

**Categoría: Seminario Científico Metodológico de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río**

**REPORTE DE CASO**

**Klebsiella pneumoniae Metallobetalactamase in the neonatology service of the Abel Santamaría Hospital: case report**

**Klebsiella pneumoniae Metallobetalactamasa en servicio de neonatología del Hospital Abel Santamaría: reporte de caso**

Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda<sup>1</sup>  , Yisel Hechavarría Gutiérrez<sup>2</sup>  

<sup>1</sup>Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Departamento de Enfermedades Transmisibles. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.

**Citar como:** Gutiérrez Catañeda DdLC, Hechavarría Gutiérrez Y. Klebsiella pneumoniae Metallobetalactamasa en servicio de neonatología del Hospital Abel Santamaría: reporte de caso. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias 2023; 2:508. <https://doi.org/10.56294/sctconf2023508>

**Recibido:** 10-06-2023

**Revisado:** 16-08-2023

**Aceptado:** 12-10-2023

**Publicado:** 13-10-2023

**ABSTRACT**

**Introduction:** Klebsiella pneumoniae is considered a superbacteria due to its extreme resistance to most antimicrobials and because it produces carbapenemases, enzymes that hydrolyze carbapenem antibiotics. This threat is exacerbated by the reduction in the discovery of new antibiotics.

**Case presentation:** Preterm newborn of 32,3 weeks of gestation and birth weight of 1790 grams, born on January 3, 2023 with mild neonatal depression and early sepsis due to coagulase-negative staphylococcus. It worsens, presenting jaundice, anemia and thrombocytopenia, with blood cultures positive for Enterobacter Gergoviae and later for Enterobacter agglomerans. Antibiotic therapy was based on different antibiograms depending on the germ isolated without presenting clinical improvement. The isolation obtained from Enterobacter agglomerans showed KPC resistance phenotype, so the sample was referred to the “Pedro Kouri” Institute of Tropical Medicine, where the growth of Klebsiella pneumoniae with NDM metalloβ-lactamase resistance phenotype was obtained, only Sensitive to colistin and Intermediate to phosphokine. Contact precautions and treatment with colistin and phosphokine are applied. As a result, the patient resolves the infection and it is not transmitted to other neonates in the service.

**Conclusions:** Klebsiella pneumoniae NDM infections constitute a danger due to the few therapeutic options, leaving colistin as the only alternative, due to resistance to carbapenems and due to the limitations in its identification in microbiology laboratories at the provincial level. The rational use of antimicrobials and microbiological surveillance are important for its control.

**Keywords:** Klebsiella Pneumoniae; New Delhi Metallobetalactamase; Enterobacteria; NDM; Carbapenemases; Multidrug Resistance.

**RESUMEN**

**Introducción:** La emergencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo Nueva Delhi Metallo beta-lactamasas (NDM), representan, hoy en día, un verdadero problema de salud pública mundial. La presencia de este mecanismo de resistencia limita o anula las opciones terapéuticas para combatir a estas bacterias.

**Presentación de caso:** Recién nacido pretérmino de 32,3 semanas de gestación y peso al nacer de 1790 gramos, nacido el día 3 de enero de 2023 con depresión neonatal ligera y sepsis neonatal precoz clínica. Se agrava presentando íctero, anemia y trombocitopenia, con hemocultivos positivos a enterobacter *gergoviae* y después a enterobacter aglomerans. La terapéutica antibiótica se basaba en los diferentes antibiogramas según el germen aislado sin presentar mejoría clínica. El aislamiento obtenido a enterobacter aglomerans mostraba fenotipo de resistencia KPC por lo que la muestra fue referenciada al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, donde se obtuvo el crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* con fenotipo de resistencia metalobetalactamasa NDM, solo Sensible a colistina e Intermedia a fosfocina. Se aplican medidas de precaución por contacto y tratamiento con colistina y fosfocina. Como resultado el paciente resolvió la infección y esta no se transmitió a otros neonatos en el servicio.

