

Otra superbacteria: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas

Nuevos desafíos, viejos tratamientos, nuevas drogas



Dra. Daniela Paciel¹,
Jimena Prieto²,
Julio César Medina³,
Eduardo Savio⁴

¹ Asistente de Cátedra Enfermedades Infecciosas. Intensivista. Posgrado Infectología.

² Asistente de Cátedra Enfermedades Infecciosas. Internista. Posgrado Infectología.

³ Profesor Adjunto Cátedra Enfermedades Infecciosas. Infectólogo. Intensivista.

⁴ Profesor Director Cátedra Enfermedades Infecciosas. Infectólogo. Internista. Presidente de la Asociación Panamericana de Infectología

nuevos antimicrobianos. Una historia diferente es la de los bacilos Gramnegativos (BGN) como las enterobacterias y los BGN no fermentadores como *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas sp*. Contra ellas son escasos los recursos y no hay claras perspectivas de nuevas drogas.

Fundamentalmente estos microorganismos resistentes se encuentran en áreas cerradas, como las unidades de medicina crítica, los centros de hemodiálisis, unidades hematooncológicas, etc., determinando aumento de morbimortalidad en pacientes de por sí complejos así como aumento de costos.

El ejemplo que analizaremos, actual y que ha dado vueltas al globo con gran impacto en la prensa, es la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia en *Klebsiella pneumoniae*. En este caso particularmente es preocupante la rápida expansión de los mismos a bacterias de otras especies de la misma familia o de otras familias.

Desde la introducción de los antibióticos a la práctica médica han surgido microorganismos resistentes a los mismos. Cuantas más moléculas se han desarrollado y hemos utilizado, más mecanismos de resistencia han emergido entre los patógenos más frecuentes y otros no tan frecuentes pero que se han hecho relevantes en los últimos décadas.

Es así que surgen las llamadas superbacterias ("superbugs") dado que frente a ellas contamos con escasos recursos terapéuticos. Como ejemplos claros tenemos al *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente y al *Enterococo* resistente a vancomicina, ambos cocos Gram-positivos, para los cuales la industria farmacéutica ha desarrollado

Enterobacterias productoras de betalactamasas

Las enterobacterias (*Enterobacteriaceae*) son una familia de bacterias Gram-negativas que contiene más de 30 géneros y más de 100 especies que pueden tener morfología de bacilos o cocobacilos. Los miembros de esta familia forman parte de la flora del ser humano principalmente la entérica. Son los principales patógenos causales de infecciones a nivel comunitario como en las infecciones asociadas a los cuidados de la salud. Dentro de los mecanismos de resistencia que posee, destacamos la producción de betalactamasas, que presentan otras familias también, como los bacilos Gram-negativos no fermentadores (*Acinetobacter sp*, *Pseudomonas sp*)

Estas son enzimas que hidrolizan (rompen) el anillo beta-lactámico contenido en los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactámicos) impidiendo su acción como antimicrobianos.

Existen diferentes tipos de enzimas betalactamasas según el sustrato sobre el que actúan (y por lo tanto el antimicrobiano que pueden inactivar). Algunas están codificadas en el genoma bacteriano en forma constitutiva y no son transferibles a otras especies y algunas están codificadas en elementos móviles (por ejemplo plásmidos) permitiendo que sean rápidamente propagables.

Dentro de las betalactamasas que producen tenemos:

- betalactamasas de amplio espectro, constitutivas (cromosómicas, no transferibles inter-especies) generalmente producidas a bajos niveles, que le confiere a la bacteria resistencia frente a ampicilina, amoxicilina y ticarcilina.

- betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) inhibibles por ácido clavulánico o sulbactam.

Hay por ejemplo del tipo TEM o SHV, que confiere resistencia frente a ceftazidime y aztreonam. Otras BLEEs del tipo CTX-M, le confieren resistencia a otras cefalosporinas de tercera.

Este último tipo de betalactamasas son las que actualmente más preocupan en nuestro país, dado su expansión principalmente en el ámbito nosocomial a nivel no sólo de las enterobacterias. Ello se

debe a la transferencia inter-especie de la información genética contenida en plásmidos.

