

ARTÍCULO ORIGINAL

Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá, D.C.

Sonia Isabel Cuervo^{1,2,3}, Ricardo Sánchez^{1,2,3}, Julio César Gómez-Rincón^{2,3,4}, Cielo Almenares⁴, Juan Pablo Osorio¹, María José Vargas¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas, GREICAH, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Comité de Infecciones, Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La presencia en los hospitales de enterobacterias productoras de carbapenemasas es cada vez más frecuente. Los pacientes con cáncer en estado avanzado requieren medios invasivos para el diagnóstico, el tratamiento o los cuidados paliativos, así como el uso de antimicrobianos de amplio espectro para tratar infecciones secundarias, lo cual aumenta su propensión a las infecciones causadas por estas bacterias.

Objetivo. Informar el comportamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, entre enero de 2010 y diciembre de 2012.

Materiales y métodos. Mediante el análisis de la base de datos y de los registros de los pacientes con aislamientos de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas de tipo KPC, a cargo del comité de infecciones de la institución, se identificaron y describieron las características epidemiológicas de los casos detectados. La determinación de brotes se efectuó con herramientas de control estadístico de calidad.

Resultados. Entre enero de 2010 y diciembre de 2012 se identificaron 45 pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasas de tipo KPC en alguna muestra. Hubo más aislamientos en pacientes de cáncer con tumores sólidos. La identificación se logró más frecuentemente en muestras de orina; el 17,7 % de los casos correspondió a colonización y el 82,3 %, a infección; 35,5 % (16/45) de los pacientes sobrevivió. Durante este periodo se identificaron dos brotes que se controlaron aplicando una estrategia multimodal.

Conclusiones. Se encontró que la presencia de KPC fue más frecuente en infecciones que en colonizaciones. Durante estos dos años ocurrieron dos brotes que fueron controlados limitando la transmisión cruzada de bacterias multirresistentes por medio de estrategias de control convencionales.

Palabras clave: neoplasias, infección, betalactamasas, *Klebsiella pneumoniae*, epidemiología, mortalidad.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1680>

Behavior of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* cases in cancer patients at a third level hospital in Bogotá, D.C.

Introduction: The presence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hospitals is increasingly common. Patients with advanced cancer who require invasive means for diagnosis, treatment or palliative care, and the use of broad-spectrum antimicrobials to treat secondary infections show increased susceptibility to infections caused by these bacteria.

Objective: To report the behavior of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPKP) isolates at the Instituto Nacional de Cancerología in Bogotá between January 2010 and December 2012.

Materials and methods: By analyzing the database kept by the infection committee of the institution, as well as the records of patients with CPKP isolates, we identified and described the epidemiology of detected cases. Outbreaks were determined by using quality control statistical tools.

Results: Between January 2010 and December 2012, we found 45 patients with CPKP isolates

Contribución de los autores:

Sonia Isabel Cuervo y Ricardo Sánchez: análisis e interpretación de la información, discusión de los resultados y redacción del documento.

Julio César Gómez-Rincón: aplicación de la estrategia multimodal para la contención de los brotes y redacción del documento.

Cielo Almenares: aplicación de la estrategia multimodal para la contención de los brotes y recolección de la información.

Juan Pablo Osorio y María José Vargas: recolección de la información y búsqueda de literatura.

recovered from any sample. There were more isolates from patients with malignant solid tumors. CPKC isolates from urine samples were more often recovered; 17.7% of CPKC isolates corresponded to colonization, and 82.3% to infection; 35.5% of patients (16/45) survived. We identified two outbreaks during this period, which were controlled using a multimodal approach.

Conclusions: This study found that CPKC presence is more frequent as infection than as colonization. During the two years of the study we detected two outbreaks, which were controlled by limiting multi-resistant bacteria cross transmission using conventional control strategies.

Key words: Neoplasms, infection, beta-lactamases, *Klebsiella pneumoniae*, epidemiology, mortality.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1680>

La aparición de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC se ha reportado en distintas partes del mundo (1-4) y se considera un problema con eventuales repercusiones a nivel de salud pública (5). Las carbapenemasas son enzimas con acción contra los antibióticos betalactámicos, incluidos aquellos resistentes a la acción de las betalactamasas de espectro extendido, como lo son los carbapenémicos, entre ellos, el imipenem, el meropenem y el doripenem (6). La enterobacteria productora de carbapenemasas más frecuentemente encontrada es *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) (7). Se han reportado altas tasas de mortalidad asociadas a la infección por este tipo de microorganismos, lo cual se relaciona con la multirresistencia a los agentes antimicrobianos (8). El primer informe de KPC apareció en Carolina del Norte en 1996 y desde comienzos de este siglo se ha diseminado a otros países, alcanzando niveles de epidemia o de endemia (9).

La carbapenemasa producida por *K. pneumoniae* es una betalactamasa de la clase A de Ambler que le confiere resistencia a todos los betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Esta betalactamasa también se ha descrito en otras enterobacterias como *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Esta enzima se transmite a través de plásmidos y transposones e, incluso, entre especies, lo que explica su rápida diseminación. La sospecha microbiológica de KPC se establece por el fenotipo de resistencia de *K. pneumoniae* al ertapenem, y de sensibilidad intermedia o resistencia al imipenem y al meropenem.

