

## RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DE RELEVANCIA CLÍNICA EN UN HOSPITAL DE CORRIENTES

MICAELA A. GRITTI<sup>1, 2</sup>, MARÍLIA MELO FAVALESSO<sup>2</sup>, LEYLA G. GÓMEZ CAPARÁ<sup>1</sup>,  
MARÍA ELISA PEICHOTO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín, Corrientes, <sup>2</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto Nacional de Medicina Tropical (INMeT) - ANLIS Dr. Carlos G Malbrán, Puerto Iguazú, Misiones, Argentina

**Resumen** Las bacterias productoras de carbapenemasas están involucradas en infecciones y colonizaciones y se asocian a elevada morbimortalidad. Su identificación facilita el diseño y la implementación de intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de infecciones y óbitos. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de microorganismos productores de carbapenemasas en el principal hospital público de la ciudad de Corrientes, Argentina, y determinar sus perfiles de susceptibilidad a antibióticos comúnmente usados en la práctica clínica. Fueron incluidos 674 muestras clínicas provenientes del mismo número de adultos de las diferentes unidades de internación del Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín durante el período septiembre-diciembre 2018. La identificación de las bacterias se realizó mediante pruebas bioquímicas manuales y la susceptibilidad a los antimicrobianos se evaluó según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Fueron identificadas 115 bacterias productoras de carbapenemasas de tipo KPC (90, 78%), OXA-ACI (24, 21%) y OXA-163 (~1%). De los 56 (49%) microorganismos involucrados en infecciones, la mayoría de las del tipo KPC (n=32; 57%) mostró sensibilidad solo a amikacina (27/32; 84%), mientras que la mayoría de las del tipo OXA-ACI (n=24; 43%) solo frente a minociclina (17/24; 71%) y colistina (19/24; 79%). En todas las unidades de hospitalización investigadas se comprobó la presencia de microorganismos productores de carbapenemasas y alta frecuencia de resistencia a antimicrobianos de uso habitual en la práctica clínica. Esta información es relevante para adecuar los esquemas terapéuticos y las medidas higiénico-sanitarias a la realidad local.

**Palabras clave:** beta lactamasas, carbapenemasa, Enterobacteriaceae resistente a carbapenémicos, pruebas de sensibilidad microbiana, farmacorresistencia, seguimiento epidemiológico

**Abstract** *Resistance to antibiotics of clinical relevance in a hospital of Corrientes city.* Carbapenemase-producing bacteria are involved in infections and colonizations and associated with high morbidity and mortality. Their identification facilitates the design and implementation of interventions aimed at reducing the risk of infections and deaths. The objective of this study was to determine the prevalence of carbapenemase-producing microorganisms in the main public hospital in the city of Corrientes, Argentina, and to determine their susceptibility to antibiotics commonly used in clinical practice. We analyzed 674 clinical samples from the same number of adults admitted to different inpatient units of the Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín during the period September-December 2018. The bacterial identification was carried out through manual biochemical tests and the susceptibility to antimicrobials was evaluated according to the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute. We identified 115 carbapenemase-producing bacteria of the following types: KPC (90, 78%), OXA-ACI (24, 21%) and OXA-163 (~1%). Among the microorganisms involved in infections (n = 56; 49%), most of those of the KPC type (n = 32; 57%) showed sensitivity only against amikacin (27/32; 84%), while most of those of the OXA-ACI type (n = 24; 43%) showed significant sensitivity only against minocycline (17/24; 71%) and colistin (n = 19/24; 79%). This study demonstrated the presence of carbapenemase-producing microorganisms in all the investigated hospital units and a high frequency of resistance to antimicrobials commonly used in clinical practice. This information is relevant to adapt the therapeutic schemes and hygienic-sanitary measures to the local reality.

**Key words:** beta lactamases, carbapenemase, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, microbial sensitivity tests, drug resistance, epidemiological monitoring

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El aumento de resistencia antibiótica es un grave problema de salud mundial; por su causa, aun las heridas e infecciones menores pueden resultar mortales.
- El tiempo de demora para el surgimiento de nuevos antibióticos es superior al que las bacterias necesitan para desarrollar nuevos mecanismos de resistencia. Esto pone en peligro el tratamiento efectivo de las enfermedades infecciosas.

### Contribución del artículo al conocimiento

- Determinamos la prevalencia de microorganismos productores de carbapenemasas y sus perfiles de resistencias en muestras clínicas de pacientes adultos internados en un hospital público de referencia del nordeste de Argentina.
- Este estudio contribuye con datos epidemiológicos a nivel regional y nacional, que pueden servir para adecuar las medidas higiénico-sanitarias.

El surgimiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, consecuencia de la adquisición de enzimas carbapenemasas, es un alarmante problema para la salud pública mundial. Se asocia a altos niveles de resistencia a otras familias de antimicrobianos, alto potencial de diseminación y altas tasas de mortalidad<sup>1</sup>. Esta última puede variar de 24 a 70% según la población en estudio<sup>2</sup>.

