

Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico

A. Quintás Viqueira¹, B. Hernández Milán², M.V. Soler Francés¹

¹Servicio de Medicina Preventiva. ²Servicio de Microbiología. Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús». Madrid

Resumen

Introducción: El aumento en la incidencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) experimentado en todo el mundo en los últimos años constituye un importante problema de salud pública, dado que las infecciones provocadas por dichas bacterias se asocian a elevadas tasas de mortalidad y tienen gran capacidad de diseminación.

Los estudios sobre infecciones por EPC en población pediátrica son muy escasos en la literatura científica. El presente estudio realiza una descripción de una serie de pacientes ingresados en un centro de referencia nacional pediátrico.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo. Se describen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados o colonizados por EPC entre junio de 2013 y noviembre de 2015.

Resultados: Durante el periodo de estudio se han detectado 12 pacientes infectados o colonizados por EPC. La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidades (el 58,3% eran pacientes oncológicos). Ha habido 3 casos de infección (25%) y 9 de colonización (75%). La evolución de los 3 pacientes con infección ha sido favorable. El principal mecanismo de resistencia detectado en nuestro estudio ha sido la producción de carbapenemasas tipo VIM. No ha habido transmisión cruzada de EPC entre pacientes durante el periodo de estudio.

Conclusiones: Las infecciones por EPC en población pediátrica se dan fundamentalmente en niños con comorbilidades, sobre todo con patología oncológica. La detección precoz de los casos mediante vigilancia epidemiológica es un aspecto clave para prevenir la diseminación de estos microorganismos en el medio hospitalario.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enterobacterias productoras de carbapenemasas, vigilancia epidemiológica, medidas de control

Abstract

Title: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in a pediatric hospital

Introduction: Infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) have become a major threat to public health because they are associated with significant mortality and they can spread rapidly in health-care settings.

There are few studies of pediatric infections due to CRE. Here we describe clinical and microbiological features of infections caused by CRE at a national referral pediatric center.

Methods: Retrospective descriptive study. We describe the clinical and epidemiological characteristics of patients infected or colonized with CRE between June 2013 and November 2015.

Results: Twelve patients were identified with CRE during the study period. Underlying medical conditions were noted in most patients (58.3% had an oncologic process). Three were patients with clinical infection (25%), whereas 9 were colonized by CRE. The evolution of the three patients with infection has been favourable. Production of VIM was the prevalent mechanism conferring carbapenem resistance. There has been no EPC transmission between patients during the period of study.

Conclusions: CRE infections are more common among children with underlying conditions, especially malignancy. Early detection is a key aspect to prevent the spread of CRE infection in hospitals.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Carbapenem-resistant enterobacteriaceae, infection control surveillance program, control measures

Introducción

Las enterobacterias constituyen una familia de bacilos gramnegativos que se encuentran habitualmente en el tracto gastrointestinal y

pueden diseminarse fuera de él causando infecciones graves, como bacteriemias, neumonías, infecciones urinarias o infecciones de heridas¹. Los géneros clínicamente relevantes son: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* y *Morganella*.

Fecha de recepción: 7/09/15. Fecha de aceptación: 5/02/2016.

Correspondencia: A. Quintás Viqueira. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús». Avda. de Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. Correo electrónico: alमुdena.quintas@salud.madrid.org

Los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) se consideran antibióticos de última línea por su amplio espectro antibacteriano, y permiten un tratamiento seguro y eficaz de las infecciones graves.

El desarrollo de resistencias es constante y diverso según las zonas, dependiendo en gran medida del consumo de antimicrobianos. El uso de antibióticos erradica a la población sensible y selecciona la cepa bacteriana resistente que se reproduce sin competencia. El uso inadecuado de antibióticos puede generar resistencias que podrían afectar a otras personas incluso mucho tiempo después de consumidos.

El aumento de las resistencias de las enterobacterias ha sido progresivo desde la aparición de las primeras betalactamasas: pasando por las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ha llegado a afectar a los carbapenémicos con la aparición de las carbapenemasas. El aumento de las BLEE conduce a un aumento del consumo de carbapenémicos y, por tanto, a la aparición de las carbapenemasas, capaces de hidrolizar los carbapenémicos haciendo a este grupo de antibióticos ineficaces para el tratamiento de las infecciones².

Entre las *Enterobacteriaceae*, las carbapenemasas representan el mecanismo de resistencia más importante, ya que sus genes están codificados principalmente en plásmidos, y están asociados con multiresistencia o panresistencia³. Son muy transferibles, al menos dentro de las especies enterobacterianas, lo que las convierte en potencialmente responsables de brotes. Por ello, las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) requieren la aplicación de medidas estrictas de control, ya que tienen importantes implicaciones tanto clínicas como epidemiológicas y para la salud pública.