Correspondencia:

Sonia Isabel Cuervo, Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., Avenida Calle 1 N° 9-85, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: 334 1111, extensión 5558

scuervo@cancer.gov.co y sicuervom@unal.edu.co

Recibido: 31/05/13; aceptado: 18/02/14

Debido a que el perfil fenotípico de KPC puede explicarse por varios mecanismos (producción de la enzima que degrada el carbapenem, pérdida o cierre de la porina OprD, activación de la betalactamasa Amp C o por un mecanismo combinado), es importante confirmar en el laboratorio clínico cuál es el mecanismo de resistencia, por lo que se hace necesaria la confirmación por la prueba de epsilometría (E test) y la tamización por el método de Hodge. Para la confirmación con los métodos automatizados de microbiología se debe obtener una concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor de 4 µg/ml para el imipenem y el meropenem y una CIM mayor de 1 µg/ml para el ertapenem, mientras que para la difusión en disco con un halo de inhibición debe ser de menos de 23 mm (10).

Algunos estudios han identificado la exposición en instituciones de atención en salud y el uso previo de antibióticos como factores de riesgo para la infección por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos. Patel, *et al.*, encontraron que la infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos se asoció al trasplante de médula ósea u órgano sólido, a la respiración mecánica asistida, la exposición a antimicrobianos y la estancia prolongada. El uso de algunos antibióticos se ha asociado con pacientes portadores o con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos tales como las cefalosporinas, las fluoroquinolonas y la vancomicina. La resistencia de *K. pneumoniae* a los carbapenémicos es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en los pacientes en quienes se aísla comparados con aquellos con aislamientos de *K. pneumoniae* sensible a carbapenémicos. Los factores de riesgo para mortalidad encontrados en los pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos son la edad, la respiración mecánica asistida, el estado funcional deficiente, el cáncer, la enfermedad cardíaca y la estancia en unidades de cuidados intensivos, en tanto que la remoción del foco se ha asociado a una mayor supervivencia (8,11,12).

El Instituto Nacional de Cancerología cuenta con 21 camas en la unidad de cuidados intensivos de adultos y con seis en la unidad de cuidados intensivos para niños y atiende a pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas que presentan algunos o todos los factores de riesgo mencionados, lo que nos llevó a preguntarnos si presentaría diferencias con otras instituciones en donde se han detectado estos microorganismos.

En el presente artículo se reportan las características clínicas de los pacientes y el comportamiento en el tiempo de casos de KPC en pacientes con diagnóstico de cáncer hospitalizados entre los años 2010 y 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, haciendo énfasis en la mortalidad y en si se trataba de brotes o no.

Materiales y métodos

La información sobre los casos y las características de los pacientes se tomó de la base de datos del Comité de Infecciones del Instituto Nacional de Cancerología, la cual recopila información sobre los pacientes que presentan aislamientos remitidos para vigilancia microbiológica o que tienen un patrón de resistencia poco usual según los informes del laboratorio clínico de microbiología, así como los casos sospechosos de presentar infecciones asociadas a la atención en salud; además, esta base de datos se utiliza para hacer el análisis de casos y para dar la alerta de brotes tanto al Instituto mismo como a la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. También se revisaron las variables clínicas y epidemiológicas de interés en los pacientes en quienes se hubiera identificado KPC en cualquier muestra clínica entre enero de 2010 y diciembre de 2012. Los datos se analizaron como se describe más adelante.

Mientras se realizaban las pruebas confirmatorias en el laboratorio clínico y en el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Nacional de Colombia, la identificación y el manejo de los pacientes con aislamientos de KPC, así como de la sospecha de un posible brote epidémico, se basó en las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos y del *Healthcare Infection Control Advisory Committee* (HICAC) para tal fin (13,14).

Escenario

El Instituto Nacional de Cancerología es un hospital universitario con 173 camas y un ingreso hospitalario anual de, aproximadamente, 6.000 pacientes en las unidades de cuidados intensivos y en los servicios de otras áreas hospitalarias.

Por ser un centro de referencia, el Instituto recibe pacientes de diferentes ciudades del país y de diferentes hospitales de Bogotá.

El estudio se realizó durante los años 2010 a 2012. En la definición inicial de caso sospechoso se incluyeron todos los pacientes hospitalizados o atendidos en los servicios ambulatorios con aislamiento microbiológico de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas mediante los métodos descritos en la siguiente sección. Se usaron las definiciones estándar de colonización e infección, considerando colonizados a los pacientes que presentaron aislamientos en muestras clínicas si no se podía confirmar la infección clínica.

Identificación bacteriana y pruebas de sensibilidad. La identificación de especies y la detección de la resistencia a carbapenémicos se efectuó con los siguientes métodos: los aislamientos de KPC de muestras clínicas se identificaron y procesaron con el método automatizado de MicroScan WalkAway® 96 y mediante pruebas de sensibilidad. Si había sospecha de producción de carbapenemasas, se realizaba la prueba de Hodge modificada antes de enviar los aislamientos para la prueba confirmatoria por biología molecular al Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Para efectos epidemiológicos, todo paciente que tuviera un aislamiento con resultado positivo en la prueba de Hodge, se consideró un caso confirmado de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC.