**Conclusiones:** Las infecciones por *klebsiella pneumoniae* NDM constituyen un peligro por las escasas opciones terapéuticas quedando como única alternativa la colistina, a causa de la resistencia a los carbapenémicos. El uso racional de antimicrobianos y la vigilancia microbiológica son importantes para su control.

**Palabras clave:** *Klebsiella Pneumoniae*; Nueva Delhi Metalobetalactamasa; Enterobacterias; NDM; Carbapenemasas; Multidrogoresistencia.

**INTRODUCCIÓN**

En los últimos años, se ha producido la aparición y dispersión de bacterias gramnegativas capaces de expresar enzimas, como las carbapenemasas, que confieren una elevada resistencia a los antibióticos betalactámicos, incluyendo los carbapenémicos. Este grupo de enzimas es una mezcla heterogénea de betalactamasas, que pueden pertenecer según la clasificación de Ambler, a la clase B o metalobetalactamasas (MLB) dependientes de Zn, y a las clases A y D o serincarbapenemasas. Las MBL más prevalentes en cepas clínicas son las pertenecientes a los tipos VIM e IMP. Posteriormente, se ha descrito un nuevo tipo, el denominado Nueva Delhi metalobetalactamasa (NDM) que inactiva, al igual que los anteriores, a todos los betalactámicos excepto aztreonam, aunque la mayor parte de las cepas que albergan el gen blaNDM-1 producen conjuntamente otras betalactamasas de espectro extendido que afectan a este último, convirtiendo a estos patógenos en absolutamente resistentes a todos los betalactámicos.<sup>(1)</sup>

La primera descripción de NDM-1 se hizo en 2009 a partir de 2 cepas de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) y *Escherichia coli* (*E. coli*) aisladas de un paciente sueco que requirió tratamiento en un hospital de Nueva Delhi (India) y a las que posteriormente se añadieron otras 22 cepas procedentes de Bombay (India), produciéndose la primera muerte achacable a la infección causada por un microorganismo productor de NDM-1 en 2010.<sup>(2)</sup>

La prevalencia de microorganismos multirresistentes constituye una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel mundial y se asocia con un incremento de la morbilidad y mortalidad por infecciones en el entorno hospitalario.<sup>(3)</sup> La Organización Mundial de la Salud ha elaborado un plan de acción para reforzar el conocimiento y la vigilancia de la resistencia antimicrobiana; que incluye entre los

microorganismos multirresistentes de prioridad crítica, la familia Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos.<sup>(4)</sup>

*Klebsiella* es un importante patógeno gramnegativos perteneciente a las enterobacterias, que está implicado en una variedad de infecciones nosocomiales como: neumonías, infecciones del torrente sanguíneo, piel/tejidos blandos, etc. Además, posee la capacidad de adquirir mecanismos de resistencia a diferentes grupos de antimicrobianos.<sup>(5)</sup> El grave problema de la multirresistencia en *Klebsiella* se debe a la diseminación genes de resistencia a los antibióticos ubicados en elementos genéticos móviles, como plásmidos y transposones, capaces de propagarse de manera eficiente entre bacterias y huéspedes, dentro y fuera de los hospitales. Estos genes, son portadores de enzimas carbapenemasas tales como KPC y NDM, endémicas en diferentes zonas geográficas del mundo.<sup>(6,7)</sup>

Las enterobacterias resistentes a carbapenémicos mediada por enzimas carbapenemasas, suelen ser resistentes a muchos otros antibióticos betalactámicos y no betalactámicos, lo que da lugar a aislamientos multirresistentes. Algunos de los nuevos antimicrobianos no son activos contra *Klebsiella* productora de metalcarbapenemasa; patógeno para el que son necesarias la combinación de antibióticos en el tratamiento.<sup>(8)</sup> El reconocimiento temprano de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa a través de la vigilancia microbiológica y los estudios epidemiológicos permitirán enfoques oportunos en la prevención de este patógenos considerado una amenaza para la salud pública.<sup>(9)</sup>

