



Informe breve

Circulación de *Klebsiella* spp. multirresistente en un sanatorio privado de la ciudad de Resistencia, Chaco.

Schmidberger, Marcelo R.; Marín, Héctor M.

Resumen:

Palabras clave: *Klebsiella*, multirresistencia, sanatorio

El género *Klebsiella* tiene importancia en hospitales y sanatorios por su tendencia a causar brotes. Una característica sobresaliente es la resistencia natural y/o adquirida a antimicrobianos. Según la red WHONET - Argentina, existe circulación de *Klebsiella* en nosocomios, particularmente en salas de terapia intensiva.

En este trabajo se evaluó la presencia de *Klebsiella* spp. en 1233 pacientes de un sanatorio de la ciudad de Resistencia (Chaco), durante el período 2015 – 2017.

La detección de la bacteria se realizó por cultivo y la sensibilidad se determinó por difusión en agar. Se detectó *Klebsiella* en 5.6% (69) de las muestras y multirresistencia en 84% de los aislamientos.

Se concluye que existe circulación de *Klebsiella* en la institución, debe ser correctamente identificada y establecido su nivel de resistencia. Esto es fundamental para disminuir los fracasos terapéuticos.

Circulation of *Klebsiella* spp. multiresistant in a private sanatorium in the city of Resistencia, Chaco.

Key Words: *Klebsiella*, multi-resistance, sanatorium

The *Klebsiella* genus is important in hospitals and sanatoriums because of its tendency to cause outbreaks. An outstanding characteristic is the natural and / or acquired resistance to antimicrobials. According to the WHONET-Argentina network, there is *Klebsiella* circulation in hospitals, particularly in intensive care rooms.

In this work, we searched *Klebsiella* spp. in 1233 patients from a sanatorium in the city of Resistencia (Chaco), during the period 2015 - 2017. The detection of the bacteria was carried out by culture and the sensitivity was determined by agar diffusion. *Klebsiella* was detected in 5.6% (69) of the samples and multiresistance in 84% of the isolates.

It is concluded that there is *Klebsiella* circulation in the institution, it must be correctly identified and its level of resistance established. This is essential to reduce therapeutic failures.

INTRODUCCIÓN:

Los microorganismos del género *Klebsiella* son bacilos gramnegativos inmóviles, anaerobios facultativos que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. La capa más externa de la *Klebsiella* está formada por una gran cápsula de polisacáridos. El género *Klebsiella* está formado por varias especies. Entre las que se encuentran *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola* y *K. terrigena*. Aproximadamente 60-80% de los microorganismos del género *Klebsiella* aislados de muestras clínicas son *K. pneumoniae*¹.

Klebsiella spp. presenta una amplia distribución en la naturaleza (aguas potables, residuales y de fábricas textiles, vegetales, suelos, etc.). Reviste especial importancia la presencia de esta bacteria en pacientes de hospitales y sanatorios, que debido a su gran habilidad para extenderse por el ambiente hospitalario, tienden a causar brotes nosocomiales, estando la transmisión asociada con la manipulación frecuente de los pacientes, por ejemplo, en las unidades de cuidados intensivos^{1,2,3}. Producen infecciones del tracto urinario, respiratorio, septicemias e infecciones de tejidos blandos⁴. El agua y los aerosoles contaminados pueden ser fuentes de estos microorganismos, como así también las soluciones jabonosas y desinfectantes.

Quienes se exponen a un riesgo mayor de infecciones son las personas con sistema inmunológico deficiente, como las personas ancianas o muy jóvenes, los pacientes con quemaduras o heridas extensas, los que están siendo sometidos a tratamientos inmunodepresores o los infectados por el VIH³.



La colonización puede dar lugar a infecciones invasivas y aumenta proporcionalmente con el tiempo de internación. El principal reservorio de *Klebsiella* lo constituye el tracto gastrointestinal y en menor medida la nasofaringe, siendo el más importante vehículo de transmisión las manos del personal hospitalario.