Detección de carbapenemasas. La detección fenotípica de carbapenemasas se confirmó mediante la prueba de Hodge. La sensibilidad al ertapenem, el imipenem y el meropenem se confirmó por difusión en disco, y la sensibilidad a la tigeciclina, por el método de microdilución. La detección del gen *bla*_{KPC} se realizó por PCR. La confirmación de la variante KPC se realizó por secuenciación y por ensayo de restricción del amplicón usando las enzimas BstNI y RsaI. La tipificación de los aislamientos se realizó por electroforesis en gel de campo pulsado usando la enzima XbaI, y mediante *Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus*-PCR (ERIC-PCR). Las huellas genómicas obtenidas se analizaron con el *software* Fingerprinting II. El análisis se realizó en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, y estuvo a cargo del personal de investigación del Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO).

Análisis estadístico

Para este efecto se utilizaron métodos de control estadístico de calidad mediante gráficos de control de los 45 registros encontrados en los 36 meses analizados. Se utilizaron gráficos u de Shewhart, teniendo en cuenta la naturaleza del conteo de los eventos, su baja frecuencia, y la disponibilidad de un denominador (egresos hospitalarios por mes) con el cual contrastar la frecuencia de los eventos. Para poder detectar mejor la presencia de cambios pequeños en el tiempo, se utilizaron, además, gráficos basados en rangos y en promedios móviles ponderados exponencialmente (*Exponentially Weighted Moving Average, EWMA*). Para los análisis gráficos se utilizaron valores de sigma de 3 y para los EWMA, valores de lambda de 0,2, dado que el análisis asumió una distribución de Poisson. Para evaluar la variabilidad entre un punto en el tiempo y el siguiente se utilizaron gráficos de rangos móviles. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa R.

Resultados

Se detectaron 45 casos durante los 36 meses evaluados. La secuencia de presentación de los casos se muestra en la figura 1. Una vez identificados los brotes, se tomaron medidas para su control institucional como el refuerzo de las estrategias de aislamiento del contacto, la individualización del cuidado de enfermería, una campaña de promoción del lavado y la higiene de manos entre todo el personal de salud, y la supervisión de la limpieza y la desinfección

de todas las unidades y elementos médicos. Se programaron reuniones semanales con el personal de cada servicio de hospitalización para informar sobre los nuevos casos detectados y para verificar el cumplimiento de las estrategias propuestas por el personal de salud y de servicios generales. Después de la implementación de estos mecanismos de control, ambos brotes fueron controlados, lográndose una reducción paulatina en el número de casos.

En el cuadro 1 se presentan los datos correspondientes a los 45 pacientes en quienes se identificó KPC en alguna muestra clínica. Se identificaron 21 mujeres (46,6 %); el rango de edad estuvo entre los 5 y los 78 años, con un promedio de 57,76 años; 88,9 % de la población (n=40) era mayor de 46 años y 48,9 %, mayor de 61 años (n=22); del total de casos, 26,6 % (n=12) correspondió a tumores hematológicos y 73,4 % (n=33) a tumores sólidos; en 35,5 % de los casos detectados (n=16) el estadio del cáncer se clasificó como avanzado con metástasis en otros órganos, en tanto que 22,2 % (n=10) de los pacientes estaba en tratamiento con quimioterapia.

Los antecedentes médicos más importantes fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica; 18 pacientes (40 %) habían estado hospitalizados en los 30 días previos y 84,4 % (n=38) había recibido algún antimicrobiano del grupo de los betalactámicos, las lincosamidas o los antifúngicos en los 30 días previos a la detección del germen.