Los  $\beta$ -lactámicos son los antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias. Sin embargo, la actividad de estos compuestos está comprometida por la creciente proliferación y diversificación de  $\beta$ -lactamasas, enzimas bacterianas con capacidad de hidrolizar y conferir resistencia a los  $\beta$ -lactámicos. Además, los genes codificadores de  $\beta$ -lactamasas son transportados en plásmidos en los que suelen coexistir con genes de resistencia a aminoglucósidos, sulfonamidas y tetraciclinas, a lo que se suma que las cepas suelen presentar también resistencia a quinolonas<sup>3</sup>.

Según Ambler<sup>4</sup>, las carbapenemasas se agrupan en tres clases moleculares: las de clase A (KPC, GES-5, IMI, NMC, Sme-1b, KPC-2) y clase D (OXA-48, OXA-163, OXA-517, OXA-405, OXA-ACI, entre otras) son serin- $\beta$ -lactamasas, mientras que las de clase B (NDM, IMP, VIM, SPM, SIM, GIM, AIM, DIM y KHM) son metalo- $\beta$ -lactamasas (MBLs)<sup>5</sup>. Las más importantes clínicamente son las KPC, que hidrolizan eficientemente todos los  $\beta$ -lactámicos y son inhibidas por ácido fenilborónico, y las MBLs que, a pesar de no hidrolizar los monobactámicos (aztreonam), son inhibidas por quelantes del zinc como el ácido etilendiaminotetraacético<sup>2</sup>.

En Argentina, la primera detección de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC (Kp-KPC) se llevó a cabo en Buenos Aires hacia fines de 2006<sup>6</sup> y

con el paso del tiempo se fue detectando en centros asistenciales de diversas localidades del país. En los últimos años, se han identificado nuevas cepas de Kp-KPC, que corresponden a clones hipervirulentos con altos niveles de resistencia a los medicamentos<sup>7</sup>. Del mismo modo, otros tipos de carbapenemasas fueron descritas a partir de microorganismos aislados de diversas muestras clínicas en el país<sup>8,9</sup>.

La sospecha y detección temprana de microorganismos productores de carbapenemasas en general son de suma importancia para la implementación de medidas de prevención y control de infecciones<sup>10</sup>. Si bien Argentina es uno de los países latinoamericanos que cuenta con el mayor número de publicaciones sobre la emergencia de carbapenemasas en bacterias Gram negativas<sup>11</sup>, se requiere conocer la epidemiología de las carbapenemasas en los hospitales de todo el territorio para realizar un análisis representativo del país. Recientemente, se evaluó por primera vez la incidencia de bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas en infecciones y colonizaciones de adultos que concurren durante agosto de 2018 al Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín de la ciudad de Corrientes (capital de la provincia de Corrientes, en la región nordeste del país)<sup>12</sup>. En ese estudio se encontró un elevado porcentaje de enterobacterias productoras de carbapenemasas en las muestras analizadas, pero no se analizaron los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos. Es importante avanzar en la comprensión de la epidemiología local de estos microorganismos resistentes, enfatizando que la región nordeste es la más pobre del país<sup>13</sup> y carece en datos epidemiológicos sobre el tema. Por ese motivo, aquí se presenta una ampliación del estudio previo, que consiste en la evaluación de la producción de carbapenemasas en aislados de bacterias Gram negativas de muestras de pacientes internados en dicho hospital durante un periodo de tiempo más amplio, y se muestra el perfil de resistencia/sensibilidad a antibióticos de los microorganismos en estudio.

## Materiales y métodos

Fueron analizadas todas las muestras clínicas (una por paciente) enviadas para vigilancia activa y/o diagnóstico microbiológico al Laboratorio de Bacteriología del hospital durante el período septiembre-diciembre 2018. Las 674 muestras incluidas provenían de las diferentes unidades de internación de adultos. En pacientes con internaciones prolongadas, se realizaron cultivos de vigilancia cada 10 días, pero solo se incluyó en este estudio un cultivo de vigilancia por paciente con el fin de evitar sobreestimar los aislamientos portadores de carbapenemasas.

