

COLONIZACIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA TIPO KPC EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

GONZALO L. ECHAVARRÍA¹, DAIANA GUEVARA NUÑEZ², EUGENIA BERTONA²,
ADRIANA N. DE PAULIS², SILVIA C. PREDARI², GUILLERMO BENCHETRIT³

¹Área Clínica Médica, ²Departamento de Microbiología, ³División Infectología,
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen Se realizó un estudio de vigilancia en un Hospital Universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con el fin de determinar la prevalencia de colonización por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, bacterias de gran importancia epidemiológica. A tal fin, se investigó su presencia en cultivos de hisopados rectales de todos los pacientes internados. Se realizaron dos cortes de prevalencia en los cuales se encontraron tasas de hasta 25%. Además, se analizaron las siguientes variables en toda la población estudiada: procedencia (domicilio u otro centro de cuidados crónicos), edad, internación prolongada, uso de antibióticos por al menos 72 horas previas al hisopado, internación en unidad de terapia intensiva, requerimientos de hemodiálisis, necesidad de cirugía, alimentación enteral mediante sonda nasogástrica, asistencia respiratoria mecánica por más de 4 días y evaluación funcional según escala de Karnofsky. La variable asociada a la colonización con mayor significación estadística fue el uso de sonda nasogástrica para alimentación enteral. Además, se observó que el tiempo de internación fue significativamente mayor y la clase funcional fue peor en los pacientes colonizados. En cuanto al uso previo de antibióticos se obtuvieron valores cercanos a la significación estadística, aunque sin alcanzarla. Con base en las variables evaluadas se implementaron medidas de contingencia con el fin de controlar la diseminación del microorganismo. Finalmente, se realizó un tercer corte de prevalencia durante la implementación de dichas medidas, el cual mostró una disminución en la transmisión horizontal del microorganismo.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, KPC, resistencia a antibióticos, prevalencia, carbapenemasas

Abstract *KPC-producing Klebsiella pneumoniae colonization at a University Hospital.* A surveillance study was conducted at a University Hospital in Buenos Aires City aimed to assess the rates of colonization with carbapenemase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae*, which are bacteria of utmost epidemiological importance. To this end, rectal swabs collected from all inpatients were cultured for the presence of these bacteria. Two point prevalence surveys showed high prevalence rates (up to 25%). The following variables were evaluated in all inpatients: place of origin (home or other chronic care center), age, prolonged hospitalization, antibiotics for at least 72 hours prior to swabbing, intensive care unit requirements for at least 24 hours, mechanical ventilation assistance for more than 4 days, hemodialysis requirements, need for surgery, enteral feeding through a nasogastric tube, and functional evaluation according to the Karnofsky performance scale. The variable associated with the highest statistical significance was the use of nasogastric enteral feeding. Also, the length of stay was significantly higher and the functional status was significantly worse in colonized patients. As for the prior use of antibiotics, results were close to statistical significance but without reaching it. Measures were implemented in order to control the spread of the microorganism in the acute setting and beyond. Upon implementation of such measures, a third prevalence survey was performed that showed a decrease in the horizontal transmission of the microorganism.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, KPC, antibiotic resistance, prevalence, carbapenemase

En 1979, el profesor Agrest escribía: *En el análisis de las causas de infección hospitalaria por Serratia debe prestarse atención a medidas tan simples como la necesidad de que el personal hospitalario se lave las manos para*

evitar el transporte pasivo de este germen. Es llamativo y paradójico que en ciertos servicios hospitalarios se creen comités de infección y no se resuelva el problema de tener agua y jabón para higienizarse las manos cuando se pasa de un paciente a otro...¹.

