que compara la incidencia de casos de COVID-19/1000 pacientes-día y la incidencia general de aislamientos de ERC/1000 pacientes-día.



a los antibióticos no betalactámicos estudiados (60,6% vs. 38,5%, $p<0,001$). Sin embargo, su resistencia a tigeclina fue menor (13,2% vs. 42,9%, $p=0,001$) y no hubo diferencias significativas en la resistencia a fosfomicina (18,3%). Entre los ERC, los aislamientos KPC presentaron una mayor tasa de resistencia a colistin (44,6% vs. 23,9%, $p=0,001$) y menor a amikacina (23,9% vs. 72,6%, $p<0,001$) que los aislamientos MBL (Tabla 2).

La mortalidad intrahospitalaria observada en los episodios de bacteriemia fue del 58,7% ($n=54$).

Discusión

En el presente estudio reportamos la epidemiología anual de resistencia a carbapenemes en una hospital de tercer nivel de atención de Santa Fe, Argentina. En el mismo encontramos una alta tasa de resistencia a carbapenemes en *Enterobacterales*, lo cual es concordante con las alertas de la Organización Panamericana de la Salud acerca de la emergencia de altas tasas de ERC (7), así como con las escasas experiencias latinoamericanas publicadas (5, 6, 12, 13). Más aún, recientemente nuestra institución publicó un análisis de las tasas de resistencia a carbapenemes en el conjunto de *Enterobacterales* y bacilos gram-negativos no fermentadores de glucosa entre los años 2019-2021 (10). Sin embargo, en este análisis no se incluyeron los últimos seis meses

Tabla 1. Distribución por especie de aislamientos de ERC; tasas de resistencia a carbapenemes para cada una de las especies; mecanismos de resistencia a carbapenemes de los aislamientos resistentes a carbapenemes de cada especie.

Microorganismo	N° de aislamientos de resistentes a carbapenemes por especie (% del total de ERC aislados)	Cantidad de aislamientos totales por especie	% de resistencia a carbapenemes de la especie	% KPC entre los aislamientos resistentes a carbapenemes por especie (n)	% MBL entre los aislamientos resistentes a carbapenemes por especie (n)
<i>K. pneumoniae</i>	260 (74,7%)	487	53,4%	61,2%(n=159)	38,8% (n=101)
<i>Serratia</i> sp.	47 (13,5%)	111	42,3%	91,5% (n=43)	10,6% (n=5)
<i>Enterobacter</i> spp.	20 (5,74%)	48	41,7%	35,0% (n=7)	65,0% (n=13)
<i>Proteus</i> spp.	10 (2,87%)	201	4,97%	2/10	8/10
<i>Escherichia coli</i>	5 (1,43%)	350	1,43%	2/5	3/5
<i>Providencia stuartii</i>	6 (1,72%)	43	13,95%	0/6	6/6
Total	348 (100%)	1240	28,1%	61,2% (n=213)	38,8% (n=135)

Tabla 2. Tasas de resistencia a antibióticos evaluados en ERC global y según especie y mecanismo. Las tasas de resistencia a colistin se calcularon excluyendo a las especies intrínsecamente resistentes a este antibiótico.

	Amikacina	Colistin	Ciprofloxacina	Gentamicina	TMS	Fosfomicina	Tigeciclina
Según especie							
<i>K. pneumoniae</i>	53,5% (n=139)	38,2% (n=102)	91,9% (n=239)	89,2% (n=232)	86,9% (n=226)	18,3% (n=34)	13,2% (n=15)
Otros	13,6% (n=12)	12,0% (n=3)	72,7% (n=64)	51,1% (n=45)	50,0% (n=44)	16,0% (n=8)	42,9% (n=9)
Según mecanismo de resistencia							
KPC	23,9% (n=51)	44,6% (n=75)	84,5% (n=183)	78,4% (n=167)	64,8% (n=138)	18,0% (n=18)	20,4% (n=11)
MBL	72,6% (n=98)	25,6% (n=30)	92,6% (n=125)	85,2% (n=115)	100% (n=135)	17,5% (n=17)	3,70% (n=2)
Total	42,8% (n=149)	36,8% (n=105)	88,5% (n=308)	92,5% (n=322)	78,4% (n=273)	17,8% (n=35)	24,1% (n=13)

de 2021, en los cuales en este estudio encontramos un pico en la incidencia de ERC en asociación a la tercera ola de COVID-19 en Santa Fe.

