

Factores asociados a infección por Bacilos Gram-Negativos Resistentes a Carbapenémicos en pacientes hospitalizados en un Hospital General de Agudos

Ongay, Joaquín^{1*}; Núñez, Víctor¹; Gisbert, Patricia^{1,2}; Fernández, Matías^{1,2}; Salvatore, Adrián^{1,2}

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

² Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

Correo electrónico de contacto: ongayjoaquin7@gmail.com

Recibido: 2 de Junio de 2015 - Aceptado: 12 de Junio de 2025

Resumen

Objetivos: Determinar los factores asociados a infección por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos (I-BGNRC) y su morbilidad y mortalidad.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo de episodios de I-BGNRC internados en el Hospital Lagomaggiore, Mendoza. Periodo: 9/2023-9/2024. I-BGNRC: aislamiento de los mismos en cultivos clínicamente significativos.

Resultados: I-BGNRC 19, mujeres 13 (68.5%), edad 44.6 ±11.1 años. Pertenecían a Clínica Médica 7 (36.8%). Comórbidas: DM 6 (31.6%), IMC ≥25kg/m² 5 (26.3%), oncohematológicos e HTA 4 (21%). Internación 3 meses previos 8 (42.1%), cirugía (6 meses previos) 8 (42.1%); abdominal 5 (26.3%). Internación >7 días 19 (100%); uso de IBP 15 (78.9%); ratio paciente/enfermero >3: 14 (73.7%); hipoalbuminemia 11 (57.9%); SNG 11 (57.9%); IOT 8 (42.1%); hipoproteínemia 7 (36.8%); carbapenémicos (mes previo) 7 (36.8%) e inmunosupresores 6 (31.6%). Más de 5 factores de riesgo 15 (78.9%). Colonización previa 12 (63.2%). Aislamientos: *Klebsiella pneumoniae* 9 (47.7%). Mecanismos de resistencia: enzimáticos 11 (57.9%); metalo-β-

lactamasa (MBL) 9 (81.8%) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) 2 (18.1%); dentro del grupo MBL: Nueva Delhi metalo-β-lactamasa (NDM) 7 (77.8%), Verona codificada por integrón metalo-β-lactamasa (VIM) 1 (11.1%) y no se pudo categorizar por falta de disponibilidad de métodos moleculares 1 (11.1%); no enzimático 8 (42.1%). Cultivos positivos: orina 6 (31.6%); hemocultivos 3 (15.8%). Desarrollaron sepsis 11 (57.9%), shock séptico 9 (47.8%) y muertos 3 (15.8%). Antibioticoterapia empírica inadecuada (AEI) 10 (52.6%). Al comparar ≥5 factores de riesgo I-BGNRC vs <5: pase a UTI 12 (80%) vs 0 p 0.003, sepsis 11 (73.3%) vs 0 p 0.008 y shock séptico 9 (60%) vs 0 p 0.03.

Conclusiones: En nuestra serie la I-BGNRC mayormente fue en mujeres, con foco urinario. Prevalentemente se aisló *Klebsiella pneumoniae*. El mecanismo de resistencia más frecuente fue enzimático de tipo NDM. Remarcamos la colonización previa como factor de riesgo en más de la mitad de los casos. La presencia de complicaciones como la sepsis o muerte se asoció con la presencia de ≥5 factores de riesgo.

Abstract

Objectives: To determine the factors associated with infection by carbapenem

resistant Gram-negative bacilli (CRGNB-I) and its morbidity and mortality.

Materials and methods: Retrospective, observational, descriptive, and comparative study of episodes of CRGNB-I inpatients at Hospital Lagomaggiore, Mendoza. Period: 9/2023–9/2024. CR-GNB-I: isolation of such pathogens in clinically significant cultures.

Results: CRGNB-I: 19 cases, 13 (68.5%) female, mean age 44.6 ± 11.1 years. Admitted to Internal Medicine: 7 (36.8%). Comorbidities: DM 6 (31.6%), BMI ≥ 25 kg/m² 5 (26.3%), oncohematologic and HTN 4 (21%). Prior hospitalization in last 3 months: 8 (42.1%), prior surgery (in last 6 months) 8 (42.1%); abdominal in 5 (62.5%). Hospital stay >7 days: 19 (100%); PPI use: 15 (78.9%); patient/nurse ratio >3:1 in 14 (73.7%); hypoalbuminemia: 11 (57.9%); NG tube: 11 (57.9%); OTI: 8 (42.1%); hypoproteinemia: 7 (36.8%); carbapenem use in previous month: 7 (36.8%); immunosuppressants: 6 (31.6%). More than 5 risk factors: 15 (78.95%). Prior colonization: 12 (63.2%). Isolates: *Klebsiella pneumoniae* in 9 (47.7%). Resistance mechanisms: enzymatic in 11 (57.9%)—New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) in 9 (81.8%), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in 2 (18.1%). Within the MBL group: New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) 7 (77.8%), Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM) 1 (11.1%), and could not be categorized due to lack of availability of molecular methods 1 (11.1%); non-enzymatic in 8 (42.1%). Positive cultures: urine 6 (31.6%), bacteremia 3 (15.8%). Sepsis in 11 (57.9%), septic shock 9 (47.8%), and death 3 (15.8%). Inadequate empirical antibiotic therapy (IEAT): 10 (52.6%). Comparing ≥ 5 CR-GNB-I risk factors vs <5: ICU transfer 12 (80%) vs 0, $p=0.003$; sepsis

11 (73.3%) vs 0, $p=0.008$; septic shock 9 (60%) vs 0, $p=0.03$.