- cefalosporinas de clase C, presentes en muchas enterobacterias, codificadas en plásmidos de multiresistencia que confieren resistencia a cefalosporinas de primera a tercera generación y excepcionalmente a cefalosporinas de cuarta generación.

- carbapenemasas, que confieren resistencia a carbapenemes y todos los otros grupos de antimicrobianos betalactámicos. Estas también codificadas en plásmidos. Existen varias clases de carbapenemasas.

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas

Klebsiella pneumoniae es una enterobacteria, bacilo Gram-negativo, causa frecuente de infecciones principalmente asociadas a los cuidados de la salud u hospitalarias. Es un patógeno primario, es decir que *per se* puede producir infecciones en pacientes inmunocompetentes. Pero es particularmente su capacidad de expresar nuevos mecanismos de resis-

tencia la que ha dirigido la atención del mundo sobre esta bacteria.

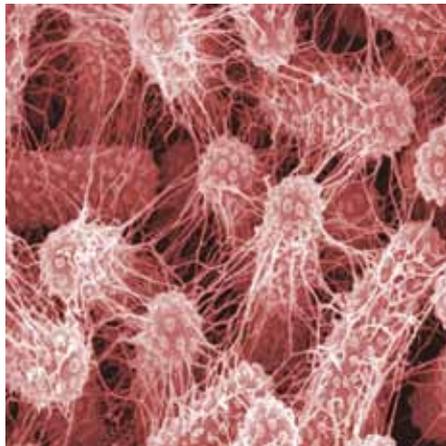
Una de las cualidades de estos mecanismos de resistencia detectados en esta enterobacteria es su codificación en elementos móviles, plásmidos. La potencialidad de su transmisión con la consecuente distribución global ha determinado una emergencia sanitaria en cuanto al control de la resistencia originada en estos microorganismos.

Actualmente el principal problema a nivel mundial es precisamente la diseminación incontrolada de genes que codifican la resistencia para carbapenemes, hasta ahora la última línea en el arsenal frente a bacilos Gram-negativos multi-resistentes. Fundamentalmente la aparición de betalactamasas del tipo KPC y metalo-betalactamasas.

Claro ejemplo es la NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase 1). Esta enzima fue identificada por primera vez en diciembre de 2009 en un paciente sueco hospitalizado en Nueva Delhi, que cursaba una infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de esta enzima. En nuestro país no se han aislado metalo-

Actualmente el principal problema a nivel mundial es precisamente la diseminación incontrolada de genes que codifican la resistencia para carbapenemes, hasta ahora la última línea en el arsenal frente a bacilos Gram-negativos multi-resistentes. Fundamentalmente la aparición de betalactamasas del tipo KPC y metalo-betalactamasas





beta-lactamasas de este tipo aún. En nuestro país han habido aislamientos de carbapenemasas del tipo oxacilinasas en *Acinetobacter baumannii*.

Por otra parte, un mecanismo de resistencia detectado en 1996 en Carolina del Norte, Estados Unidos ha puesto también en jaque a los clínicos en cuanto a los recursos terapéuticos. Es así que se describe en ese año una carbapenemasa, aislándose el gen *bla_{kpc}* que la codifica en *Klebsiella pneumoniae* (conocida actualmente como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa o KPC). Desde ese entonces se han encontrado variantes de esta enzima (KPC-2 a KPC-11) no sólo en *K.pneumoniae* sino en otras enterobacterias y en *Pseudomonas sp.* Se ha identificado por otra parte un clon hiperpandémico (ST258) productor de KPC en pacientes de lugares tan remotos unos de

otros como Grecia, Estados Unidos, Noruega y América del Sur

La particularidad de esta carbapenemasa es que el plásmido donde se encuentra codificada asocia mecanismos de resistencia frente a otras clases de antimicrobianos distintos a los betalactámicos, confiriendo resistencia frente a fluorquinolonas, aminoglucósidos y polimixinas, lo que limita aún más las opciones terapéuticas.