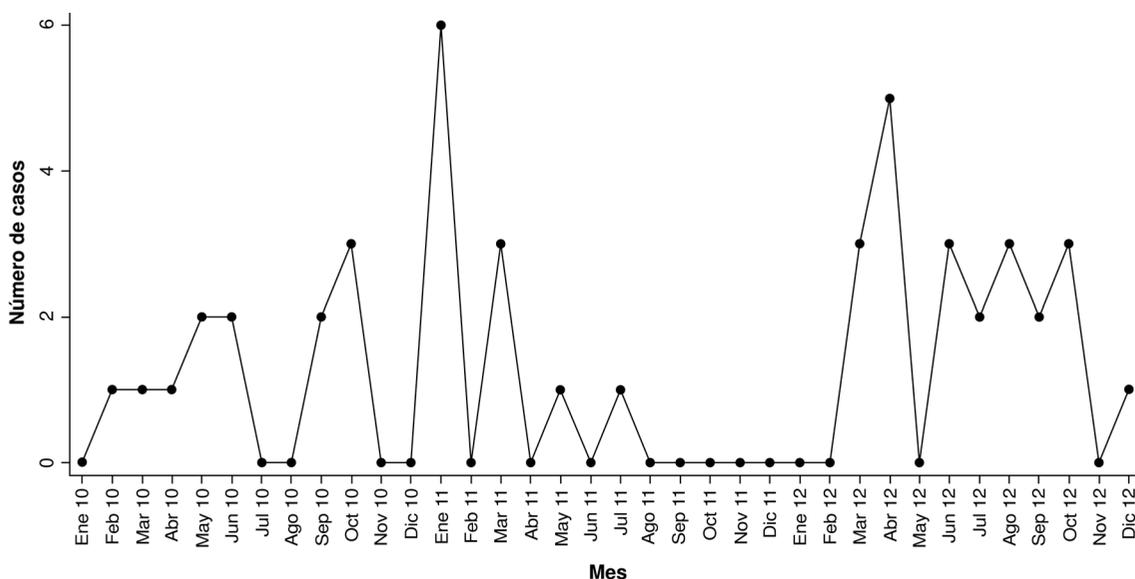


Figura 1. Frecuencia de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer

Cuadro 1. Características de los pacientes con KPC

No.	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico oncológico	Tipo de muestra	Fecha del aislamiento (día/mes/año)	Diagnóstico: colonización o infección	Días de estancia hospitalaria	Desenlace
1	H	73	Cáncer gástrico <i>in situ</i>	Sangre	27/10/2010	Bacteriemia	32	Muerte
2	H	46	Leucemia mieloide crónica	Sangre	08/03/2011	Bacteriemia primaria	59	Muerte
3	M	62	Masa ovárica en estudio y carcinomatosis peritoneal	Secreción abdominal	28/10/2010	Peritonitis	56	Muerte
4	M	58	Sarcoma pleomorfo de vejiga	Secreción orotraqueal	05/07/2010	Colonización de vía aérea superior	22	Muerte
5	H	66	Mieloma múltiple	Dispositivo vascular	04/02/2011	Bacteriemia de causa diferente al dispositivo	44	Muerte
6	H	58	Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular de grado II	Sangre	16/03/2010	Bacteriemia en neutropenia febril	20	Muerte
7	H	51	Linfoma de Hodgkin	Secreción orotraqueal	19/01/2011	Neumonía y sepsis de tejidos blandos	16	Muerte
8	H	60	Mieloma múltiple	Espujo	11/04/2012	Neumonía hospitalaria	27	Muerte
9	M	39	Craneofaringioma	Dispositivo vascular	31/10/2010	Colonización del dispositivo vascular	30	Muerte
10	M	65	Colangiocarcinoma	Orina	11/04/2012	Infección urinaria complicada	22	Muerte
11	H	68	Carcinoma urotelial de vejiga	Orina	18/04/2012	Peritonitis secundaria o uropéritoneo	51	Muerte
12	M	54	Carcinoma gástrico	Orina	21/03/2010	Infección urinaria complicada	12	Muerte
13	H	51	Linfoma B difuso de célula grande	Orina	19/05/2010	Infección urinaria complicada	50	Muerte
14	M	55	Cáncer de recto	Líquido peritoneal	24/05/2010	Infección del sitio operatorio, órgano (peritonitis)	68	Muerte
15	M	54	Leucemia mieloide aguda	Orina	07/09/2010	Infección urinaria en neutropenia febril	38	Vivo
16	H	72	Carcinoma gástrico	Orina	05/08/2010	Bacteriuria asintomática	0	Vivo
17	H	33	Linfoma no Hodgkin B de tipo Burkitt	Orina	31/03/2011	Infección urinaria en neutropenia febril	22	Vivo
18	M	5	Tumor de Wilms	Orina	20/07/2011	Bacteriuria asintomática	29	Vivo
19	M	59	Cáncer de mama	Orina	03/01/2011	Infección urinaria complicada	11	Vivo
20	M	50	Cáncer de cuello uterino	Orina	31/01/2011	Infección urinaria complicada	24	Vivo
21	H	62	Adenocarcinoma de próstata	Orina	07/02/2011	Bacteriuria asintomática	0	Vivo
22	M	47	Tumor endocrino de páncreas bien diferenciado con metástasis en hígado y vertebras	Dispositivo vascular	27/07/2011	Colonización del dispositivo vascular	73	Vivo
23	M	78	Carcinoma escamocelular metastásico de cuello uterino	Orina	05/02/2011	Bacteriuria asintomática	60	Vivo
24	H	71	Carcinoma escamocelular queratinizante moderadamente diferenciado infiltrante de labio inferior	Sangre	06/07/2010	Bacteriemia	60	Vivo
25	H	68	Carcinoma de próstata	Orina	18/05/2010	Bacteriuria asintomática	0	Vivo
26	H	54	Cáncer de próstata en progresión	Orina	10/03/2011	Infección urinaria complicada	26	Vivo
27	M	68	Cáncer de cuello uterino	Orina	18/03/2011	Bacteriuria asintomática	14	Vivo

