

# ACTIVIDAD IN VITRO DE COLISTINA EN AISLAMIENTOS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA TIPO KPC EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICO

Área del Conocimiento: Ciencias de la Salud

Becario: PELLEGRINI, Juan Leandro

Director: MERINO, Luis Antonio

Facultad: Instituto de Medicina Regional

E-mail: juancypelle@gmail.com

## Objetivos

Conocer la frecuencia de recuperación de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC (KPC-Kp) en una unidad de cuidados intensivos pediátrico (UCIP), determinar la actividad *in vitro* a colistina y evaluar el perfil de sensibilidad a otros antimicrobianos.

## Materiales y Métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo de corte transversal, observacional, descriptivo y analítico. Entre enero de 2018 y diciembre de 2019, se investigaron 14 aislamientos no duplicados de KPC-Kp obtenidos en 8 pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátrico (UCIP) de un Hospital de Corrientes, Argentina. La identificación de los aislamientos clínicos se realizó mediante pruebas bioquímicas convencionales. La detección fenotípica de KPC-Kp se llevó a cabo por medio de la utilización del método colorimétrico Blue-Carba-Test (BCT) y la prueba de sinergia con doble disco de meropenem (MEM, 10 µg) -ácido 3-aminofenil borónico (APB, 400 µg) (DCM BRIT, Britania). La detección de genes *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> y *mcr-1* se realizó por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos específicos.

El perfil de sensibilidad antimicrobiana se determinó por microdilución en caldo mediante el sistema Sensititre (Thermo Fisher Scientific, US), según el CLSI. Por otra parte, la sensibilidad a colistina (COL) se evaluó a través del método de dilución en agar (COLTEST, Britania) con suplemento de 3 µg/ml de CO, de acuerdo a recomendaciones del EUCAST. Se utilizó como control negativo *Escherichia coli* ATCC 25922 y control positivo *Citrobacter amalonaticus*, portador del gen *mcr-1.5*. Se llevó a cabo un análisis estadístico por medio de la utilización de los Programas SPSS Versión 22.0 para Windows y el Programa de Base de Datos y Estadística para Salud Pública EpiInfo7, versión 7.0 (CDC/WHO).