Nuestro interés en la misma es que si bien ya desde el año 2006 fue aislada en varios países de América del Sur, especialmente en los países limítrofes al nuestro, Argentina y Brasil, tanto en *K. pneumoniae* como subsecuentemente en varias especies de enterobacterias, sólo recientemente se han producido infecciones por esta bacteria en Uruguay. Se han identificado en abril del corriente año los primeros aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en dos pacientes en una unidad de cuidados intensivos de adultos del interior del país. Se destaca que esta carbapenemasa confiere resistencia a todos los betalactámicos, incluidos los carbapenemes, las cefalosporinas, la penicilina y monobactámicos, pero particularmente se constató la asociación en estos dos casos de resistencia al colistín (polimixina E) pero susceptibilidad presente a Tigeciclina y Fosfomicina.

La detección de estos mecanismos de resistencia ha remarcado las consecuencias globales del comportamiento huma-

no en expandir la resistencia antibiótica. Las migraciones de personas son responsables de la diseminación de estos microorganismos, la mayoría de los cuales no son detectados, dado que se encuentran colonizando portadores asintomáticos, que presentan el microorganismo en su flora normal y sólo se hacen evidentes cuando son la fuente de infecciones endógenas.

Importancia de las infecciones producidas por bacterias productoras de carbapenemasas

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes o por otras bacterias también productoras de carbapenemasas se asocian a una elevada morbimortalidad especialmente en pacientes con estadía prolongada en unidades de medicina intensiva y expuestos a dispositivos invasivos. Principalmente porque los carbapenemes (ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem) son actualmente antimicrobianos que constituyen una de las últimas líneas en el arsenal terapéutico frente a los BGN resistentes.

Pero la detección en el laboratorio clínico de este mecanismo de resistencia puede ser dificultosa dado que muchas bacterias productoras de esta enzima son aparentemente susceptibles a los carbapenemes por los test convencionales. La dificultad en detectarlas radica en que algunas cepas que tienen el gen *bla_{kpc}* tienen una concentración inhibitoria mínima (CIM) elevada pero aún en rango de susceptibilidad para los carbapenemes.

La disminución en la susceptibilidad a cualquiera de los carbapenemes debe hacer sospechar la producción de carbapenemasas por el microorganismo aislado. Desde este año el año 2011 las pautas internacionales brindadas por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) de EE.UU. sugieren que las *Enterobacteriaceae* con CIM elevadas a carbapenemes o zona de difusión por disco reducida, deben ser testadas para investigar carbapenemasas usando el test modificado de Hodge. Pero destacamos que pueden haber falsos positivos.

Clínica y Tratamiento

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC o por cualquier enterobacteria son habitualmente sistémicas. Los factores de riesgo descritos

asociados a la infección por enterobacterias productoras de KPC, son: hospitalización prolongada, internaciones en cuidados intensivos, dispositivos invasivos, inmunocompromiso, y haber recibido múltiples planes antibióticos, incluyendo carbapenemes pero no en forma exclusiva.

La tasa de mortalidad atribuida a las infecciones causadas por estos microorganismos puede ser de hasta un 57% según lo descrito en algunas series.

Aún no ha sido definido el tratamiento antimicrobiano óptimo y depende de la sensibilidad de cada aislamiento la elección del tratamiento a realizarse. Pero lo limitado de las opciones es lo preocupante. Por ello se comenzaron a utilizar viejos antibióticos dejados de lado en los años previos como las polimixinas y la fosfomicina y se han desarrollado nuevas drogas como la tigeciclina.