28	M	58	Carcinoma escamocelular de vejiga	Sangre	31/08/2012	Bacteriemia	37	Muerte
29	H	70	Carcinoma de células escamosas en cuero cabelludo	Sangre	31/08/2012	Choque séptico de origen pulmonar	63	Vivo
30	H	70	Tumor retroperitoneal de tipo sarcoma pleomorfo de alto grado con compromiso o infiltración tumoral en bazo, riñón izquierdo y páncreas distal	Secreción abdominal	10/08/2012	Choque séptico de origen abdominal por peritonitis	34	Muerte
31	H	54	Linfoma no Hodgkin primario de hueso	Secreción	10/10/2012	Infección de tejidos blandos, úlceras por presión en región sacra y talón izquierdo	52	Vivo
32	H	61	Tumor epidermoide córtico-subcortical en región fronto-parietal derecha	Secreción orotraqueal	18/10/2012	Choque séptico por úlcera de presión grado 4 con osteomielitis	16	Muerte
33	H	40	Tumor de células claras en glúteo derecho con invasión de sacro y recto	Orina	29/09/2012	Infección urinaria complicada	6	Vivo
34	H	72	Sarcoma fusocelular pleomorfo de alto grado compatible con liposarcoma	Líquido pleural	29/08/2012	Sepsis de origen pleural	29	Muerte
35	M	57	Carcinoma metastásico en hueso sacro	Orina	20/03/2012	Infección urinaria complicada	42	Muerte
36	H	66	Cáncer de vejiga	Orina	14/06/2012	Sepsis grave por infección urinaria complicada	27	Muerte
37	M	53	Leucemia meiloide aguda	Secreción piel	27/06/2012	Celulitis	28	Muerte
38	M	66	Síndrome mielodisplásico tipo anemia resistente al tratamiento	Orina	03/08/2012	Sepsis grave por infección urinaria complicada	65	Muerte
39	M	61	Tumor epidermoide córtico subcortical frontoparietal derecho	Líquido pleural	14/10/2012	Choque séptico por infección de tejidos blandos	16	Muerte
40	M	66	Carcinosarcoma uterino	Orina	30/10/2012	Infección urinaria complicada	7	Muerte
41	H	71	Carcinoma escamocelular de vejiga	Secreción abdominal	31/10/2012	Choque séptico de origen abdominal	24	Muerte
42	M	53	Adenocarcinoma metastásico de origen primario desconocido	Orina	13/12/2012	Infección urinaria complicada	31	Muerte
43	H	62	Leucemia en estudio	Sangre	24/04/2012	Choque séptico	19	Muerte
44	H	18	Teratoma inmaduro grado III	Sangre	16/11/2012	Bacteriemia	11	Muerte
45	M	74	Carcinoma metastásico de origen primario desconocido	Secreción orotraqueal	31/10/2012	Colonización vía aérea superior	28	Muerte

El promedio de estancia hospitalaria fue de 31,13 días con un rango de 6 a 73 días. Más de la mitad de los pacientes (n=23; 51,1 %) tuvo que usar dispositivo urinario y 28,8 % (n=13), dispositivo vascular central, mientras que 62,2 % (n=28) estuvo hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos.

En 21 casos (46,6 %), los aislamientos se hicieron en orina; en ocho (17,7 %), en sangre, y en tres (6,6 %), en el dispositivo vascular; los aislamientos restantes provenían de secreción orotraqueal, líquido peritoneal, líquido pleural y de secreciones. Diez de los aislamientos (22,2 %) se clasificaron como colonización, siendo la más frecuente la bacteriuria asintomática (seis casos). Se efectuaron 35 diagnósticos de infección que correspondieron a infección urinaria complicada (40% de las infecciones, n=14), bacteriemia (22,9 % de las infecciones, n=8), sepsis abdominal (14,3 % de las infecciones; n=5), infección en piel y tejidos blandos y neumonía hospitalaria (22,9 %; n=8). En tres pacientes de consulta externa se informó de aislamientos en orina interpretados como bacteriuria asintomática; estos pacientes no recibieron tratamiento antimicrobiano y están vivos. Dieciséis pacientes (35,5 %) se encontraban vivos al egreso o al final del seguimiento. De los 29 pacientes que fallecieron, tres no presentaron infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC, siete presentaron infecciones del torrente sanguíneo, nueve presentaron infección de vías urinarias, tres, infección de las vías respiratorias superiores, cuatro, infecciones intraabdominales, y tres, infecciones originadas en la piel y los tejidos blandos.

Los aislamientos sometidos a las técnicas de biología molecular fueron sensibles a la tigeciclina y portadores de la carbapenemasa KPC-3. En el periodo en el que se realizó el estudio de biología molecular se evidenció la presencia de un genotipo circulante en otros hospitales de Bogotá y de tres huellas genómicas únicas (10).

De acuerdo con las características que se observan en la figura 1, el primer brote parece haber ocurrido por un patrón de propagación, lo que favorecería la hipótesis de una transmisión persona a persona, mientras que el segundo corresponde más a un patrón de foco, que sugeriría una transmisión mediada por dispositivos o por alguna particularidad de los servicios de hospitalización.

Se realizó el análisis estadístico y la mayor variación se encontró entre los puntos de la secuencia temporal en el gráfico u de Shewhart en los meses de enero de 2011 y abril de 2012 (figura 2). De acuerdo con el gráfico de promedios móviles, se detectaron puntos fuera de control en los mismos meses (figura 3); asumiendo una distribución de Poisson se calculó un valor esperado de 0,02 casos por mes (DE=0,97). Estos datos sugieren que durante los dos años evaluados se presentaron dos brotes en la institución. De igual manera, se encontró que en 17 de los 36 meses no hubo casos, y que en el gráfico u de Shewhart se reconoció, aparte de los dos puntos por fuera del límite superior de control, un patrón de causa especial entre abril de 2011 y febrero de 2012, sin evidencia de intervención especial en este lapso.