Una característica sobresaliente es la resistencia natural que posee y la potencialidad para adquirir mecanismos de resistencia a varias de las familias de antimicrobianos más utilizadas en la clínica. Estas bacterias poseen, al igual que las enterobacterias, resistencia intrínseca a los antibióticos betalactámicos, aunque también esta resistencia puede ser adquirida ⁵. La producción de betalactamasas constituye uno de los principales mecanismos de resistencia, produciendo la inactivación de los antibióticos betalactámicos, los más prescritos en todo el mundo y que constituyen la primera línea de tratamiento de las infecciones por esta bacteria. La presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella spp.* ha sido ampliamente estudiada y descrita en todo el mundo ^{6,7,8,9,10}. Las bacterias de este género tienen una betalactamasa cromosómica de amplio espectro, lo que las hace naturalmente resistentes a las amino y carboxipenicilinas. La mayoría de las cepas son sensibles al resto de los preparados betalactámicos, incluidos los monobactamos. La especie *Klebsiella pneumoniae* se caracteriza por presentar una frecuencia extremadamente elevada de una betalactamasa denominada SHV-1, codificada por plásmidos (elementos móviles y transmisibles entre bacterias del mismo o distinto género) ⁹.

La presencia de esta enzima las puede hacer resistentes a ureidopenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. En los últimos años están apareciendo cepas con sensibilidad disminuida o resistente a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactamos. Esta resistencia viene determinada por la presencia de betalactamasas plasmídicas, mutantes de las betalactamasas clásicas, que han extendido su espectro de acción a estos preparados y que se han diseminado de manera horizontal por numerosas especies de enterobacterias ^{9,10}. Así, dentro de la familia de las betalactamasas, existen las carbapenemasas, que, al ser producidas por las bacterias, confieren resistencia clínicamente significativa a antibióticos carbapenémicos (Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem). Estas enzimas se dividen en diferentes clases, pero existen dos tipos principales, las Metalobetalactamasas (Clase B de Ambler) que predominan en Bacilos Gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, etc; y las Serinocarbapenemasas (Clase A de Ambler) que predominan en Enterobacterias. Las Serinocarbapenemasas son comparables a las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), pero se diferencian de estas últimas en que su espectro se extiende a los carbapenemes, afectando a la totalidad de los antibióticos de la familia de los Betalactámicos ¹¹. Dentro de este grupo de enzimas la que más ha llamado la atención en los últimos años es la denominada *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasa (KPC) producida fundamentalmente por *Klebsiella pneumoniae*, aunque también puede hallarse en otras enterobacterias. Desde el año 2001 se han detectado en forma creciente en bacterias del género *Klebsiella* y posteriormente se han descrito en otras enterobacterias ^{9,11}. La detección de bacterias productoras de KPC tiene gran importancia, tanto en la elección del esquema de tratamiento antibiótico adecuado, como en la implementación de medidas de control de infecciones ya que poseen una gran capacidad de diseminación debido a que presentan codificación plasmídica¹².

Según datos de los Laboratorios de microbiología de la red WHONET - Argentina, durante el periodo 1997-2000 (N=118.119), se pudo observar que *Klebsiella pneumoniae* está tercera en frecuencia (7,5%) después de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.



Si tomamos solamente los aislamientos provenientes de las salas de terapia intensiva en el mismo periodo (n=8.511), *Klebsiella pneumoniae* (11%) mantiene su lugar compartido con *Staphylococcus coagulasa negativo* ^{11,12}.

Por lo tanto es importante analizar la presencia de *Klebsiella spp.* en la microbiota local de cada institución de salud debido a las características de morbimortalidad de este microorganismo y su resistencia a antibióticos. Esto redundará en un correcto manejo de la terapéutica antibiótica de los pacientes por parte de los médicos, y lleva a una mejora del éxito terapéutico de los pacientes y también ahorros económicos para la administración del sanatorio ¹².

En la actualidad no se encuentran datos epidemiológicos acerca de la frecuencia de bacterias multirresistentes en sanatorios privados de la ciudad de Resistencia, provincia del Chaco ¹³. En este trabajo se evaluó la presencia de *Klebsiella spp.* en pacientes de un sanatorio de esta ciudad; como así también susceptibilidad antibiótica y su relación con aspectos clínicos y epidemiológicos.