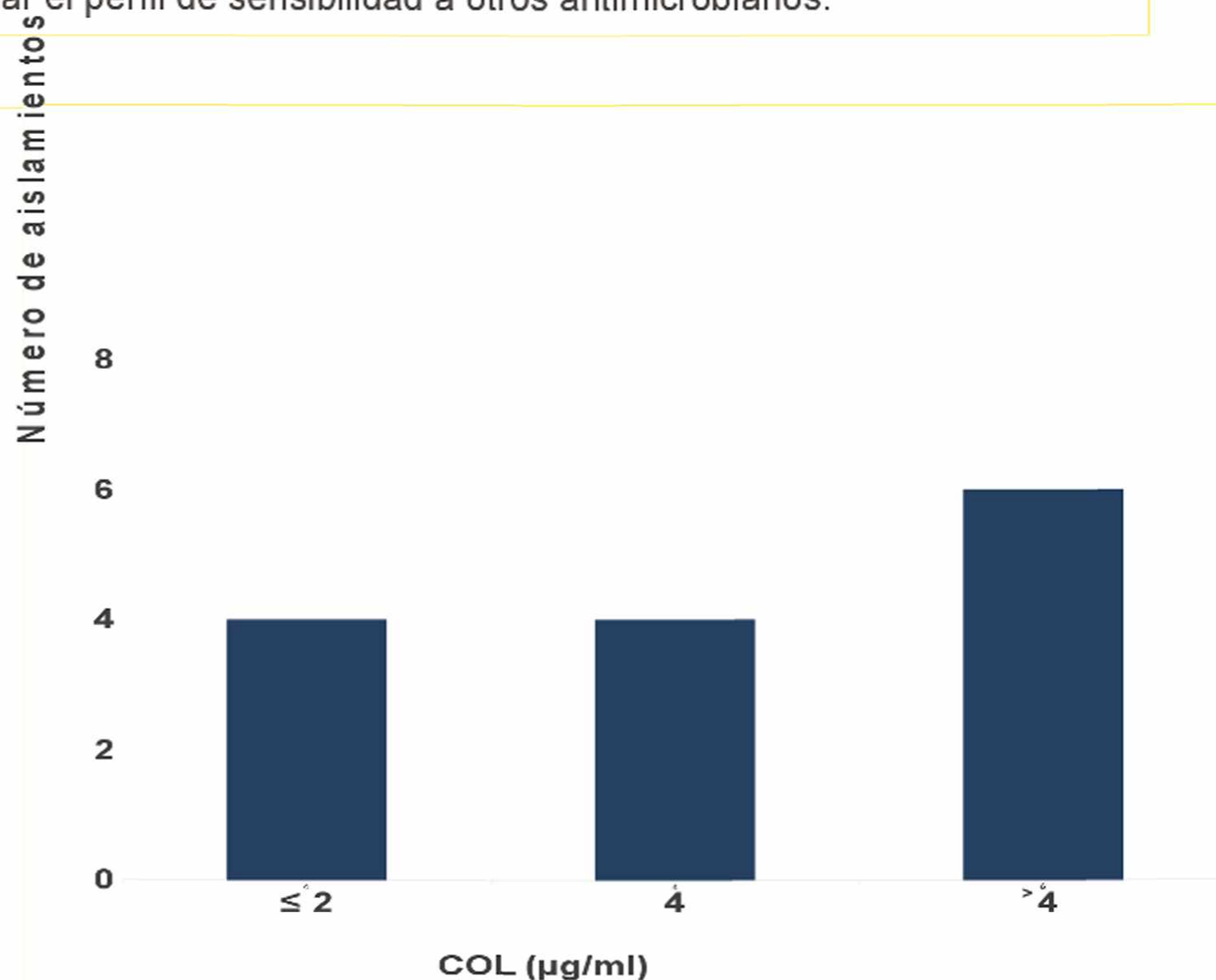


Figura 1: Distribución de los valores de CIM de colistina en la población estudiada

## Resultados y Discusión

Entre el año 2018 y 2019, se obtuvieron un total de 89 aislamientos de *K. pneumoniae*, donde en 14 (15,7%) se observó una prueba de BCT positiva y sinergia con doble disco MEM-BOR, por lo tanto fueron caracterizados como KPC-Kp. La detección molecular basado en PCR evidenció la presencia del gen *bla*<sub>KPC</sub> en el 100% de las cepas estudiadas y no se detectaron genes *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> y *mcr-1*. Los sitios anatómicos de aislamiento fueron orina (28,6%, n=4); lavado broncoalveolar (BAL) (21,4%, n=3); hisopado rectal (21,4%, n=3); sangre (7,1%, n=1); catéter intravascular (7,1%, n=1); líquido pleural (7,1%, n=1) y líquido peritoneal (7,1%, n=1).

En cuanto a la actividad *in vitro* de COL, los valores de CIM evidenciaron una distribución bimodal, con una CIM<sub>50</sub> de 4 µg/ml, CIM<sub>90</sub> de ≥ 4 µg/ml y un rango de ≤ 2 a ≥ 4 µg/ml (Figura 1). El 71,4% (n=10) de los aislamientos de KPC-Kp presentaron una prueba COLTEST positiva y fueron fenotípicamente clasificados como resistentes. El perfil de resistencia observado en otros antimicrobianos fue el siguiente: 100% (IC95; [84%; 100%]) a gentamicina; 100% (IC95; [84%; 100%]) a ciprofloxacina; 100% (IC95; [84%; 100%]) a trimetoprima/sulfametoxazol; 14% (IC95; [1,78%; 42,81%]) a amikacina y 14% (IC95; [1,78%; 42,81%]) a nitrofurantoina. El 100% (IC95; [84%; 100%]) de las cepas analizadas fueron sensibles a tigeciclina.

Durante en el año 2017 en Argentina se observó una frecuencia de aislamiento de KPC-Kp del 6,1% (n=16.609) en pacientes pediátricos, de las cuales 22% se aislaron en sangre, 15% en orina y 12% en piel y partes blandas. Por el contrario, en nuestro estudio la prevalencia general de KPC-Kp hallada en UCIP fue del 15,7% (n=89), con un 28,6% de recuperación en orina y un 7,1% en sangre, difiriendo con lo reportado anteriormente.

Por otra parte, un estudio multicéntrico observacional en UCIP de diferentes regiones de Estados Unidos, informó una actividad *in vitro* de COL del 80%, de AMI del 92% y de TIG del 54%, sobre un total de 63 aislamientos de KPC-Kp analizados. Sin embargo, nuestros resultados se diferencian de lo informado anteriormente, ya que se observó una disminución (28,6%) alarmante de la actividad de colistina y una sensibilidad a tigeciclina del 100%. A pesar de que la colistina se considera uno de los antibióticos de último recurso para el tratamiento de infecciones por KPC-Kp, la aparición reciente del gen plasmídico *mcr-1* ha comprometido considerablemente su utilización en medicina humana. Afortunadamente, no se detectó el gen *mcr-1*, lo que coincide con los datos reportados en la literatura, donde muestran que este determinante de resistencia es mucho más frecuente en cepas de origen animal y ambiental.

En conclusión, nuestro estudio demuestra un aumento significativo en la frecuencia de aislamientos de KPC-Kp y una disminución alarmante de la actividad *in vitro* de colistina en los aislamientos clínicos de pacientes de UCIP en comparación a otros antimicrobianos de último recurso como tigeciclina.