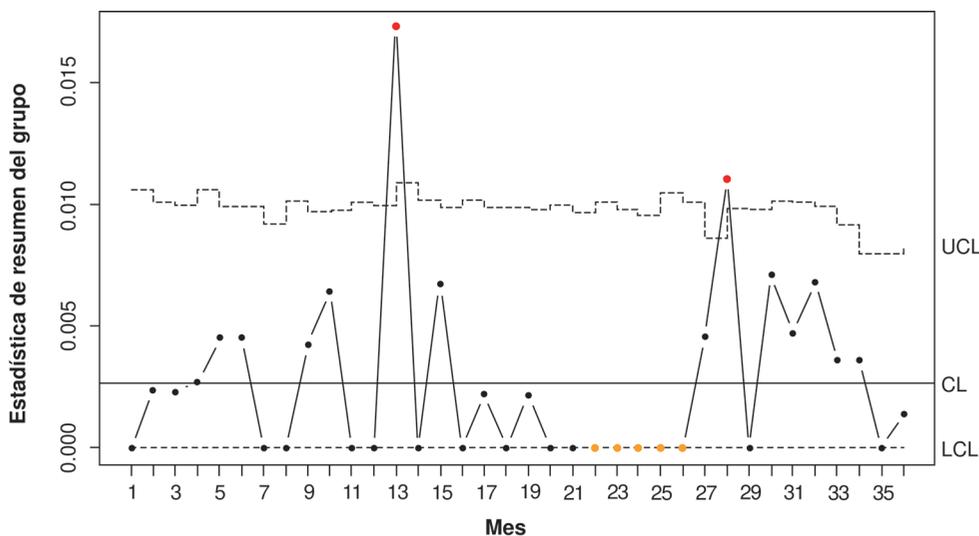


Figura 2. Gráfico u de promedios móviles de los casos de KPC, 2010-2012

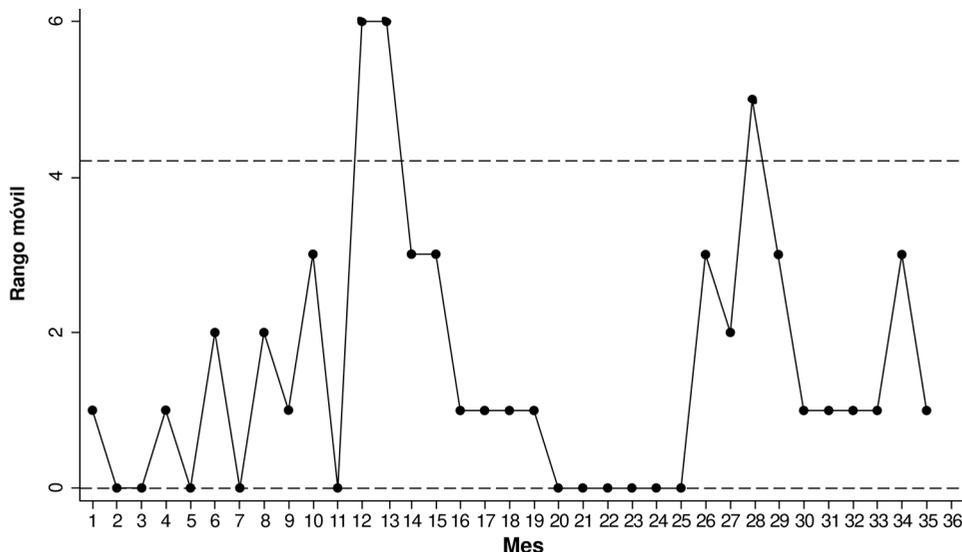


Figura 3. Gráfico de rangos móviles de los casos de KPC, 2010-2012

Discusión

Las bacterias multirresistentes son un motivo importante de preocupación, dado que limitan las estrategias terapéuticas con riesgo para la vida de los pacientes. Este grupo de bacterias comienza su proceso de diseminación en brotes, los que, si no son controlados, pueden asentarse como endemias en las instituciones de salud. Los pacientes con estancia prolongada, uso previo de antimicrobianos, antecedente de trasplante de médula ósea y enfermedad oncológica, como es el caso de los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, suelen presentar estas bacterias, las cuales deben identificarse de manera temprana con el fin de instaurar un tratamiento individualizado y, simultáneamente, establecer las medidas de control que permitan evitar la diseminación del microorganismo (8,12).

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas, especialmente las especies de *K. pneumoniae* portadoras de carbapenemasas de tipo KPC, han tenido una expansión global a la cual Colombia no es ajena, como lo evidencia la descripción de un brote en un hospital de Medellín, el cual se originó en un paciente que había sido atendido en Israel (15). Actualmente se considera que, dada la diseminación de las carbapenemasas KPC-2 y KPC-3, Colombia es endémico para estas enzimas (16) (Saavedra SY, Álvarez CA, Saavedra CH, Cuervo SI, Escobar JA, Ovalle MV, et al. Diseminación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productores de KPC en hospitales de Colombia. Infectio. 2010;14:79. Memorias del VII

Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas). Hasta donde pudimos verificar en la búsqueda de literatura, este es el primer informe en Colombia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC encontrada en brotes en un hospital que atiende exclusivamente a pacientes con cáncer.