La identificación de las bacterias se realizó mediante pruebas bioquímicas manuales. La búsqueda fenotípica de carbapenemasas se realizó según los algoritmos para la detección de carbapenemasas en enterobacterias (2017) y para la vigilancia de MBL KPC en *Acinetobacter* spp. (2017) recomendados por INEI-ANLIS Dr. Carlos Malbrán, Buenos

Aires ([www.antimicrobianos.com.ar](http://www.antimicrobianos.com.ar)). La evaluación de los perfiles de sensibilidad/resistencia a antimicrobianos se llevó a cabo mediante el método de difusión en agar con discos, de acuerdo con las recomendaciones generales del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)<sup>14</sup>. Específicamente en el caso de colistina se utilizó el Protocolo Predifusión Tabletas COL Rosco versión 2, agosto 2017 ([www.antimicrobianos.com.ar](http://www.antimicrobianos.com.ar)), y la concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a meropenem se determinó con las Tiras Thermo Scientific™ Oxoid™ M.I.C.Evaluator (M.I.C.E™), conforme a las exigencias de las normas internacionales (CLSI)<sup>14</sup>. Se usó una base de datos anonimizada para el análisis. Las frecuencias de las categorías de las variables fueron comparadas y clasificadas mediante la prueba de chi-cuadrado y post-hoc de los residuos ajustados ( $\alpha = 0.05$ ), utilizando el lenguaje R.

**Resultados**

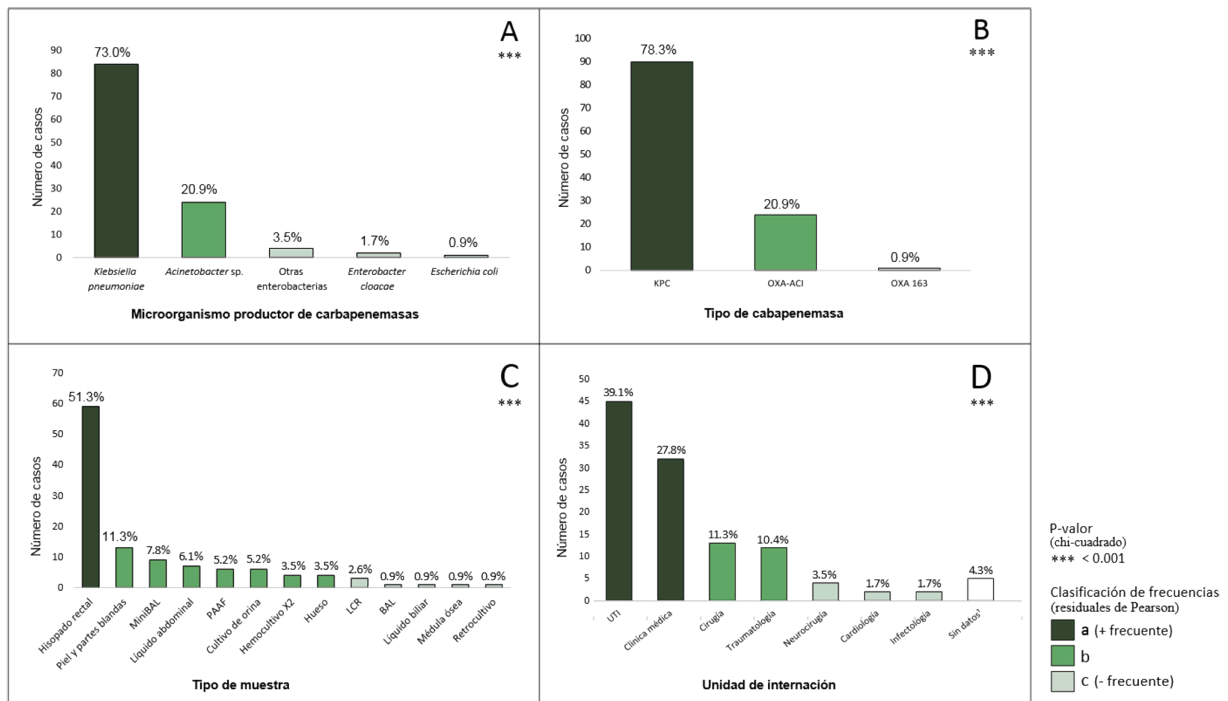
Entre las 674 muestras analizadas, fueron identificadas 115 (17%) bacterias productoras de carbapenemasas. La Figura 1 muestra la distribución de estos aislamientos según el tipo de microorganismo, tipo de carbapenemasa producido, tipo de muestra y servicio de procedencia. Se destaca que en una muestra de minilavado broncoalveolar

(miniBAL) fueron identificados *K. pneumoniae* y *Acinetobacter* sp. simultáneamente.

Los aislamientos productores de carbapenemasas estuvieron igualmente distribuidos entre colonización e infección (Fig. 2A). En la Figura 2B-D se muestran las características de los aislados en muestras correspondientes a infecciones, las cuales fueron principalmente causadas por las bacterias Kp-KPC y *Acinetobacter* sp. productoras de carbapenemasas del tipo OXA-ACI (Fig. 2B). Estos microorganismos fueron aislados principalmente de piel/partes blandas y MiniBAL (Fig. 2C) y en general de muestras derivadas de Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y Clínica Médica (CM) (Fig. 2D).

En relación con los aislados correspondientes a colonización, todos provinieron de muestras de hisopado rectal (n= 59; 100%) y también fueron principalmente derivados de Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y Clínica Médica (CM) (UTI: n = 28; 47%; CM: n = 18; 31%; p<0.001). Con excepción de un único aislamiento de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas del tipo OXA-163, todas los demás provenientes de colonización correspondieron a las del tipo KPC (n = 58; 98%).