Recibido: 14-VII-2016

Aceptado: 27-IX-2016

Dirección postal: Méd. Gonzalo L. Echavarría, Área Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
e-mail: echavarrীগonzalo@gmail.com

La existencia de microorganismos resistentes a diferentes antimicrobianos dista de ser un fenómeno actual. La evolución de las bacterias a lo largo de millones de años se ha encargado de desarrollar los mecanismos de resistencia necesarios para sobrevivir a ellos. Sin embar-

go, ha bastado el uso de antibióticos por unos 80 años para lograr la selección y diseminación de estos mecanismos que condujeron a la situación actual, donde la presencia de bacterias multirresistentes constituye un problema de salud pública mundial, tanto por la morbilidad que genera, como por el aumento en el gasto en salud que acarrea²⁻⁷.

La aparición en 1996 de bacilos Gram negativos resistentes a los carbapenems y luego en 2001 la descripción de un brote de infecciones nosocomiales generado por *Klebsiella pneumoniae* productora de una serincarbapenemasa (KPC), constituyó y aún constituye un desafío tanto para la prevención como para el manejo y el tratamiento de estos microorganismos⁹⁻¹¹. Dado que en general son resistentes no solo a los carbapenems sino también a varias familias de antibióticos, dejan pocas alternativas terapéuticas que suelen involucrar fármacos con mayor toxicidad y menor eficacia²⁵. Actualmente están tipificadas distintas carbapenemasas (clases A, B y D). La KPC, que pertenece a las de clase A, es la más difundida a nivel global (en particular la producida por el clon ST258). Se han descrito brotes en diferentes partes del mundo, incluida la Argentina^{8-11, 15}. La presencia de estos microorganismos se encuentra en clara relación con diferentes factores de riesgo, entre los cuales la internación prolongada, el uso de antibióticos (principalmente carbapenems) y la estadía en unidades cerradas son comunes a los publicados para otro tipo de bacterias multirresistentes como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros^{9, 12-14, 17}.

A partir de la documentación de un caso de infección del sistema nervioso central por *K. pneumoniae* productora de KPC en una enferma internada en nuestro Instituto, se realizó un estudio de prevalencia para conocer la epidemiología del lugar y hacer un diagnóstico de situación. Se consideraron y evaluaron variables que hubieran podido favorecer la colonización por *K. pneumoniae* productora de KPC en los pacientes internados. Se aplicaron medidas preventivas para evitar su diseminación y para el manejo de la situación aguda, con el fin de disminuir la colonización de los pacientes por el microorganismo.

Materiales y métodos

En el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari-Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se realizaron tres cortes de prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC mediante hisopado rectal colocado en medio de Stuart en toda la población internada el 09/10/2014, 19/02/2015 y 26/03/2015. El Instituto cuenta con 64 camas de internación de las cuales 42 son de sala de internación general, 7 de terapia intensiva, 3 camas para pacientes trasplantados y 12 camas en la guardia de urgencias. Se tomó en cuenta la totalidad de la población internada, la que consistió en 50 pacientes en el primer corte de vigilancia, 36 en el segundo y 20 en el tercero. Los dos primeros cortes se realizaron previos a la implementación de las medidas para la

prevención de la diseminación del microorganismo, mientras que el tercero se realizó cuando las medidas implementadas se encontraban en vigencia. En la Tabla 1 se consignan las características generales de los pacientes de cada corte.

Se definió como colonización la presencia de un hisopado positivo para *K. pneumoniae* productora de KPC en alguno de los tres puntos de vigilancia, sin manifestaciones sistémicas atribuibles a infección por el microorganismo.

El método microbiológico para la detección de *K. pneumoniae* productora de KPC se basó en el uso de medios cromogénicos (CHROMagar® KPC supplement, Medica-Tec, Argentina) donde solo desarrollan aquellos microorganismos con sensibilidad disminuida a los carbapenems. Según el color observado en el medio de cultivo se pueden inferir los géneros bacterianos posibles (ej.: el género *Klebsiella* desarrolla con coloración azul metálico). Una vez detectado el crecimiento en el medio cromogénico, se confirmó la identificación bacteriana y la presencia de carbapenemasa tipo KPC mediante la sinergia entre los carbapenems y el ácido 3-aminofenilborónico. Se consideraron positivos para la producción de KPC aquellos aislados con sinergia confirmada. La resistencia a los carbapenems se definió acorde a los criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) y a las recomendaciones del Programa de Control de Calidad Nacional en Bacteriología. El clon aislado inicialmente correspondió a ST258 según los análisis del aislado remitido al INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán.