Hay diferentes clases de carbapenemasas; las más importantes son las siguientes⁴:

- Clase A: principalmente enzimas del tipo KPC.
- Clase B, o metalo-beta-lactamasas (MBL): principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM.
- Clase D: principalmente OXA-48.

La primera descripción de carbapenemasas en enterobacterias en España fue una MBL del tipo VIM-1 en 2005. En los años posteriores se detectaron casos esporádicos y algún brote aislado de enterobacterias productoras de MBL, principalmente VIM e IMP. Sin embargo, durante los 2-3 últimos años la situación ha cambiado drásticamente, con un aumento global de los casos detectados, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Enterobacter* spp., con un incremento del tipo de carbapenemasas y un número mayor de hospitales afectados por grandes brotes a lo largo de la geografía española.

La aparición de EPC antes de 2010 era infrecuente en la Comunidad de Madrid, detectándose inicialmente carbapenemasas de clase B (VIM) y posteriormente de clase A (KPC). En diciembre de 2010 surgieron en la Comunidad de Madrid infecciones producidas por enterobacterias en las que se detectó la pre-

sencia de OXA-48. Hasta junio de 2013 el número de hospitales en los que se identificaron casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48 llegó a 11.

Material y métodos

El Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús» es una institución sanitaria pública que pertenece al Servicio Madrileño de Salud y se considera centro sanitario pediátrico de referencia a escala nacional. Cuenta con 180 camas. Los pacientes que presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones por bacterias multiresistentes son los oncológicos, los quirúrgicos, los ingresados en la unidad de cuidados intensivos y los que presentan fibrosis quística.

El servicio de medicina preventiva tiene implantado un sistema de vigilancia epidemiológica para la prevención de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, que consiste en la revisión de los diagnósticos al ingreso de todos los pacientes, la recogida diaria de los resultados del servicio de microbiología, su registro en una base de datos y la aplicación de las medidas de aislamiento necesarias en cada caso. Además, en el caso de las EPC, se recogen muestras semanalmente para valorar el estado de portador del paciente afectado. Las muestras consisten en un frotis rectal o perineal.

Los frotis remitidos al laboratorio de microbiología se siembran en los medios Brilliance CRE y Brilliance ESBL (Thermo Scientific), para la búsqueda de EPC y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. A las colonias sospechosas se les realiza una identificación y un antibiograma en sistema Vitek-2 compact de Biomérieux. Las enterobacterias con resistencia a los carbapenémicos son remitidas al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) para la confirmación de la producción de carbapenemasas y la clasificación de dicha carbapenemasa en el grupo al que pertenece.

Mediante dicho sistema de vigilancia epidemiológica se han detectado 12 pacientes colonizados o infectados por EPC entre junio de 2013 y noviembre de 2015.

Los datos recogidos de los pacientes fueron los siguientes: edad, sexo, comorbilidades, muestra en la que se ha detectado EPC y fecha en la que se ha recogido, tipo de EPC, resultados de los cultivos de control sucesivos y evolución del paciente.

Diariamente se revisa si alguno de los pacientes colonizado o infectado por EPC ha ingresado. En caso de ingreso, el paciente permanece en aislamiento de contacto y se solicitan exudados rectales o perineales con periodicidad semanal. Además, durante la hospitalización se solicitan exudados de control a todos los pacientes ingresados en la misma planta con periodicidad semanal para detectar precozmente los casos de colonización o infección, y así evitar la diseminación en el medio hospitalario. Las plantas que requirieron el cribado de todos los pacientes fueron las unidades de oncología y la unidad de cuidados intensivos. El cribado de todos los pacientes de la

planta se inició cuando había ingresado en dichas unidades un paciente con infección o colonización por EPC.

Un caso de infección por EPC se define por la presencia de signos o síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio o pruebas de imagen compatibles con una infección clínica y el aislamiento de EPC en una muestra estéril (orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc.). Se define caso de colonización a partir de una muestra biológica de un paciente en que se aísla una EPC, pero sin evidencias de que esté causando una infección.

Resultados

Mediante el sistema de vigilancia epidemiológica se han detectado 12 pacientes colonizados o infectados por EPC entre junio de 2013 y noviembre de 2015.