Se presenta el primer caso de colonización por *Klebsiella pneumoniae* portadora de NDM en el servicio de neonatología del Hospital General Abel Santamaría y las acciones desarrolladas para evitar su transmisión dentro del servicio.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido pretérmino, bajo peso (Edad gestacional 32,3 semanas y peso al nacer 1790 gramos) que nació el día 3 de enero de 2023 con depresión neonatal ligera por lo que fue hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General Abel Santamaría Cuadrado.

El hemocultivo realizado al nacimiento (3/1/2023) fue positivo a *Estafilococo coagulasa* negativa para el que llevó tratamiento con ampicillin más gentamicina según protocolo del servicio.

Evoluciona hacia la gravedad presentando íctero, anemia, intolerancia digestiva y trombocitopenia. Se realiza hemocultivo el día 10/1/2023 con resultado de *Enterobacter gergoviae*, con igual aislamiento el día 20/1/23.

A pesar del tratamiento antibiótico impuesto según los antibiogramas su evolución no es satisfactoria y en un nuevo hemocultivo realizado el 28/1/2023 se aísla un *enterobacter aglomerans* con fenotipo de resistencia KPC.

Producto a los varios aislamiento microbiológicos y la no adecuada respuesta al tratamiento según los antibiogramas, se referencia esta última muestra al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, donde se obtuvo el crecimiento de *K. pneumoniae* con un patrón de sensibilidad que se expresa en la tabla 1.

**Tabla 1.** Sensibilidad de la cepa aislada de *Klebsiella pneumoniae* portadora de NDM

Antibiótico	Interpretación
Ampicilina / Sulbaltan	Resistente
Amoxicilina/ácido clavulánico	Resistente
Cefotaxima	Resistente
Ceftazidima	Resistente
Cefepima	Resistente
Aztreonam	Resistente
Meropenem	Resistente

**Tabla 1.** Sensibilidad de la cepa aislada de *Klebsiella pneumoniae* portadora de NDM

Antibiótico	Interpretación
Amikacina	Resistente
Gentamicina	Resistente
Ciprofloxacino	Resistente
Fosfomicina	Intermedia
Trimetoprim/sulfametoxazol	Resistente
Colistina	Sensible

**Tabla 2.** Resumen de hemocultivos y terapia antibiótica indicada

Fecha	Hemocultivo	Tratamiento
3-1-23	Estafilococo coagulasa negativo	Ampicilina + Gentamicina
9-1-23	<i>Enterobacter gergoviae</i>	Piperacilina + Vancomicina
14-1-23	<i>Enterobacter gergoviae</i>	Piperacilina + Ciprofloxacina
20-1-23	<i>Enterobacter gergoviae</i>	Meropenem + Ciprofloxacina
28-1-23	<i>Enterobacter agglomerans</i> KPC (envío al IPK)	Meropenem + Colistina
8-2-23	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM (resultado IPK)	Colistina + Fosfomicina

Como se observa en la tabla 2, existió un uso indiscriminado de la antibioticoterapia donde se cortaban los ciclos de tratamiento debido a que el paciente no evolucionaba satisfactoriamente. Al recibirse un resultado de *Enterobacter agglomerans* con fenotipo de resistencia KPC se instauró una terapia empírica con colistina que es lo de elección en estos casos, pero se mantuvo el tratamiento con meropenem por presentar un nivel de resistencia intermedio a los carbapenémicos.

La vigilancia que realiza Cuba ante estos casos, donde se detecte algún tipo de fenotipo de resistencia de las enterobacterias se debe enviar la muestra a estudiar al Instituto de Medicina tropical “Pedro Kouri”.