Luego de la realización del primer corte de prevalencia se reforzaron medidas preventivas tales como la utilización de las precauciones de contacto para los enfermos colonizados, su internación en habitaciones individuales y la restricción de la circulación del personal por áreas críticas como la unidad de terapia intensiva. Luego del segundo corte de prevalencia se realizó una evaluación integral del estado de situación de diversos servicios a fin de implementar medidas más estrictas que condujeran a la disminución de la transmisión horizontal (paciente-paciente y personal de salud-paciente) en base a que el medio en el cual está internado el paciente se encuentra colonizado y a que el personal sanitario es el principal responsable de la diseminación del microorganismo. Desde el Comité para el Control de Infecciones y del Servicio de Infectología del Instituto, se propusieron una serie de medidas y cambios con el objetivo de cumplir con la meta antes mencionada. Las ocho medidas tomadas fueron: 1) Se implementó la internación por cohorte de los enfermos colonizados en un sector del Instituto, lo que facilitó el cumplimiento de las precauciones de contacto. Dicho sector se encontraba separado del resto de las habitaciones y contaba con su propio personal de enfermería y de servicios generales y de limpieza, el que no debía realizar actividades en otro lugar de la institución. 2) Se designó a un Jefe de Sala junto a dos residentes de clínica médica para las tareas asistenciales, y se estableció la restricción en el ingreso del personal innecesario a la cohorte. 3) Se realizaron jornadas de capacitación para el personal de servicios generales del Instituto, en las que se explicaron y actualizaron los métodos de limpieza, y se unificaron los criterios y pautas para su realización, previamente consensuados en el Comité para el Control de Infecciones. Se puso especial énfasis en la unidad paciente, que abarca a él y su entorno. Se solicitó la compra del material apropiado para realizar la limpieza y la división de tareas entre el personal (limpieza - alimentación - recolección de residuos). 4) Se solicitó a la Dirección Médica la restricción del ingreso de pacientes y alumnos al Instituto, sobre todo a las unidades cerradas como la unidad de terapia intensiva. Se limitaron los procedimientos quirúrgicos y endovasculares programados. Se reforzó la indicación de limitar el flujo del personal por la unidad de terapia intensiva.

5) Se evaluaron los casos de los pacientes colonizados para determinar el motivo de su permanencia en el Instituto. Se llegó a la conclusión que muchos de ellos se encontraban internados por motivos sociales, a la espera de los centros de tercer nivel que no habían sido provistos por la Obra Social o eran rechazados por los pacientes. Por ello se insistió ante las autoridades para la resolución de estas situaciones y así poder disminuir el tiempo de internación de este tipo de casos. 6) Se distribuyeron recomendaciones a los médicos de los distintos servicios con el fin de establecer un uso más racional de los antibióticos para disminuir la utilización de carbapenems y cefalosporinas de tercera generación. 7) Se realizaron hisopados de vigilancia semanales en la unidad de terapia intensiva a fin de detectar casos nuevos y cada 2 semanas en las salas de internación general, Guardia Médica y Nefrología. 8) Se indicó que todo paciente colonizado que reingresara al Instituto se interne en el sector de internación por cohorte, con las precauciones correspondientes.

Las variables evaluadas fueron: días de internación (se consideró internación prolongada aquella mayor a 25 días, acorde con la definición de los *Centers of Medicare and Medicaid Services* de EE.UU.¹⁸), estancia en la unidad de terapia intensiva por más de 24 h, uso de asistencia respiratoria mecánica por más de 4 días (según los criterios de condición asociada a la ventilación de los *Centers for Disease Control and Prevention*, 2014), uso de antibióticos por más de 72 h previas a la toma del hisopado de control, procedencia (domicilio u otro centro de internación crónica), requerimiento de hemodiálisis (crónica o aguda), necesidad de cirugía con ingreso a quirófano, y el uso de sonda nasogástrica para alimentación con fórmulas de nutrición enterales. Para evaluar el estado general del paciente se utilizó la escala de Karnofsky con un puntaje de 0-100 (a menor puntaje mayor compromiso general y mayor dependencia para la realización de las actividades diarias).