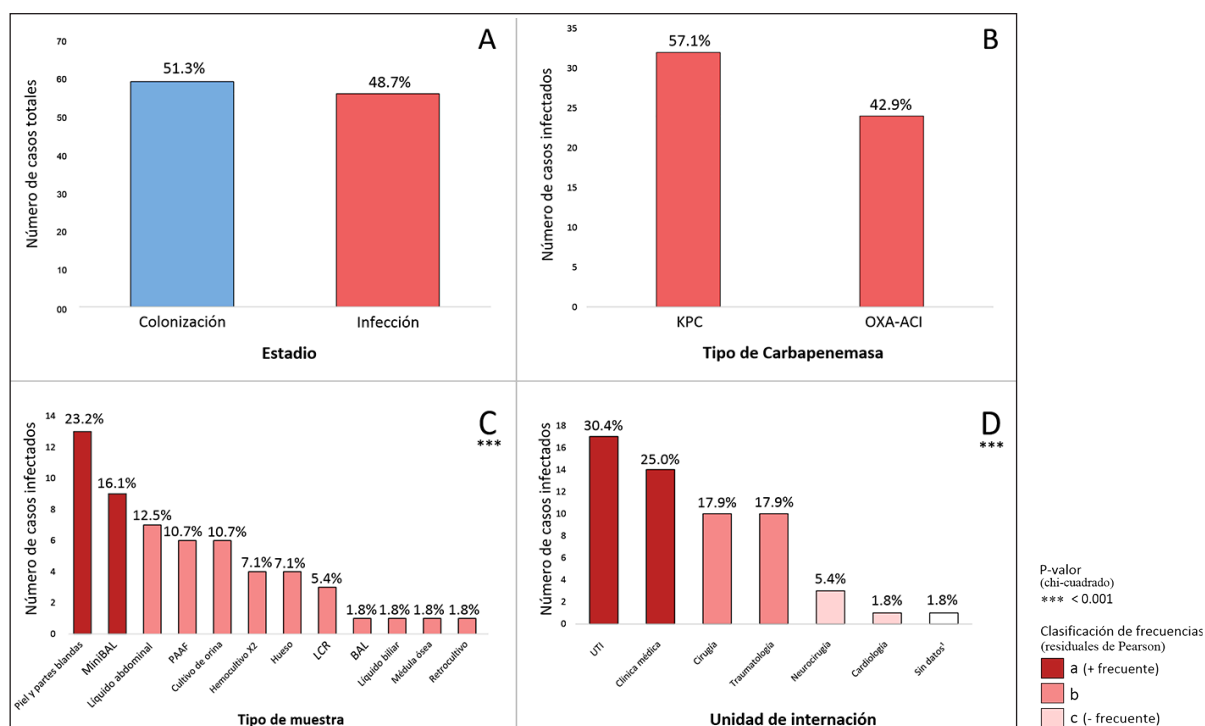
Fig. 1.– Bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas aisladas en muestras clínicas (n= 115) de pacientes adultos internados en el Hospital Escuela de la ciudad de Corrientes (septiembre-diciembre 2018). Distribución según: A) tipo de microorganismo; B) tipo de carbapenemasa producido; C) tipo de muestra; D) unidad de internación del que derivaron las muestras. Encima de cada columna se indica la frecuencia de cada categoría. La tonalidad del color de las columnas se intensifica con el aumento significativo de la frecuencia. \*\*\*p < 0.001 = Las frecuencias de las categorías difieren entre sí.



MiniBAL: aspirado broncoalveolar. PAAF: punción aspiración con aguja fina; LCR: líquido cefalorraquídeo; BAL: líquido broncoalveolar; UTI: unidad de terapia intensiva

<sup>1</sup>No se consideró en el análisis estadístico

Fig. 2.– Bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas aisladas en muestras clínicas (n = 115) de pacientes adultos internados en el Hospital Escuela de la ciudad de Corrientes (septiembre-diciembre 2018). A) Distribución de los aislamientos productores de carbapenemasas (n = 115) en muestras clínicas de infección y colonización; B), C) y D) Distribución de los aislamientos en muestras clínicas de infección (n = 56) según el tipo de carbapenemasa producido, el tipo de muestra y la unidad de internación del que derivaron las muestras, respectivamente. Encima de cada columna se indica la frecuencia de cada categoría. La tonalidad del color de las columnas se intensifica con el aumento significativo de la frecuencia. \*\*\*p<0.001 = Las frecuencias de las categorías difieren entre sí.