En efecto, se encontró que la incidencia de ERC se correlacionó con la incidencia de casos de COVID-19. Si bien hay múltiples factores intervinientes que podrían haber actuado, se destacan la severidad de los pacientes con COVID-19, la frecuencia de admisión a UCI y la mayor estadía hospitalaria (14), tres variables que se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de infecciones por ERC (15, 16).

Si bien el mecanismo de resistencia identificado con mayor frecuencia fue KPC (61,2%), al igual que en el resto de Latinoamérica (17), encontramos una tasa elevada de MBL (38,8%), con dos casos de coproducción enzimática.

De manera similar a un reporte cubano de infecciones causadas por ERC entre 2016-2021, la tasa de resistencia a amikacina en MBL fue muy elevada (72,6%), conservando la sensibilidad a colistin en el 74,4%.

En nuestra institución, la tasa de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a carbapenemes alcanza el 54%,

y siempre mediante el mecanismo de producción de carbapenemasas. Por otra parte, en pacientes con infecciones graves por este microorganismo, el uso de colistín o amikacina como monoterapia empírica no puede ser considerado, por sus elevadas tasas de resistencia. En este contexto, dos antibióticos mantienen una sensibilidad aceptable: la fosfomicina y la tigeciclina, los que solamente pueden ser utilizados en cuadros clínicos individualizados.

Si bien no se registraron casos de KPC resistentes a cefazidima-avibactam ni MBL co-productoras de BLEE resistentes a aztreonam-avibactam en el período evaluado, el uso de estos últimos antibióticos es restrictivo, tanto por el costo como por el riesgo de desarrollar resistencia.

Finalmente, se observó una elevada mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que presentaron bacteriemia por ERC, lo cual coincide con otros estudios publicados a pesar de la heterogeneidad de los mismos (18, 19).

Conclusión

Las altas tasas de resistencia a carbapenemes presentes en *Enterobacterales*, particularmente en *Klebsiella pneumoniae*, la cual se vio agravada por la pandemia de COVID-19, y la resistencia a antibióticos no betalactámicos asociada, dificultan no solo el tratamiento empírico de los pacientes, obligando en ocasiones a evitar la monoterapia, sino que también elevan los costos y la morbilidad asociada a la atención de estos pacientes. Esto es de particular importancia ya que las infecciones invasivas por estos microorganismos se asocian a una elevada mortalidad.

La dificultad para la elección de esquemas antibióticos para ERC obliga a poner el énfasis en el conocimiento de los mecanismos de resistencia para optimizar los mismos.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de la Sección de Estadística del Hospital Dr. J. B. Iturraspe por toda la colaboración brindada para la búsqueda de la información censal necesaria para los cálculos de incidencia.