El análisis de las variables discretas se realizó mediante el método exacto de Fisher y se calculó el *odds ratio* (OR)

con sus intervalos de confianza. El análisis de las variables continuas se realizó mediante la prueba de suma de rangos Wilcoxon. Se consideró con significación estadística un valor $p < 0.05$. Los datos fueron analizados y procesados mediante el *software* EPI-INFO™ 7.1.5.0.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan los principales resultados de los tres cortes de prevalencia de colonización realizados. En el primer corte se encontraron 9 casos positivos sobre 50 pacientes internados. Se obtuvo una mediana de internación de 5.5 días (máximo 96 días y mínimo 1 día) con un valor cuatro veces superior en los enfermos que resultaron colonizados respecto a los que no lo fueron (15 días vs. 4 días, respectivamente), diferencia que alcanzó significación estadística ($p: 0.024$). Los pacientes colonizados presentaron en mayor proporción el criterio de la internación prolongada (22% vs. 18%), no obstante lo cual esta variable no alcanzó significación estadística ($p: 0.5$). Tampoco el uso previo de antibióticos constituyó una variable atribuible a una mayor probabilidad de colonización, aunque mostró valores cercanos a la significación estadística ([OR]: 6.9, intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0.77-322; $p: 0.067$). La única variable discreta con poder estadístico significativo fue el uso de sonda nasogástrica para alimentación enteral ([OR]: 10.1, [IC95%]: 1.22-85; $p: 0.014$). La valoración mediante la escala de Karnofsky fue significativamente menor en los pacientes colonizados ($p: 0.02$).

TABLA 1.— Características y valor estadístico de cada corte de prevalencia y variables

Variable	Primer corte 09/10/2014				Segundo corte 19/02/2015				Tercer corte 26/03/2015			
	Tasa de ocupación: 78%				Tasa de ocupación: 56%				Tasa de ocupación: 34%			
	N =	KPC+N =	KPC-N =	p	N =	KPC+N =	KPC-N =	p	N =	KPC+N =	KPC-N =	p
	50(%)	9(%)	41(%)		36(%)	9(%)	27(%)		22(%)	5(%)	17(%)	
Sexo												
Masculino	23 (46)	4 (44)	19 (46)		14 (39)	4 (44)	10 (37)		10 (45)	1 (20)	9 (53)	
Femenino	27 (54)	5 (56)	22 (54)		22 (61)	5 (56)	17 (63)		12 (55)	4 (80)	8 (47)	
Edad (mediana en años)	79	82	78		75	69	76		73	71	77	
Procedencia				1				0.581				0.209
Domicilio	45 (90)	8 (89)	37 (90)		30 (83)	7 (78)	24 (89)		18 (82)	3 (60)	15 (88)	
Otro centro	5 (10)	1 (11)	4 (10)		6 (17)	2 (22)	3 (11)		4 (18)	2 (40)	2 (12)	
Días de internación (mediana en días)	5.5	15	4	0.024	10	20	7	0.098	28.5	50	13	0.504
Internación > 25 días	9 (18)	2 (22)	7 (17)	0.656	11 (30)	4 (44)	7 (26)	0.408	11 (50)	4 (80)	7 (41)	0.310
Unidad Terapia Intensiva > 24 h	17 (34)	5 (56)	12 (29)	0.242	8 (22)	2 (22)	7 (26)	1	8 (36)	2 (40)	6 (35)	1
Asistencia respiratoria mecánica > 4 días	3 (6)	2 (22)	1 (2.4)	0.079	1 (3)	1 (11)	0	0.250	1 (5)	0	1 (6)	1
Cirugía	14 (28)	3 (33)	11 (27)	0.696	5 (14)	1 (11)	4 (15)	1	4 (18)	1 (20)	3 (18)	1
Hemodiálisis	3 (6)	0	3 (7)	1	5 (14)	2 (22)	3 (11)	0.581	4 (18)	0	4 (24)	0.535
Alimentación enteral	7 (14)	4 (44)	3 (7)	0.014	5 (14)	3 (33)	2 (7)	0.087	6 (27)	1 (20)	5 (29)	1
Antibióticos > 72 h	30 (60)	8 (89)	22 (54)	0.067	21 (58)	8 (89)	13 (48)	0.051	14 (64)	5 (100)	9 (53)	0.115
Escala Karnofsky (mediana)	35	50	80	0.027	60	40	60	0.101	60	50	70	0.096