En el presente estudio, el mayor número de aislamientos de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC provino de muestras de orina de pacientes con tumores sólidos que debieron usar dispositivo urinario, y casi cuatro de cada cinco pacientes se consideraron infectados, observándose una mortalidad importante como se resume en el cuadro 2. Es de anotar que entre los mayores de 61 años, así como en aquellos que presentaron bacteriemia y choque séptico, la mortalidad llegó hasta 87,5%. La variable infección comparada con la de colonización mostró la mayor diferencia en su asociación con la mortalidad, y si bien parecía haber diferencia en la mortalidad entre las neoplasias hematológicas y las sólidas, dicha diferencia no fue evidente cuando solo se tomaron en cuenta los pacientes infectados.

Se puede apreciar la notable tasa de mortalidad asociada al hecho de ser portador de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC (64,4%), lo que implica un pronóstico sombrío para estos pacientes. De ahí la importancia de identificar tempranamente los brotes para controlar su diseminación, incluida la detección del fenotipo por el laboratorio con base en los puntos de corte actualizados por el *Clinical and Laboratory*

Cuadro 2. Mortalidad de acuerdo con las variables de estudio

Variable	Número (número de muertes)	Mortalidad (%)	Infectados (infectados que murieron)	Mortalidad de los infectados (%)
Global	45 (29)	64,4	35 (26)	74,3
Edad (años)				
0-20	2 (1)	50	1 (1)	100
20-45	3 (1)	33,3	2 (0)	0
46-60	18 (12)	66,7	16 (11)	68,8
61-70	15 (11)	73,3	12 (11)	91,7
>71	7 (4)	57,1	4 (3)	75
Sexo				
Mujeres	21 (14)	66,7	14 (11)	78,6
Hombres	24 (15)	62,5	21 (15)	71,4
Tipo de cáncer				
En órgano, tumor sólido	33 (20)	60,6	23 (17)	73,4
Hematológico	12 (9)	75	12 (9)	75
Tipo de infección				
Bacteriemia			8 (7)	87,5
Infección urinaria			14 (9)	64,3
Vía aérea o pleura			4 (3)	75
Intraabdominal			5 (4)	80
Tejidos blandos			4 (3)	75
Colonización	10 (3)	30		
Choque séptico			7 (6)	85,7

Standards Institute y, como prueba inicial, la prueba de Hodge modificada (13). Además, la notificación temprana y el estudio de los primeros casos de enterobacterias resistentes a carbapenémicos es importante para tomar medidas de prevención relativas al contacto y darle al paciente el tratamiento antibiótico apropiado. Asimismo, se deben evitar obstáculos en la comunicación del laboratorio clínico con los servicios encargados de realizar la prevención de infecciones.

En la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, parte del éxito en el control de los dos brotes identificados radicó en la identificación temprana por el método automatizado, lo que permitió aplicar las medidas multimodales, entre ellas el aislamiento correspondiente, la insistencia en el lavado e higiene de manos de todo el personal de salud y de servicios generales, así como la educación sobre las actividades, para brindar una atención segura a los pacientes y garantizar el manejo adecuado del medio ambiente.

Aunque el CDC recomienda la evaluación de los portadores durante los brotes mediante los cultivos de frotis rectal para disminuir la propagación de KPC, esta estrategia no se aplicó en esta cohorte de pacientes. Tampoco se puso en práctica la recomendación relacionada con la descontaminación del tracto gastrointestinal con gentamicina. Aunque se ha demostrado que la restricción en el uso de carbapenémicos reduce

la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, no es claro el impacto de esta medida sobre las enterobacterias resistentes a carbapenémicos, y dado el grado de complejidad de las infecciones en los pacientes de cáncer, no existe un programa de restricción en el uso de antimicrobianos en la institución. Es posible que la reducción en el uso de dispositivos invasivos pueda disminuir la frecuencia de infecciones por gérmenes resistentes, especialmente en el caso de los catéteres urinarios, sin embargo, en el Instituto Nacional de Cancerología, debido al estado avanzado de la enfermedad en los pacientes, particularmente en aquellos afectados por cánceres con tumores sólidos, el uso de catéteres urinarios es muy común, por lo que este factor de riesgo, modificable en ocasiones, difícilmente puede variarse en nuestro caso.

Algunos factores de riesgo que se han relacionado con la mortalidad por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos son la respiración mecánica asistida, el cáncer y la muestra anatómica de la cual se aísla el germen (con una mortalidad de hasta 50 % cuando se aísla de sangre), y, por otro lado, el tipo de tratamiento antimicrobiano que recibe el paciente, sin que la respuesta al tratamiento se relacione con la sensibilidad *in vitro*, pues se logra mejor respuesta clínica cuando se controla de manera efectiva la fuente del proceso infeccioso y, en todo caso, se retira el dispositivo médico infectado (17).

Para nuestro caso particular, la mortalidad asociada a bacteriemia fue superior a lo reportado en otros estudios, lo cual se explica en gran parte por la frecuencia de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril. En esta serie de casos se presentaron cuatro bacteriemias en los pacientes hematológicos, con una mortalidad de 100 %; sin embargo, en pacientes con neoplasia sólida se reportaron tres muertes en cuatro pacientes, lo que sugiere que este no es el único factor relacionado. Es indispensable realizar un estudio de casos y controles que permita explorar los factores de riesgo para la aparición de este tipo de bacterias en una población de muy alto riesgo, como la constituida por los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, con el fin de establecer prácticas de detección y tratamiento precoces.