Para ello se analizaron 1233 muestras bacteriológicas pertenecientes a pacientes con características clínicas de enfermedad infecciosa, internados en el Sanatorio Sagrada Familia. Las mismas fueron remitidas al laboratorio de este establecimiento, para su análisis, durante el período 2015 – 2017, y comprendían diversas procedencias como urocultivos, hemocultivos, retrocultivos, esputo, abscesos, heridas quirúrgicas, punta de catéter y líquidos pleurales y ascíticos.

La detección de la bacteria se realizó por siembra de las muestras en agar sangre o Levine, de acuerdo a la procedencia de la muestra, y posterior incubación en estufa a 35°C en aerobiosis o microaerofilia ². Posteriormente las bacterias fueron sometidas a identificación bioquímica por métodos convencionales^{1,2}, esto incluyó las pruebas de: Catalasa, TSI, SIM, hidrólisis de la urea, utilización de citrato y descarboxilación de lisina. Las técnicas aplicadas permitieron la identificación de la bacteria hasta el género únicamente.

Para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos se aplicó el método de difusión en agar con discos. Se adoptaron como base las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de los EEUU, y las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ¹⁴.

La elección de antibióticos a testear se realizó siguiendo la recomendación de la Red WHONET - Argentina y la Subcomisión de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica (SADEBACC) según su actualización del año 2017 ^{13,15}.

Los discos utilizados fueron Cefotaxima (CTX), Amoxicilina/Ac.Clavulanico (AMC), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMP), Piperacilina/Tazobactam (PIP), Ciprofloxacina (CIP), Amikacina (AKN) y Trimetroprima/Sulfometoxasol (TMS) ¹³. Todos los discos de antibióticos y medios de cultivo utilizados correspondieron a la marca comercial Laboratorios Britania.

En lo que respecta a la búsqueda y detección fenotípica de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), la misma fue llevada a cabo mediante el método de aproximación de discos ¹¹, colocándose los discos de Cefotaxima y Ceftazidima, a 25-30 mm de centro a centro con respecto al disco de Amoxicilina/Clavulánico. También se colocó el disco de Imipenem junto al disco de Ceftazidima, a 20 mm de distancia de centro a centro, con el fin de detectar BLEE del tipo GES, PER u otras poco frecuentes ¹⁴.

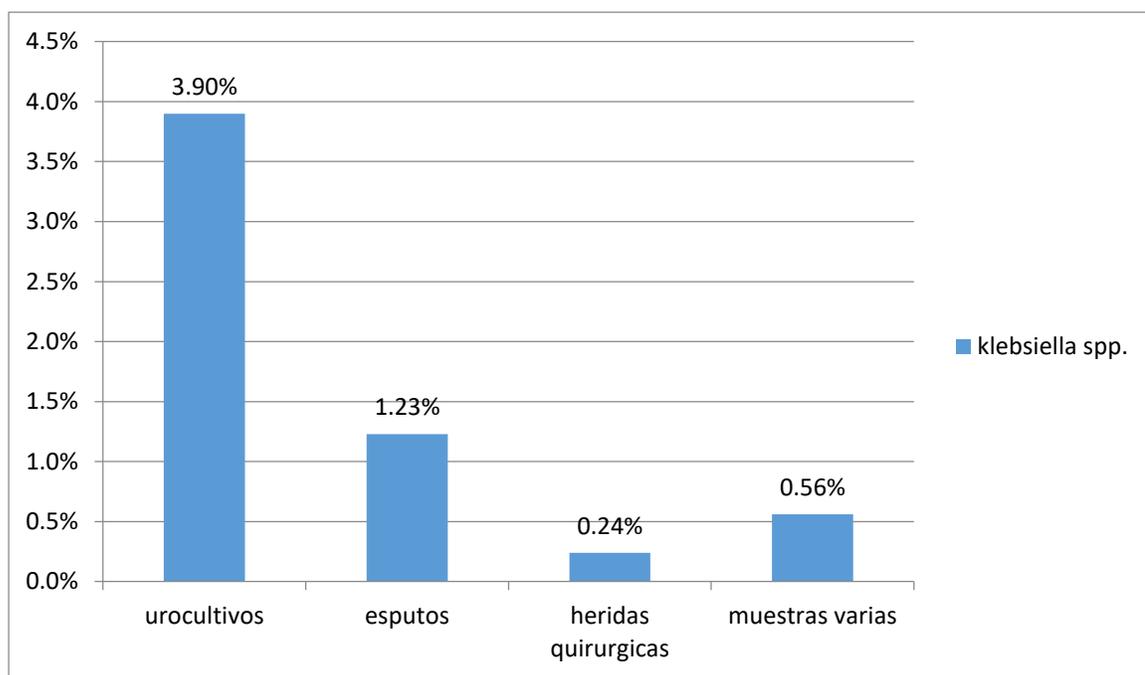
Se detectó la presencia de *Klebsiella* en 5.6% (69) de las muestras, esto se aproxima a la frecuencia hallada por Galas y col. ¹¹ en hospitales pertenecientes a la red WHONET- Argentina donde se expone que *Klebsiella* aparece en 7,5% de los casos de infecciones nosocomiales.