MiniBAL: aspirado broncoalveolar; PAAF: punción aspiración con aguja fina; LCR: líquido cefalorraquídeo; BAL: líquido broncoalveolar; UTI: unidad de terapia intensiva

<sup>1</sup>No se consideró en el análisis estadístico

Debido a que no existe ninguna recomendación para descolonizar pacientes con bacterias Gram negativas multidrogo-resistentes, en este trabajo solo se realizó antibiograma a los aislamientos de muestras clínicas de infección. En la Tabla 1 se muestra el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas de los tipos KPC y OXA-ACI aisladas en tales muestras.

## Discusión

En un estudio previo llevado a cabo en el mismo hospital<sup>12</sup>, se encontró una mayor frecuencia (30%) de microorganismos productores de carbapenemasas que el observado aquí. Tal como lo informado por Echavarría y col.<sup>15</sup>, esta diferencia podría ser atribuida a las medidas de control que empezaron a implementarse desde el informe inmediato de la presencia de tales microorganismos. Sin embargo, también es importante remarcar

que en el presente trabajo se consideró un período de análisis mayor (4 meses vs. 1 mes del estudio previo). A pesar de la diferencia puesta de manifiesto entre ambos trabajos<sup>12</sup>, este estudio constató un predominio (> 70%) de aislados productores de carbapenemasas del tipo KPC, y *Klebsiella pneumoniae* fue la especie más frecuente portadora de esta enzima, lo cual concuerda con datos informados en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires<sup>16</sup>. Estos hallazgos son coincidentes con los de investigaciones realizadas en países vecinos, en los que *K. pneumoniae* es una de las enterobacterias más frecuentemente aislada en infecciones nosocomiales y se asocia con mayor prevalencia de producción de carbapenemasas tipo KPC<sup>17-19</sup>.

Son limitados los estudios que evalúan microorganismos productores de carbapenemasas en la región Noreste de Argentina<sup>8, 12, 20, 21</sup>, por lo que resulta fundamental aportar datos epidemiológicos relacionados con infecciones/colonizaciones causadas por tales microorganismos en la región. En el presente trabajo, estos microorganismos

TABLA 1.— Perfil de susceptibilidad de bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas de los tipos KPC y OXA-ACI, aisladas en muestras clínicas de infección (n = 56) en el Hospital Escuela de la ciudad de Corrientes (septiembre-diciembre 2018).

Aislamiento de tipo	Antibiótico/microorganismo	n	%	p
OXA-ACI	Meropenem			
	R	24	100 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	0	0 <sup>b</sup>	
	Amikacina			
	R	21	87.5 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	3	12.5 <sup>b</sup>	
	Minociclina			
	R	7	29 <sup>b</sup>	0.041*
	S	17	71 <sup>a</sup>	
	Gentamicina			
	R	20	83 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	0	0 <sup>b</sup>	
	Sin datos <sup>1</sup>	4	17	
	Ciprofloxacina			
	R	24	100 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	0	0 <sup>b</sup>	
	Trimetoprima + sulfametoxazol			
	R	24	100 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	0	0 <sup>b</sup>	
	Colistina			
R	5	21 <sup>b</sup>	0.004*	
S	19	79 <sup>a</sup>		
Tigeciclina				
R	9	37.5	0.221	
S	15	62.5		
Microorganismo				
<i>Acinetobacter</i> sp.	24	100	-	
KPC	Meropenem			
	R	32	100 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	0	0 <sup>b</sup>	
	Ceftazidima/avibactam			
	R	0	0	0.1134
	S	4	12.5	
	Sin datos <sup>1,2</sup>	28	87.5	
	Amikacina			
	R	5	16 <sup>b</sup>	< 0.001*
	S	27	84 <sup>a</sup>	
	Minociclina			
	R	31	97 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	1	3 <sup>b</sup>	
	Gentamicina			
	R	24	75 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	2	6 <sup>b</sup>	
	Sin datos <sup>1,3</sup>	6	19	
	Ciprofloxacina			
	R	31	97 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	1	3 <sup>b</sup>	
	Nitrofurantoina			
	R	1	3	0.1025
	S	5	16	
	Sin datos <sup>1,4</sup>	26	81	
	Trimetoprima + sulfametoxazol			
	R	30	94 <sup>a</sup>	< 0.001*
	S	2	6 <sup>b</sup>	
Colistina				
R	18	56	0.48	
S	14	44		
Tigeciclina				
R	30	94 <sup>a</sup>	< 0.001*	
S	2	6 <sup>b</sup>		
Microorganismo				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	91 <sup>a</sup>	< 0.001*	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6 <sup>b</sup>		
<i>Escherichia coli</i>	1	3 <sup>b</sup>		

R: resistente; S: sensible

\*Significativo para las diferencias por la prueba chi-cuadrado. Las letras en superíndice "a" y "b" se refieren a la clasificación de frecuencias más alta y baja (respectivamente) de acuerdo con los residuales de Pearson ( $\pm 1.96$ ). <sup>1</sup>No se consideró en el análisis estadístico. <sup>2</sup>No se probó por falta de disponibilidad del disco. <sup>3</sup>No se probó con aislados de muestras de MiniBAL y BAL ya que este antibiótico no tiene acción en infecciones respiratorias. <sup>4</sup>Con excepción de los aislados de urocultivo, todos los demás no fueron probados porque este antibiótico solo está indicado para infecciones urinarias no complicadas.