En el segundo corte, sobre 36 pacientes se detectaron 9 casos, todos positivos nuevos aunque 3/9 ya estaban internados durante el primer corte, siendo negativos en ese momento. En este caso la mediana de internación fue 20 días para los positivos contra 7 días en los que resultaron negativos, y una mediana general de 10 días de internación (máximo de 229 y mínimo de 0 días). En esta oportunidad, no se encontró significación estadística en las variables discretas evaluadas, no obstante el uso de antibióticos previos estuvo cerca de la significación estadística ([OR]: 8.6 [IC95%]: 0.88-408; p: 0.051). Al igual que en los casos del primer corte se encontró un menor puntaje en la escala de Karnofsky en los pacientes colonizados, aunque sin significación estadística (p: 0.101).

Durante la implementación y vigencia de las medidas descriptas, se realizó el tercer corte de vigilancia. Hubo 5 casos sobre 22 internados, con solo un caso nuevo con respecto al corte anterior. Finalmente, 3 de los pacientes previamente positivos resultaron negativos en esta oportunidad, no obstante lo cual fueron mantenidos en aislamiento hasta el alta hospitalaria, según las recomendaciones publicadas⁹.

Hay que destacar que la tasa de ocupación fue disminuyendo progresivamente entre los cortes de vigilancia por lo que si bien la tasa de prevalencia se mantuvo estable, el número de casos nuevos en el tercer corte disminuyó, lo que muestra una menor transmisión horizontal del microorganismo.

Discusión

Presentamos el análisis de la prevalencia de colonización causada por *K. pneumoniae* productora de KPC en un Hospital Universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. En dicho análisis, también evaluamos las variables que se asociaron a un riesgo mayor de colonización por este tipo de microorganismo. Luego de ello se implementaron medidas para controlar la diseminación de la bacteria, realizándose un nuevo corte de prevalencia durante la implementación de las mismas.

Existen varios artículos publicados que analizan el tema mencionado, uno de ellos es de la Argentina^{12-14, 17, 24}. En todos, el uso de antibióticos previos fue considerado un factor de riesgo significativo para la colonización por *K. pneumoniae* productora de KPC; se incluye dentro de este grupo a las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación y las ureidopenicilinas con actividad frente a *Pseudomonas* spp. y los carbapenems. Esto es de suma importancia ya que es probable que el surgimiento de las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que resultó como consecuencia del uso indiscriminado de cefalosporinas haya conducido a la administración masiva de los carbapenems que se asocian actualmente

con la aparición de bacilos Gram negativos productores de KPC^{9, 13}. Queda el interrogante acerca de cuál será la consecuencia de los tratamientos instaurados para paliar la situación actual. Si bien en el presente estudio no se logró significación estadística en dicha variable, tal vez condicionado por el pequeño tamaño de la muestra, los valores estuvieron cercanos al poder estadístico significativo.

En algunas de las publicaciones, se menciona al tiempo de hospitalización como variable asociada^{14, 24}. Es clara esta asociación en el artículo de Yin et al.¹⁸, en el cual la colonización en los centros con internación prolongada es cercana al 30% contra un 3% de los centros con internaciones breves. En forma coincidente, en este trabajo encontramos que los pacientes colonizados tuvieron un mayor tiempo de hospitalización (entre tres y cuatro veces más) alcanzando significación estadística. Por este motivo, una de las medidas implementadas consistió en disminuir la estadía hospitalaria fomentando el alta temprana de los pacientes. En relación con esta problemática se encuentran los pacientes que se reinternan en breves períodos de tiempo lo cual hace que el tiempo de hospitalización se prolongue y por ende que aumenten las posibilidades de colonización.