También es equivalente a la casuística en otros países como España, donde según el informe ENVIN-HELICS¹⁶ (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial- Programa Europeo de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos) *Klebsiella spp* aparece en alrededor del 10% de infecciones nosocomiales. Estos datos pueden ser comparables a pesar de tratarse de instituciones de salud pública versus sanatorios privados.

Los aislamientos de *Klebsiella spp.* y su relación con el tipo de muestra se resumen en el Gráfico 1: 3.90 % urocultivos (49), 1.23% esputos (10), 0.56% muestras varias (7), 0.24% heridas quirúrgicas (3).

Gráfico 1: Distribución de aislamientos de *Klebsiella spp.* según el tipo de muestra.



Se detectó la presencia de multirresistencia (BLEE) en 58 muestras, lo que corresponde al 84% de las *Klebsiellas* encontradas. Esto condice con lo hallado en otros trabajos donde la estadística demuestra la presencia de 78 % de BLEE, sin discriminación del tipo de muestras^{5,11,8,17}.

Los resultados de susceptibilidad antimicrobiana se detallan en la Tabla 1 y 2. Todos los aislamientos de *Klebsiella* (N=69) presentaron resistencia a Amoxicilina /Ac. Clavulánico, y altas tasas (aproximadamente 80%) de resistencia a Cefotaxima, Ceftazidima y Ciprofloxacina. En cambio casi la totalidad de los aislamientos fue sensible a Imipenem, Amikacina y Piperacilina/Tazobactam. Los porcentajes de presencia de BLEE en las bacterias aisladas es comparable a lo hallado en otras partes del mundo (Chile, Brasil, India, Estados Unidos, Irán) donde se evidencia una elevada aparición de este mecanismo de resistencia, con valores que van del 45 al 80%^{3,5,8,18,19}.



Tabla 1: Resultados de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de Klebsiella estudiados (N=69).

	Sensible n(%)	Intermedio	Resistente n(%)
Cefotaxima	11(15,9)	0	58(84,0)
Amoxicilina/Clavulánico	0	0	69(100)
Ceftazidima	14(20,2)	0	55(79,7)
Imipenem	69(100)	0	0
Piperacilina/Tazobactam	68(98,5)	1	0
Ciprofloxacina	11(15,9)	1	57(82,6)
Amikacina	69(100)	0	0

Tabla 2. Detección de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) y evaluación de multirresistencia en los aislamientos de Klebsiella.

	Detección De BLEE (%)	Multirresistentes (%)	
		AMC	CTX-CAZ-CIP
Aislamientos Klebsiella n=69	58 (84%)	69 (100%)	55 (80%)

AMC: amoxicilina/ácido clavulánico. CTX: cefotaxina. CAZ: ceftazidima. CIP: ciprofloxacina

De acuerdo a lo hallado imipenem, piperacilina/tazobactam y amikacina serían los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones por klebsiella multirresistente. De aquí se desprende la importancia de la identificación del germen y su mecanismo de resistencia a antibióticos para así corregir la terapia antimicrobiana, ya que en una primera instancia se suelen usar cefalosporinas de 3era generación en forma empírica hasta tener el resultado del cultivo y antibiograma.-



El presente estudio permitió concluir que existe circulación de *Klebsiella.spp* en la institución, y a pesar de ser de baja frecuencia de aparición, debe ser correctamente identificada y establecido su nivel de resistencia a antimicrobianos. Esto es fundamental para disminuir los fracasos terapéuticos y las complicaciones clínicas de las personas infectadas por este microorganismo.