resistentes fueron aislados principalmente a partir de muestras derivadas de UTI y CM, lo cual probablemente está relacionado con sus protocolos de actuación, que incluye el tratamiento empírico de todos los pacientes que ingresan a ambas unidades con carbapenemes y piperacilina/tazobactam hasta recibir el resultado del cultivo con el antibiograma. Consecuentemente, el uso a largo plazo de estos antibióticos induce la producción de carbapenemasas. Además, nuestro resultado coincide con el de estudios llevados a cabo en otros hospitales del norte de Argentina<sup>22, 23</sup> donde también deben tener instaurado estos protocolos de actuación en ambas unidades de internación.

En cuanto a los tipos de muestras, no encontramos coincidencia con un estudio realizado en Salta por Ramos y col.<sup>22</sup>, quienes encontraron 52% de prevalencia de enterobacterias portadoras de carbapenemasas tipo KPC en muestras de urocultivo, aunque vale resaltar que el hospital en cuestión es de diferente nivel de complejidad al considerado aquí, por lo que su cobertura asistencial y área de influencia es diferente.

Cabe aclarar que, si bien algunos autores no consideran a OXA-163 como verdadera carbapenemasa<sup>9</sup>, en este trabajo se decidió incluirla en función de un estudio reciente llevado a cabo con distintas variantes locales de OXA<sup>24</sup>. Sin embargo, aquí solo se identificó OXA-163 en un único aislamiento de *K. pneumoniae* proveniente de colonización. Se enfatiza que la detección de colonización por microorganismos productores de carbapenemasas es tan importante como la de infección para adoptar medidas preventivas con el fin de evitar su transmisión y diseminación en el ambiente hospitalario. En un estudio previo llevado a cabo en un Hospital Universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se encontró una tasa de prevalencia de colonización por *K. pneumoniae* productora de KPC de hasta 25%<sup>15</sup>, la cual es prácticamente la mitad de la observada aquí. Esta diferencia podría simplemente atribuirse a los diferentes abordajes metodológicos utilizados en ambos estudios.

Frente a un cuadro de sepsis o *shock* séptico, inmunodepresión e infecciones graves con alto contenido bacteriano, no controlable por cirugía, el tratamiento de elección constaría de un  $\beta$ -lactámico o un  $\beta$ -lactámico más un inhibidor de la enzima (meropenem, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam) en combinación con amikacina o colistina. Sin embargo, el número creciente de aislados productores de carbapenemasas ha reducido la cantidad de antimicrobianos disponibles. Por ello se ha vuelto al uso de antiguos antibióticos como las polimixinas y fosfomicina, o bien a la utilización de nuevos antibióticos y combinación de ellos como ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam e imipenem/relebactam<sup>25</sup>.

En este trabajo se comprobó que, a diferencia de los del tipo KPC, la mayor parte de los aislamientos de *Acine-*

*tobacter* sp. productores de OXA-ACI fueron sensibles a minociclina, colistina y tigeciclina (aunque en este último caso sin significancia estadística; Tabla 1), por lo que estos antibióticos podrían constituir una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos. Esta información es relevante ya que existen limitados estudios clínicos en la región sobre infecciones causadas por microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas<sup>26</sup>.

Así como los aislamientos del tipo KPC mostraron aquí buena sensibilidad a amikacina (Tabla 1), Hirsch y Tam<sup>27</sup> también lo demostraron al evaluar muestras de pacientes con heridas, neumonías y bacteriemias donde utilizaron aminoglucósidos (solos o en combinación) con una tasa de éxito del 75%. Asimismo, Nastro y col.<sup>16</sup> informaron, en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires, un porcentaje de sensibilidad a amikacina (84%) similar al de este estudio; sin embargo, ellos encontraron una sensibilidad a colistina superior (65%) a la determinada en este trabajo. Esto indicaría un aumento de resistencia a colistina, lo cual podría estar relacionado a la presión de selección ejercida por el uso de estos antibióticos en el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos multirresistentes. Dadas las limitadas opciones, amikacina parece prometedor para el tratamiento de infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas del tipo KPC. Sin embargo, como única opción terapéutica, su uso está limitado porque solo puede ser administrado por vía parenteral y por el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad inducida por los aminoglucósidos<sup>28</sup>.