Bibliografía

- García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. febrero de 2021;19(2):197-213.
- Servicio de Antimicrobianos-Laboratorio Nacional/Regional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos-Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán». Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Provincias 2019. Red WHONET-Argentina. 2019.
- Belvisi V, Borgo CD, Vita S, Redaelli P, Dolce P, Pacella D, et al. Impact of SARS CoV-2 pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* prevention and control programme: convergent or divergent action? *J Hosp Infect*. marzo de 2021;109:29.
- Gomez-Simmonds A, Annavajhala MK, McConville TH, Dietz DE, Shoucri SM, Laracy JC, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7717307/>
- Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, de-Leon-Cividanes NA, Tamez-Torres KM, Roman-Montes CM, Rajme-Lopez S, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiot Basel Switz*. 11 de febrero de 2021;10(2):182.
- Gaspar GG, Ferreira LR, Feliciano CS, Campos Júnior CP, Molina FMR, Vendruscolo ACS, et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e00902021.
- Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe - 22 Octubre 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
- Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 de mayo de 2021;72(10):e533-41.
- Legeay C, Thépot-Seegers V, Pailhoriès H, Hilliquin D, Zahar JR. Is cohorting the only solution to control carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks? A single-centre experience. *J Hosp Infect*. agosto de 2018;99(4):390-5.
- Castro MG, Ubierno L, Vicino M, Cuevas G, Argaraña F. Rising incidence of carbapenem resistant isolates: an Argentinian hospital's experience. More trouble in the aftermath of the COVID-19 pandemic. *Iberoam J Med*. 2022;4(2):92-9.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: thirty-second informational supplement (February 2022 update). CLSI publication M100-S20-U. *Clin Lab Stand Inst*.
- López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, et al. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist Larchmt N*. marzo de 2022;28(3):338-45.
- de Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, de Jesus Capelo P, Telles JP, Fortaleza CMCB, Pellegrino Baena C. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *J Hosp Infect*. febrero de 2022;120:43-7.
- Alimohamadi Y, Yekta EM, Sepandi M, Sharafodin M, Arshadi M, Hesari E. Hospital length of stay for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Multidiscip Respir Med*. 9 de agosto de 2022;17(1):856.
- Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de diciembre de 2014;32:41-8.
- Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Rubio EM, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas A, Ramos-Martínez A. Epidemiology and clinical of infections and colonizations caused by Enterobacterales producing carbapenemases in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2020;
- van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 19 de mayo de 2017;8(4):460-9.
- Chen J, Ma H, Huang X, Cui Y, Peng W, Zhu F, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a

- tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 19 de diciembre de 2022;11(1):161.
19. Hsu JY, Chuang YC, Wang JT, Chen YC, Hsieh SM. Healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Risk factors, mortality, and antimicrobial susceptibility, 2017-2019. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. noviembre de 2021;120(11):1994-2002.

Carbapenem-resistant Enterobacterales: Epidemiological study of isolates in a public hospital in Santa Fe

Introduction: The incidence of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) rose in the last decade, and especially during the COVID-19 pandemic.

Objective: To identify the antimicrobial resistance profile, as well as the frequency and type of carbapenems that were present in CRE isolations in a tertiary care hospital.

Materials and methods: Epidemiological, observational and retrospective study. It included CRE isolated in clinical samples during 2021 in a tertiary care hospital in Argentina. Incidences (isolations/patients-day), confidence intervals of 95% (CI 95%) and statistical comparisons were made with OpenEpi.

Results: 348 CRE were isolated (11.9 isolations/1,000 patients-day, IC95% 10.7-13.2). Incidence correlated to COVID-19 cases ($\rho=0.874$, $p<0.001$). Most isolations were from the Intensive Care Unit (76.4%) and the from respiratory samples (27.6%, $n=96$) and blood cultures (24.4%, $n=92$). The main isolated CRE was *Klebsiella pneumoniae* (71.4%, $n=260$), with a general carbapenem resistance of 53.4%. KPC was the main resistance mechanism (61.2%). Two double carbapenemase-producing Enterobacterales were isolated. *Klebsiella pneumoniae* presented a higher overall resistance rate to non-beta-lactam antibiotics (60.6% vs 38.5%, $p<0.001$). Among CRE, a higher colistin resistance rate was found in KPC isolations (44.6% vs 23.9%, $p=0.001$) and lower resistance to amikacin (23.9% vs 72.6%, $p<0.001$).

Conclusion: The difficulty in the selection of antibiotic regimens for CRE forces the treating physicians to put emphasis on the knowledge of resistance mechanisms to optimize them.

Keywords: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, carbapenems, antibiotic resistance.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>