Este tipo de información respecto de instituciones privadas debería ser considerado y agregado a los datos epidemiológicos de las instituciones públicas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Abbott S. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Serratia*. En Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Editores. *Manual of Clinical Microbiology*. 7° Edición. American Society for Microbiology. 1999, p. 475.
2. Prats G. *Bacteriología*. En Prats W, Editor. *Microbiología Clínica*. Editorial Médica Panamericana. 2005, p. 33-68.
3. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(3):395-403.
4. Luna CM, Rodríguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzmán-Blanco M. Gram-negative infections in adult intensive care units of latin america and the Caribbean. *Crit Care Res Pract*. 2014; 480 -463.
5. González Romero., Gil G., Solórzano R M, Cruz J. G., Puig J.B., Suárez M.S., Nieves B, Brote por *Klebsiella Pneumoniae* multiresistente y productora de beta lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal. *Rev. chil. infectol.* 2011; (28) 1: 28-34.
6. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015; 277(5):501-12.
7. Vuotto C, Longo F, Balice MP, Donelli G, Varaldo PE. Antibiotic Resistance Related to Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae*. *Pathogens*. 2014; 53(3):743-58.
8. Rugini CL, Sobottka AM, Fuentefria DB. Occurrence and sensitivity profile of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary hospital in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6):692-8.
9. Echeverri-Toro L M, Rueda Z M, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 175-182.
10. Joaquín Gómez Elisa García-Vázquez Alicia Hernández-Torres. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(1): 1-9
11. Grupo KES. Marcelo Galas y Red WHONET-Argentina. Servicio de Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Boletín 13. 2013.
12. Benguigui, Yehuda & Salvatierra-Gonzalez, Roxane. Resistencia antimicrobiana en las Americas: magnitud del problema y su contencion. Organización Panamericana de la Salud 2000. <http://www.who.int/iris/handle/10665/165954>.
13. Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Red WHONET- Red SIREVA II. Argentina 2010-2017. INEI – ANLIS "Carlos G. Malbrán".
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Eighteenth Informational Supplement. 2008; 28 (1):100-18.
15. Nastro M, Piazza L, Saposnik E, Garcia S, Barberis C, Vay C, Rodríguez C, Famiglietti A. Resistencia a cefalosporinas de espectro extendido en enterobacterias sin Amp-C inducible. Evaluación de los nuevos puntos de corte. *Rev. Argent. Microbiol*. 2012; 44 (1): 30-35.



16. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial (ENVIN) en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis. Informe 2017. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202017.pdf>

17. Eftekhar F, Naseh Z. Extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase production among burn and non-burn clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Iran J Microbiol.* 2015; 7(3):144-9.

18. Parveen RM, Khan MA, Menezes GA, Harish BN, Parija SC and Hays JP. Extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* from blood cultures in Puducherry, India. *Indian J Med Res.* 2011 Sep; 134(3): 392–395.

19. Perozo M, Armindo J, Castellano G, Maribel J. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. *Kasmera.* 2009; 37(1): 25-37):

Datos de autor

Título:

Circulación de *Klebsiella* spp. multirresistente en un sanatorio privado de la ciudad de Resistencia, Chaco.

Autores:

Marcelo R. Schmidberger¹,
Héctor M. Marín^{2*}

¹Sanatorio Sagrada Familia, Resistencia (CP 3500), Chaco

²Instituto de Medicina Regional (CP 3500), Universidad Nacional del Nordeste

Título abreviado: *Klebsiella* spp. multirresistente en la ciudad de Resistencia, Chaco.

*marinhector39@gmail.com