Avibactam es un inhibidor de las enzimas  $\beta$ -lactamasas que no pertenece a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Es el primero en la clase de diazabiciclooctanos, con potencial para tratar infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE y carbapenemasas (que no sean productoras de MBLs). La combinación de ceftazidima/avibactam mejora la actividad *in vitro* de ceftazidima contra algunas enterobacterias (incluidos los productores de BLEE)<sup>26</sup>. A pesar de que en este trabajo no se pudo disponer de suficiente cantidad de discos correspondientes a esta asociación, los pocos aislamientos productores de KPC que se pudieron probar mostraron sensibilidad frente a ceftazidima/avibactam (Tabla 1).

Los carbapenemes son los agentes más seguros para la terapia antimicrobiana, pero la variedad de  $\beta$ -lactamasas que confieren resistencia a los carbapenémicos está aumentando y el uso indiscriminado de cualquier clase de antibiótico es probable que sea seguido por la selección de patógenos resistentes a ese agente. Debido a ello, los agentes disponibles deben ser usados con prudencia. Ante situaciones de brote, deben ser implementadas medidas de control de infecciones para evitar una mayor propagación de patógenos con estos mecanismos de resistencia<sup>29</sup>.



El régimen antimicrobiano ideal para el tratamiento de infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas aún no se ha determinado. Sin embargo, los pacientes con infecciones graves causadas por estos microorganismos se pueden beneficiar de la utilización de combinaciones específicas de antibióticos<sup>25</sup>. Las opciones terapéuticas incluyen el uso combinado de carbapenémicos (en particular el meropenem, aun en presencia de carbapenemasas) y otros agentes como tigeciclina, colistina, doxiciclina, rifampicina, fosfomicina, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, con mayor o menor éxito. Se ha propuesto incluso la combinación de dos carbapenémicos, ertapenem y doripenem, intentando que el primero actúe de inhibidor suicida en el caso de la presencia de la carbapenemasa KPC, enzima con gran afinidad por este fármaco. También ofrecen una prometedora actividad frente a algunas carbapenemasas las combinaciones de ceftazidima o ceftarolina con avibactam (tal como se ha mencionado previamente y observado de modo preliminar en este trabajo), y el sulfactam solo o combinado con meropenem<sup>3</sup>.

Existe consenso reciente en que el beneficio terapéutico de la inclusión del carbapenem se limita a los microorganismos que poseen moderados niveles de resistencia a carbapenem, o sea, exhiben una CIM  $\leq 8$  ug/ml<sup>30</sup>. Del total de bacterias productoras de carbapenemasas involucrados en infecciones en este trabajo, solo 9 (8 *K. pneumoniae* y 1 *Enterobacter cloacae*) productores de KPC (16%) presentaron tal valor de CIM frente a meropenem, por lo que se puede inferir que el uso combinado de meropenem con otro(s) antibiótico(s) sería apto solo para combatir tales microorganismos.

A pesar de que los comités CLSI y EUCAST no consideran necesaria la determinación del mecanismo de resistencia, y menos aún la interpretación del antibiograma, son varias las voces críticas que consideran imprescindible esta detección y alertan sobre la conveniencia de interpretar el antibiograma mientras no se disponga de más datos sobre la eficacia clínica del tratamiento con  $\beta$ -lactámicos en pacientes infectados con enterobacterias portadoras de BLEE, AmpC o carbapenemasas<sup>3</sup>. Existe actualmente una preocupación creciente por la diseminación intercontinental no solo de KPC sino también de nuevas carbapenemasas, y de la pan-resistencia que a éstas acompañan, ya que en muchos casos el paciente se queda sin opción de tratamiento.

En este trabajo se logró caracterizar fenotípicamente los aislamientos productores de carbapenemasas en infecciones y colonizaciones de adultos que concurrieron al principal hospital público de la ciudad de Corrientes (y uno de los más importantes de la región noreste de Argentina) durante el periodo en estudio, y en especial se puso en evidencia, por primera vez, sus perfiles de resistencia. A pesar de que no se pudo realizar la tipificación genotípica de las carbapenemasas, destacamos

la contribución con datos epidemiológicos del hospital en particular, y de modo más general, de la región y del país.

En las infecciones causadas por bacterias resistentes, los pacientes afectados suelen necesitar tratamientos más largos y tóxicos, por lo que deben permanecer más tiempo en el hospital. Para evitar que las bacterias resistentes se propaguen a otros pacientes, a cuidadores o al personal médico, idealmente, siempre se debe colocar a los pacientes infectados en habitaciones de aislamiento. Esto suele repercutir en la situación social y económica del paciente. Para evitar la propagación de bacterias resistentes en los hospitales, es necesario contar con protocolos estrictos de higiene y capacitaciones para la concientización sobre la resistencia a antibióticos. Este trabajo puede servir de base para optar por una política de vigilancia epidemiológica del consumo general de antibióticos de gran valor biológico y económico, así como también para adecuar los esquemas terapéuticos y las medidas higiénico-sanitarias a la realidad local, lo que ciertamente contribuirá a frenar el aumento alarmante de la frecuencia de microorganismos resistentes a diversos fármacos en la comunidad en general.