El pasaje por la unidad de terapia intensiva como variable de riesgo también se ha comunicado^{13, 14, 16, 17, 24} y tiene relación con la gravedad de estos casos, sometidos muchas veces a procedimientos invasivos (colocación de accesos venosos centrales e intubación orotraqueal) más la utilización de antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, en los pacientes evaluados estas variables no mostraron significación estadística.

El uso de sonda nasogástrica para alimentación enteral, que encontramos como variable significativa, tiene probablemente relación con el estado general del paciente y su condición nutricional, además de ser un elemento que habitualmente retrasa la externación y se asocia a un menor *performance status* del paciente, a lo que se agrega una mayor instrumentación del mismo y su entorno, aumentando las chances de que haya transmisión horizontal^{16, 17}. La escala de Karnofsky, si bien es una escala subjetiva, sirvió para evaluar el estado funcional de los enfermos. Acorde a lo publicado, se encontró un puntaje de Karnofsky significativamente menor entre los pacientes colonizados^{10, 14}. No encontramos significación estadística en la necesidad de cirugía ni en la de hemodiálisis.

Las medidas implementadas para el control de la diseminación del microorganismo no difieren de las descriptas previamente^{6, 16 17, 19, 21, 23}, siendo de especial importancia la optimización de la limpieza del centro, la disminución del tiempo de internación, y la adherencia a las precauciones de contacto con internación por cohorte o individual. Finalmente, la racionalización en el uso de antibióticos es una de las medidas con mayor impacto ya que está demostrado que la disminución en la utilización

de determinados antimicrobianos (ej.: carbapenems) restituye la sensibilidad previa de los microorganismos²⁰.

Es de destacar el rol crucial que ejercen tanto el Comité de Infecciones como el Servicio de Infectología de cada institución para el desarrollo de programas que tiendan a lograr la concientización de los médicos que prescriben los antimicrobianos. Funciones igualmente importantes cumplen el servicio de Microbiología, que es el que da la voz de alarma y realiza el estudio del brote, así como el equipo de enfermería y laboratorio, los directivos de la institución y el personal de servicios generales. Todos ellos contribuyen a detener y prevenir la transmisión del microorganismo¹⁹. El trabajo interrelacionado y con objetivos claros mejora el quehacer de todos, el bienestar de los pacientes y del personal de salud.

Si bien no fue el propósito del estudio la evaluación del incremento de los costos que genera la selección y diseminación de aislados multirresistentes, consideramos pertinente realizar un breve comentario. Está demostrado que los costos en salud aumentan a partir de estos escenarios, ya que al tener menos alternativas terapéuticas es más factible que el tratamiento antimicrobiano inicial sea erróneo, lo cual se asocia a una internación más prolongada, con más morbilidades y riesgo de diseminación a otros pacientes. El riesgo de colonización estimado en la literatura es del 5% y el riesgo de infección en los enfermos colonizados entre un 10 y 30% con una alta mortalidad asociada²⁴. Por otro lado, las medidas de aislamiento que esto conlleva, los insumos necesarios para su implementación y la necesidad de pruebas diagnósticas contribuyen al aumento de los costos^{5, 7, 22}.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar las siguientes. En primer lugar, al ser de corte transversal, no permitió definir las variables analizadas como factores de riesgo aunque sí como una probable asociación. Segundo, el bajo número total de casos evaluados tal vez condicionó, como se mencionó más arriba, que el poder estadístico de muchas variables previamente descritas en la literatura no haya alcanzado un valor significativo. Finalmente, no se discriminó entre los antibióticos utilizados previamente, lo que no permitió distinguir los de mayor riesgo entre todos los analizados, más allá de una probable asociación global.