Entre los pacientes había 2 niños (16,7%) y 10 niñas (83,3%), con una media de edad de 4,7 años (rango: 2 meses-14 años). La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidades: 7 neoplasia o inmunosupresión (58,3%), 1 metabolopatía (8,3%), 1 epilepsia generalizada (8,3%), 1 cromosomopatía compleja

TABLA 1	Características de los pacientes							
	N.º de paciente	Edad	Sexo	Patología de base	Clínica	Ingresos previos	Antibioterapia previa	Muerte
	1	14 años	Mujer	Metabolopatía	Colonización	Sí (3 meses)	Cefoxitina	No
	2	1 año	Mujer	Inmunosupresión	Sepsis	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol	No
	3	10 años	Varón	Neoplasia	Bacteriemia	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol	No
	4	2 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (6 meses)	Azitromicina + cefepima	Sí
	5	9 meses	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (2 meses)	Trimetoprim-sulfametoxazol + linezolid	No
	6	2 meses	Mujer	Sin antecedentes de interés	Infección del tracto urinario	Sí (2 meses)	No	No
	7	11 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol + cefepima	No
	8	2 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol + cefepima	No
	9	3 años	Varón	Epilepsia	Colonización	Sí (1 mes)	Vancomicina + meropenem	No
	10	9 meses	Mujer	Cromosomopatía	Colonización	Sí (1 mes)	Cefotaxima	Sí
	11	2 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol + cefepima	No
	12	11 años	Mujer	Reflujo vesicoureteral	Colonización	No	Trimetoprim-sulfametoxazol + ciprofloxacino	No

TABLA 2	Microorganismos y muestras clínicas					
	N.º de paciente	Microorganismo	Muestra clínica	Unidad	Fecha de aislamiento	Estudio de clonalidad
	1	<i>Citrobacter freundii</i> VIM-1	Exudado rectal	Neurología	05/06/2013	No realizado
	2	<i>Klebsiella oxytoca</i> VIM	Cultivo de catéter	Oncología	05/12/2013	Perfil 1
	3	<i>Escherichia coli</i> VIM	Hemocultivo	Oncología	03/01/2014	No realizado
	4	<i>Klebsiella pneumoniae</i> VIM	Exudado rectal	Oncología	01/04/2014	Perfil 4
	5	<i>K. pneumoniae</i> VIM	Exudado perianal	Oncología	11/04/2014	Perfil 2
	6	<i>K. pneumoniae</i> VIM	Urocultivo	Pediatría	11/04/2014	Perfil 3
	7	<i>K. oxytoca</i> VIM	Exudado perianal	Oncología	06/06/2014	Perfil 6
	8	<i>K. pneumoniae</i> VIM	Exudado perianal	Oncología	13/06/2014	Perfil 5
	9	<i>Citrobacter freundii</i> VIM	Exudado perianal	Neurología	25/08/2014	No realizado
	10	<i>K. oxytoca</i> VIM	Exudado perianal	Cuidados paliativos	28/10/2014	No realizado
	11	<i>K. pneumoniae</i> OXA-48	Cultivo de catéter	Oncología	07/12/2014	No realizado
	12	<i>Enterobacter cloacae</i> OXA-48	Urocultivo	Nefrología	30/12/2014	No realizado

TABLA 3

Evolución de los exudados de control

N.º de paciente	Exudados de control
1	Negativo a los 2 años
2	Positivo a los 9 meses
3	No realizado
4	Positivo a los 8 meses
5	Negativo a los 17 meses
6	Negativo a los 6 meses
7	Positivo al mes
8	Negativo a los 9 meses
9	Negativo al año
10	No realizado
11	Negativo a los 11 meses
12	No realizado

(8,3%), 1 reflujo vesicoureteral (8,3%) y 1 sin patología previa. Las características de los pacientes se pueden consultar en la tabla 1. Hubo 3 casos de infección (25%) y 9 de colonización (75%). Las infecciones fueron una sepsis, una bacteriemia y una infección de tracto urinario. La evolución de los 3 pacientes con infección fue favorable. Durante el periodo de estudio fallecieron 2 pacientes debido a su patología de base, y no por causa infecciosa. Los gémenes aislados en las muestras clínicas de los pacientes se pueden consultar en la tabla 2.

La mayoría de los pacientes habían tenido ingresos en los 6 meses previos y habían sido tratados con antimicrobianos de amplio espectro previamente a la aparición de EPC (tabla 1). El primer cultivo positivo para EPC fue detectado, como promedio, unos 13 días después del ingreso (rango: 0-98). Se realizó una vigilancia activa con periodicidad semanal en pacientes que estaban ingresados en la misma planta al mismo tiempo que otros con infección/colonización conocida por EPC. Como resultado de dicha vigilancia activa se detectó una colonización por EPC en 6 pacientes (50%). Cuando dos o más pacientes habían coincidido y compartido espacio durante su ingreso, y además estaban infectados o colonizados por el mismo tipo de bacteria, se realizó un estudio de clonalidad en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) para comprobar si había habido transmisión cruzada entre ellos. En todos los casos se ha tratado de clones diferentes, por lo que inferimos que no ha habido transmisión de EPC entre pacientes ni a través de las manos del personal sanitario.