**Agradecimientos:** Este trabajo fue efectuado durante una pasantía realizada por Micaela Andrea Gritti en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín de la ciudad de Corrientes, bajo la dirección de Leyla Guadalupe Gómez Capará. Dicha pasantía fue autorizada, en el marco de un convenio conjunto, por la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (FACENA) de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), y avalada por el Departamento de Docencia del mencionado hospital.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. 2012 CRE Toolkit - Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). En: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>; consultado julio 2020.
- Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707.
- Rivera A, Larrosa N, Mirelis B, Navarro F. Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos en enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(Suppl.1): 30-6.
- Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289: 321-31.
- Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(suppl.1): 19-28.
- Córdova E, Lespada MI, Gómez N, Pasterán F, Oviedo V, Rodríguez-Ismael C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 376-9.
- Cejas D, Elena A, Guevara Nuñez D, et al. Changing epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Argentina: Emergence of hypermucoviscous ST25 and

- high-risk clone ST307. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 18: 238-42.
8. Rodríguez C, Nastro M, Flores S, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2019; 51: 247-50.
  9. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom K, Matsumura Y. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clin Microbiol Rev* 2019; 33: 1-48.
  10. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 277-97.
  11. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 197-213.
  12. Gómez Capará De Aguirre LG, Rausch AL. Incidencia de bacilos Gram (-) productores de carbapenemasas en el Hospital Escuela "Gral. José F. de San Martín" de la ciudad de Corrientes, Argentina, durante el mes de agosto del 2018. *Extensionismo, Innovación y Transf Tecnológica* 2019; 5: 222-8.
  13. Informes Técnicos vol. 4 n° 181. Condiciones de vida vol. 4 n° 13 Incidencia de la pobreza y la indigencia en 31 aglomerados urbanos Primer semestre de 2020. *Instituto Nacional de Estadística y Censos. Buenos Aires* 2020. p 1-9.
  14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 28<sup>th</sup> Edition Informational Supplement M100-S27; CLSI: Wayne, PA, USA, 2018.
  15. Echavarría G, Guevara Nuñez D, Bertona E, De Paulis A, Predari S, Benchetrit G. Colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC en un hospital universitario. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 105-10.
  16. Nastro M, de Gregorio S, Rodríguez H, et al. Enterobacterias portadoras de KPC en un hospital universitario. *Rev Asoc Méd Argent* 2016; 129: 10-2.
  17. Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chil Infectol* 2017; 34: 476-84.
  18. Malgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M. Enterobacterias resistentes a carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. *Rev Salud Pública Paraguay* 2013; 3: 30-5.
  19. Paciel D, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Savio E. Enterobacterias productoras de KPC. *Tendencias en Medicina* 2011; 47-54.
  20. Gomez S, Faccione D, Rapoport M, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing Enterobacteriaceae (ETB) in Argentina: An update 2006-2012. En: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/Molecular-epidemiology-of-KPC-producers-Enterobacteriaceae-ETB-in-Argentina.pdf>, consultado agosto 2021.
  21. Schmidberger M. Detección de *Klebsiella* spp. multirresistente en un sanatorio de la ciudad de Resistencia, Chaco. Trabajo de Especialización. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste; 2017. En: <http://repositorio.unne.edu.ar/handle/123456789/1733>, consultado agosto 2021.
  22. Ramos, AL. Detección de cepas productoras de carbapenemasas KPC en enterobacterias en el Hospital San Bernardo de Salta. Trabajo de Especialización. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste; 2018. En: <http://repositorio.unne.edu.ar/handle/123456789/1732>, consultado agosto 2021.
  23. López M, Villalba C, Bello Velásquez G, De Lima J, Acosta K. Presencia de carbapenemasas KPC en aislamientos clínicos en dos hospitales en Posadas, Misiones, Argentina. Poster presentado en: 11° Jornadas Internacionales de Enfermedades Transmisibles. 7° Jornadas Internacionales de la Salud y la Educación; 2017. En: <https://docplayer.es/58444962-Xi-jornadas-internacionales-de-enfermedades-transmisibles-vii-jornadas-internacionales-de-la-salud-y-la-educacion.html>; consultado agosto 2021.
  24. De Belder D, Ghiglione B, Pasteran F, et al. Comparative kinetic analysis of OXA-438 with related OXA-48-type carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamases. *ACS Infect Dis* 2020; 6: 3026-33.
  25. Miró-Canturri, A. Reposicionamiento de fármacos para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes. Tesis Doctoral. España: Universidad de Sevilla; 2020. En: <https://hdl.handle.net/11441/100098>, consultado agosto 2021.
  26. Lynch JP, Clark NM, Zhanell GG. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 199-210.
  27. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): An emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1119-25.
  28. Garcia-Huerta P, Rivas A, Hetz C. Stressing out the ER in aminoglycoside-induced hearing loss. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1762-e1762.
  29. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new  $\beta$ -Lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-91.