Concluimos que el uso de sonda nasogástrica para alimentación enteral, la internación por más días y el peor *performance status* valorado a través de la escala de Karnofsky son variables que se asocian a una mayor probabilidad de colonización por *K. pneumoniae* productora de KPC en nuestro hospital. No se logró determinar que la internación en la unidad de terapia intensiva por más de 24 h, la intubación orotraqueal por más de 4 días o la internación prolongada (en su forma de variable discreta) tuvieran asociación significativa. En el uso previo de antibióticos observamos resultados cercanos a la significación aunque sin lograr poder estadístico. La implementación de

medidas de contención llevó a una mayor concientización del problema en el personal de salud y por ende resultó en una menor transmisión horizontal del microorganismo. Se continuó trabajando hasta lograr controlar la situación mediante: (1) la externación de los pacientes colonizados que permanecían internados simplemente por razones sociales, (2) el estricto cumplimiento de todas las medidas implementadas, y (3) el control mediante hisopado rectal al ingreso de cada nuevo paciente para aislarlo tempranamente en el caso de resultar portador de microorganismos productores de KPC.

Agradecimientos: A la Dra. Marina Khoury, el Bioq. Miguel A. Gutiérrez, los Dres. Juan Pablo Suarez, Martín Hunter, Román Zucchi y a los Residentes de Clínica Médica del Instituto Lanari.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Agrest A. La *Serratia marcescens* un marcador biológico de la estupidez humana *Medicina (B Aires)* 1979; 39: 847-8.
2. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance – problems, progress and prospects. *N Engl J Med* 2014; 371: 1761-3.
3. O'Brien TF. What has kept the antibiotic miracle alive? *N Engl J Med* 2011; 365: 953-5.
4. Arias CA, Murray BE. Antibiotic resistant bugs in the 21st century- A clinical super challenge. *N Engl J Med* 2009; 360: 439-43.
5. Howard D, Cordell R, McGowan J, Packard R, Scott D, Solomon S. Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the Centers for Disease Control and Prevention-Emory Workshop. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1573-8.
6. Lupión C, López-Cortés L, Rodríguez Baño J. Medidas de prevención de la transmisión de microorganismos entre pacientes hospitalizados. Higiene de manos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 603-9.
7. Anónimo. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol aeruginosa* 2002; 23: 106-8.
8. Jacoby GA, Munoz Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-91.
9. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (supl 4): 4-9.
10. López Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (supl 4): 10-6.
11. Córdova E, Lespada M, 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.
12. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 1180-5.

13. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1124-30.
14. 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.
15. Gómez S, Pasterán F, Faccone D, et al. Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1520-4.
16. Manthous CA, Amoateng-Adjepong Y. Empiric antibiotic use and resistant microbes. A "catch-22" for the 21st century. *Chest* 2000; 118: 9-11.
17. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an Intensive Care Unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 55-60.
18. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1246-52.
19. McGowan JE Jr. Minimizing antimicrobial resistance: the key role of the infectious diseases physician. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 939-42.
20. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 153-9.
21. Lledo W, Hernandez M, Lopez E, et al. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR* 2009; 58: 256-60.
22. Paladino JA, Sunderlin JL, Price CS, Schentag JJ. Economic consequences of antimicrobial resistance. *Surg Infect (Larchmt)* 2002; 3: 259-67.
23. Asensio A, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at different levels of the healthcare system. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Suppl 4): 61-6.
24. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase – producing *Enterobacteriaceae*: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Suppl 4): 41-8.

Alexander R. Fleming Penicillin Nobel Lecture, December 11, 1945

But I would like to sound one note of warning. Penicillin is to all intents and purposes non-poisonous so there is no need to worry about giving a penicillin overdose [...]. There may be a danger, though, in under-dosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body. The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily under-dose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf

Seventy years later, and despite decades of successful treatment, our prized antimicrobial toolbox is becoming obsolete and untreatable infections in the clinic are part of the new normal.

In: A Route out of resistance. Editorial. Natural Microbiology, published 26 May 2016.

Doi:10.1038/NMICROBIOL.2016.89