Ante el dato epidemiológico de la presencia de una *Klebsiella pneumoniae* NDM se adoptaron medidas de contención para evitar la transmisión de este agente dentro del servicio tales como lavado clínico de manos estricto, precauciones de contacto, y desinfección diaria de las superficies en la unidad en donde se encuentra el paciente.

El tratamiento con colistina fue por 48 días, obteniéndose el día 16 de marzo del 2023 un resultado de hemocultivo negativo.

## DISCUSIÓN

En Cuba, *Klebsiella* spp. constituyen uno de los principales patógenos nosocomiales. La vigilancia nacional realizada por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR/IPK) para la caracterización de dicho patógeno lo ratifica. La detección de enzimas carbapenemasas de tipo KPC y NDM constituye una amenaza para el sistema de salud.<sup>(9)</sup>

En Pinar del Río se ha notificado de forma esporádica el aislamiento en muestras clínicas de *Klebsiella* productora de carbapenemasas, según registros del laboratorio de microbiología del hospital Abel Santamaría pero ninguna del tipo NDM.

En estudio multicéntrico realizado en hospitales de Santiago de Cuba el 100% de las muestras clínicas estudiadas de *Klebsiella pneumoniae* presentaron fenotipo de resistencia NDM.<sup>(10)</sup>

El tratamiento de estas infecciones resulta extremadamente problemático. En cuanto al manejo farmacológico, una vez detectada la cepa, el esquema recomendado consta de colistin (polimixina E) y/o tigeciclina.<sup>(11)</sup> Otros autores han descrito remisión total de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en hemocultivos, con el uso de fosfomicina.<sup>(12)</sup>

## CONCLUSIONES

Los factores de riesgo implicados en la adquisición de cepas resistentes a carbapenémicos en el presente caso clínico, fueron el uso indiscriminado de antimicrobianos, además como las condiciones del paciente como prematuridad y bajo peso al nacer.

El uso de colistina asociado a fosfomicina resultó ser efectiva para la resolución de la infección.

En virtud de los antecedentes presentados en este caso, resulta prioritaria la creación de protocolos específicos para el manejo de casos de enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Ello, considerando que son estos antimicrobianos los de última línea en el manejo de infecciones graves.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1; 53(1):60-7.

2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica. Carbapenemasas tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) OPS-OMS [Internet]. 2014 [citado 18 de Febrero 2022]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=24472](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24472)

3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 [citado 18 de Febrero 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.006>

4. Tacconelli E, Magrini N. Mundial priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization. 2017;1-7.

5. Rice LB. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2010 [citado 18 de Febrero 2022];31(Suppl 1(S1)):S7-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/655995>

6. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021 [citado 18 de Febrero 2022];19(2):197-213. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>

7. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 18 de Febrero 2022];4(11):1919-29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0492-8>

8. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- $\beta$ -lactamases: Structure, function, epidemiology, treatment options, and the development pipeline. *Antimicrob Agents Chemother*

[Internet]. 2020[citado 18 de Febrero 2022];64(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00397-20>

9. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. J Infect Dis [Internet]. 2017 [citado 18 de Febrero 2022];215(suppl\_1):S28-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw282>

10. Zayas A, Arias O, Urgell N, Quiñones D. Aislamientos de klebsiellas productoras de carbapenemasas. Una amenaza en hospitales de Santiago de Cuba. Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2022.

11. Gilbert D. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2017.

12. Kyle JM, Stollings JL, White KD, Noto MJ, Wheeler AP. Fosfomicin for multidrug treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase bacteremia. Ann Pharmacother. 2015 Mar;49(3):366-7.

### FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez.

*Análisis formal:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez.

*Investigación:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez.

*Metodología:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez .

*Administración del proyecto:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez.

*Redacción - borrador original:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez.

*Redacción - revisión y edición:* Dianelys de la Caridad Gutiérrez Catañeda, Yisel Hechavarría Gutiérrez.