Cada vez que uno de estos pacientes reingresaba, se mantenía en aislamiento de contacto y se solicitaban exudados rectales o perineales para evaluar el estado de portador de EPC con periodicidad semanal. Se considera que un paciente deja de ser portador y, por tanto, se puede retirar el aislamiento de contacto, cuando tiene al menos 3 resultados consecutivos negativos. En la tabla 3 se muestra la evolución de los exudados de control de estado de portador desde el momento del diagnóstico.

Discusión y conclusiones

El aumento en la incidencia de EPC experimentado en la Comunidad de Madrid en los últimos años constituye un importante problema de salud pública por las implicaciones que dichas infecciones tienen (aumento de morbilidad, mortalidad, tiempo de estancia y costes sanitarios)⁵.

En nuestro estudio, el número de casos detectados durante un periodo de 18 meses ha sido bajo (n= 12) y no hay evidencias de que haya habido transmisión cruzada entre pacientes. El principal mecanismo de resistencia hallado ha sido la producción de carbapenemasas tipo VIM. La mayoría de los pacientes infectados/colonizados por EPC presentaba factores de riesgo para adquirir la infección (pacientes inmunodeprimidos sometidos a tratamiento antibiótico y con múltiples ingresos hospitalarios). La presencia de neoplasia ha sido la patología subyacente más frecuentemente encontrada en nuestro estudio. La antibioterapia y los ingresos previos son factores de riesgo presentes en prácticamente todos los pacientes.

Los estudios sobre infecciones por EPC en población pediátrica son muy escasos en la literatura científica. En otros estudios realizados en población pediátrica⁶ los pacientes también presentaban factores de riesgo que favorecían la infección por EPC.

En estudios realizados en nuestro medio en población adulta se ha observado que el mecanismo de resistencia difiere del hallado en nuestro estudio. En el estudio de Paño Pardo et al.⁷ se describe un brote causado por *K. pneumoniae* productora de OXA-48, y en el de Robustillo Rodela et al.⁸ se describe un brote provocado por *K. pneumoniae* productora de enzimas del tipo KPC. Sin embargo, en otros estudios realizados en población pediátrica se ha constatado el mismo mecanismo de resistencia que en el nuestro, como el llevado a cabo por Maltezou et al. en Grecia⁶.

La mayoría de los pacientes presentaba una colonización por EPC. A este respecto, cabe señalar la gran importancia que tiene el sistema de vigilancia epidemiológica implantado en nuestro centro para la detección precoz de los casos colonizados o infectados. Además, cuando se ha detectado un paciente colonizado o infectado por EPC en el centro, se ha extendido el estudio de portador al resto de pacientes ingresados en la planta, lo cual nos ha permitido, a su vez, detectar nuevos casos de colonización. Dicha detección precoz de los casos nos permitió establecer precozmente medidas de control de la infección (aislamiento de contacto e higiene de manos)⁹. Por otra parte, se ha llevado a cabo una intensa campaña de concienciación del personal sanitario, realizando talleres de formación sobre infecciones producidas por EPC, medidas de aislamiento e higiene de manos en la mayoría de los servicios del hospital. Durante 2014 se realizaron 16 talleres, con un total de 253 asistentes de todos los estamentos.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones, como son el tamaño muestral pequeño y las pérdidas en el seguimiento (en

3 pacientes no se hicieron estudios posteriores, y en otros 3 sólo sabemos que los resultados seguían siendo positivos pasado cierto tiempo, pero no se han vuelto a tomar muestras de control).

La vigilancia epidemiológica, la instauración de medidas de control de la infección y la formación del personal sanitario son aspectos clave para minimizar la diseminación intrahospitalaria de las EPC. ■

Bibliografía

1. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(5): 439-448.
2. Department of Health. Infection prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Western Australia healthcare facilities (version 1). Healthcare Associated Infection Unit (HAIU), Communicable Disease Control Directorate, Department of Health, Western Australia, 2012.
3. Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6): 852-859.
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10): 1.791-1.798.
5. Plan de prevención y control frente a la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. Versión 1, septiembre de 2013.
6. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. Infections caused by carbapenem-resistant gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(4): 151-154.
7. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(1): 89-96.
8. Robustillo Rodela A, Díaz-Agero C, Sánchez Sagrado T, Ruiz-Garabosa P, Pita López MJ, Monge V. Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Euro Surv.* 2012; 17(7).
9. Vital signs: carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *MMWR.* 2013; 62(9).