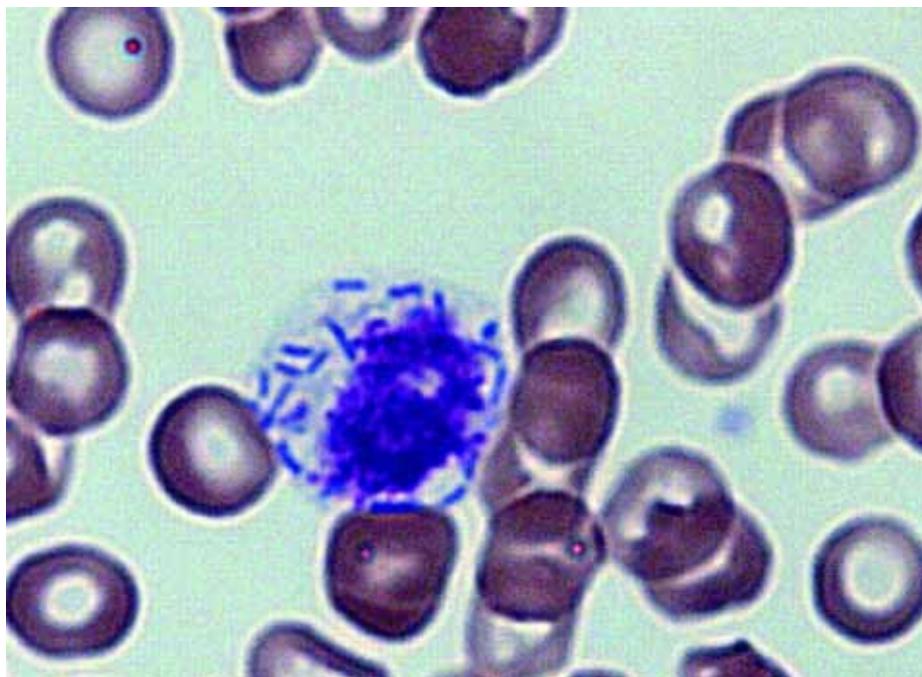
Pero aún tratándose de drogas ya utilizadas sus mecanismos de acción no se conocen en forma cabal, así como los efectos adversos y los regímenes de dosificación. Otro problema es la penetración de los fármacos a los distintos tejidos, lo que hace dudar de su eficacia en determinado tipo de infecciones como la endocarditis o la meningitis.

Una de las estrategias a emplear es el uso de combinaciones de antimicrobianos ya sea por el potencial sinergismo o para evitar o disminuir los potenciales efectos adversos. Se han empleado combinaciones con relativo éxito de colistín (polimixina E) o tigeciclina asociado a aminoglucósidos o a fosfomicina o rifampicina.

También se están desarrollando nuevas drogas como NXL104, un potente inhibidor de KPC-2 que son promisorias. Pero esto implicaría la necesidad de un cambio en la industria farmacéutica para el desarrollo de nuevos candidatos frente a los bacilos Gram-negativos que aún no se avizora en el horizonte.

Conclusiones

Es preocupante la emergencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas entre otras del tipo KPC, ampliamente distribuidas en el mundo, principalmente en el medio intrahospitalario, con gran capacidad de diseminación por su codificación en plásmidos. Su



aparición conlleva grandes dificultades en el tratamiento dado las escasas opciones terapéuticas con las que contamos en la actualidad, lo que ha obligado al uso de viejas drogas y combinaciones de anti-

bióticos de eficacia no del todo probada. Sin dudas es consecuencia del abuso a lo largo de los años de antimicrobianos y más que una alerta para el uso racional de los mismos.

Bibliografía

Spelling B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 155-164.

Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1081-4.

Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for Klebsiella pneumonia carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dkq108

Kumarasam Y K, Tolema MN, Walshe T et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602

Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB et al. Molecular epidemiology of KPC-producing Klebsiella pneumoniae isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3365-70

Control de infecciones hospitalarias. MSP. COMUNICADO AL CUERPO MÉDICO Y PERSONAL DE LA SALUD. http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_5067_1.html

Pasteran F et al. Klebsiella pneumoniae carbapenemasa-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*. Vol 14, N° 7, July 2008.

Gasink L et al. Risk Factors and Clinical Impact of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 December ; 30(12): 1180-1185. doi:10.1086/648451)

Pournaras S, Kristo I, Vrioni G, et al. Characteristics of Meropenem Heteroresistance in Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)-Producing Clinical Isolates of K. pneumonia. *Journal of Clinical Microbiology*, July 2010, p. 2601-2604 Vol. 48, No. 7

CDC. MMWR. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. March 20, 2009 / 58(10);256-260

Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumonia carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:228-236

Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al. An Outbreak of Infection due to b-Lactamase Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-Producing K. pneumoniae in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:364-73)

Rahal J. Antimicrobial Resistance among and Therapeutic Options against Gram-Negative Pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:S4-10

Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010 Feb;16(2):102-11.