Dado que el país se considera endémico para carbapenemasas de tipo KPC-3, se realizó un estudio de biología molecular para identificar el gen *bla_{kpc}*, en el cual efectivamente se confirmó la presencia de KPC-3 en las muestras remitidas, tal como se ha reportado en otros estudios realizados en el país (Saavedra SY, Álvarez CA, Saavedra CH, Cuervo SI, Escobar JA, Ovalle MV, *et al.* Diseminación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productores de KPC en hospitales de Colombia. *Infectio*. 2010;14:79. Memorias del VII Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas).

En el 2008 se identificaron por primera vez aislamientos de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC en el Instituto Nacional de Cancerología, y aparecieron casos esporádicos. Sin embargo, cuando revisamos la serie bajo estudio, observamos que no se encontraron aislamientos solo en 17 de los 36 meses evaluados. Los gráficos de control de calidad son una herramienta útil en el control de infecciones, dado que permiten hacer un seguimiento de las tasas mensuales y, de esta manera, evaluar tendencias e identificar situaciones atípicas como los brotes. Cuando aumenta la frecuencia del aislamiento de cepas, pero se continúa dentro del número de casos esperado, esta herramienta permite identificar el momento en que se presenta un brote con mayor precisión que la simple observación (18,19). Para poder determinar si durante el periodo del estudio se habían presentado en el Instituto varios brotes o uno solo, se aplicaron los gráficos de control de calidad y se encontró que solo en dos momentos se cruzó el límite superior de control establecido,

lo que confirmó que se habían presentado dos brotes en la institución, y que se podía esperar un número de aislamientos clínicos de hasta cuatro por mes sin que necesariamente se estuviera en presencia de un brote. Esto indica que existiría una endemia del germen en la institución, situación que concuerda con la del resto de hospitales previamente reportados en el país (16) (Saavedra SY, Álvarez CA, Saavedra CH, Cuervo SI, Escobar JA, Ovalle MV, *et al.* Diseminación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productores de KPC en hospitales de Colombia. *Infectio*. 2010;14:79. Memorias del VII Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas).

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas son una amenaza por la dificultad de su detección y tratamiento. En el Instituto Nacional de Cancerología se presentaron dos brotes durante el periodo del estudio, con retorno a los valores de aislamiento esperados de acuerdo a las gráficas de control, y se limitó la transmisión cruzada de bacterias multirresistentes o su difusión utilizando estrategias de control convencionales; de todas maneras, los aislamientos de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC son cada vez más frecuentes en los servicios de salud alrededor del mundo y han alcanzado el nivel de endemia en nuestra institución. La presencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC está asociada a una alta mortalidad, especialmente en los casos de bacteriemia y en pacientes mayores de 61 años de edad.

La naturaleza del estudio no permitió dilucidar los factores de riesgo para tener la cepa y el consecuente aumento de la mortalidad. Es indispensable fortalecer las herramientas de detección fenotípica y de herramientas estadísticas tales como los gráficos de control para determinar la presencia de situaciones anormales como los brotes.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Cancerología, en especial a Luz Marina Martínez, Leidy Paola Jiménez Cetina y Elizabeth Rodríguez, y al Comité de Vigilancia de las IIH, por facilitar los datos de los pacientes y los aislamientos; al Grupo de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, a Aura Lucía Leal y a Sandra Yamile Saavedra, y al GREBO, por el apoyo brindado para la identificación molecular de algunas de las KPC que se presentaron en los dos brotes estudiados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con el presente manuscrito.

Financiación

Este estudio no contó con financiación para su realización.

Referencias

1. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, *et al.* Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol.* 2011;49: 3986-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01242-11>
2. Carbonne A, Thiolet JM, Fournier S, Fortineau N, Kassis-Chikhani N, Boytchev I, *et al.* Control of a multi-hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* type 2 in France, September to October 2009. *Euro Surveill.* 2010;15:4-9.
3. 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. <http://dx.doi.org/10.1086/649865>
4. Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, *et al.* Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. *Euro Surveill.* 2011;16:1-6.
5. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:228-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4)
6. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440-58. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
7. Endimiani A, Hujer AM, Pérez F, Bethel CR, Hujer KM, Kroeger J, *et al.* Characterization of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates detected in different institutions in the Eastern USA. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:427-37. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn547>
8. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:1099-106. <http://dx.doi.org/10.1086/592412>
9. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, *et al.* Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase blaKPC-2 gene. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1349-56. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1609.091389>
10. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: When might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1135-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x>
11. 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;52:1028-33. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01020-07>
12. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011;53:60-7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir202>
13. Centers for Disease Control and Prevention. 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.
14. Centers for Disease Control and Prevention. 2012 CRE Toolkit - Guidance for control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). Atlanta: CDC; 2012.
15. López JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, *et al.* Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:52-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03209.x>
16. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)
17. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O'Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67:180-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.001>
18. Gomes IC, Mingoti SA, Oliveira CD. A novel experience in the use of control charts for the detection of nosocomial infection outbreaks. *Clinics.* 2011;66:1681-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011001000004>
19. de Albuquerque SE, Cavalcante RD, Ponce D, Fortaleza CM. Epidemiology of healthcare-associated infections among patients from a hemodialysis unit in southeastern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.10.001>