Conclusions: In our series, CRGNB-I occurred mostly in women, with a urinary source. *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated organism. The most common resistance mechanism was enzymatic (NDM type). Prior colonization was a relevant risk factor. The presence of ≥ 5 risk factors was associated with complications such as sepsis and death.

Introducción

Los bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos (BGNRC) son responsables de aproximadamente el 40% de las infecciones en servicios de cuidados intensivos, asociándose a elevada morbimortalidad, especialmente en países de bajos recursos, debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles. Su diseminación global los ha convertido en un problema de salud pública.¹⁻³ En el año 2019, un estimado de 4.95 millones de muertes fueron atribuibles a bacterias resistentes a los antibióticos.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó la lista de patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevas moléculas, categorizando como “*prioridad crítica*” a Enterobacterias y complejo *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.³

La resistencia a carbapenémicos de estos microorganismos resulta de la expresión de mecanismos enzimáticos (hidrólisis por beta-lactamasas) y no enzimáticos (bomba de eflujo e impermeabilidad de membrana externa) y pueden ser transmitidos de forma horizontal a través de elementos genéticos móviles.²

Con el objetivo de determinar factores asociados a infección por BGNRC (I-BGNRC)

y su morbimortalidad se presentan 19 casos de I-BGNRC en pacientes internados en un hospital general de agudos.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo de episodios de I-BGNRC internados en el Hospital Lagomaggiore, Mendoza, durante un período de un año comprendido entre septiembre de 2023 y 2024.

Se definió a I-BGNRC al aislamiento de BGN resistente *in vitro* al menos a un carbapenémico en cultivos clínicamente significativos.

Se consideró antibioticoterapia empírica inadecuada (AEI) al caso en el que el antibiótico indicado resultó resistente respecto al perfil de sensibilidad del microorganismo identificado en colonizaciones rectales previa.

Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas por el método de difusión con discos y E-test en agar Mueller Hinton y por el método automatizado Vitek 2 Compact (Biomérieux). Se utilizaron los puntos de corte establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*.⁴

Los procedimientos utilizados en los pacientes han sido realizados tras la obtención del consentimiento informado.

Análisis estadístico: medidas de tendencia central, dispersión, análisis univariado mediante χ^2 o *test* de *Student* con criterio de significación error $\alpha < 5\%$.

Resultados

Se presentaron 19 casos de I-BGNRC, de los cuales eran mujeres 13 (68.5%). La edad fue de 44.6 ± 11.1 años. Presentaban *score* de

Charlson >4 : 15 (78.9%) y APACHE II >21 : 7 (36.8%).

Pertenecían a Clínica Médica 7 (36.8%), Traumatología 6 (31.6%), UTI 5 (26.3%) y Urología 1 (5.3%).

Comórbidas: DM 6 (31.6%), IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 5 (26.3%), oncohematológicos e HTA 4 (21%) respectivamente, hipotiroidismo y EPOC 1 (5.3%) respectivamente.

Los factores de riesgo evaluados fueron: antecedente de internación en los 3 meses previos 8 (42.1%), cirugía (6 meses previos) 8 (42.1%), de las cuales abdominales 5 (62.5%). Internación prolongada (>7 días) 19 (100%); uso de IBP 15 (78.9%); ratio paciente/enfermero >3 : 14 (73.7%); hipoalbuminemia 11 (57.9%); SNG 11 (57.9%); IOT 8 (42.1%); hipoproteinemia 7 (36.8%); carbapenémicos (mes previo) 7 (36.8%) e inmunosupresores 6 (31.6%). Presentaron ≥ 5 factores de riesgo 15 (78.95%) pacientes.

Contaban con antecedente de colonización previa 12 (63.2%), de los cuales desarrollaron infección por bacterias con el mismo mecanismo de resistencia 7 (58.3%). Entre los infectados sin colonización previa presentaron posteriormente hisopados positivos BGNRC 4 (57.1%).

Los aislamientos microbiológicos se muestran en el **Gráfico 1**.

Los mecanismos de resistencia en nuestra muestra se muestran en la **Tabla 1**.

Se dividió a los grupos de bacterias aisladas entre Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*) y BGN no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y complejo *Acinetobacter baumannii*) para analizar mecanismos de resistencias de cada uno. Enterobacterales 11 (57.89%): mecanismos de resistencia enzimático 9 (81.81%) y no enzimático 2

(18.18%). BGN no fermentadores 8 (42.10%): mecanismo de resistencia no enzimático 7 (87.5%) y enzimático 1 (12.5%)

Los cultivos positivos se muestran en **Gráfico 2**.

Tuvieron bacteriemia 3 (15.8%) pacientes, las cuales se catalogaron como bacteriemia primaria 1 (33.3%), infección asociada al catéter 1 (33.3%) y secundaria a absceso hepático 1 (33.3%). Desarrollaron sepsis 11 (57.9%), *shock séptico* 9 (47.8%) y letalidad hospitalaria 3 (15.8%).

La administración de antibioticoterapia empírica inadecuada (AEI) fue evidenciada en 10 (52.6%) casos.

Al comparar pacientes con ≥ 5 factores de riesgo I-BGNRC vs < 5 : AEI 9 (60%) vs 1 (25%) p 0.21, pase a UTI 12 (80%) vs 0 p 0.003, bacteriemia 3 (20%) vs 0 p 0.18, sepsis 11 (73.3%) vs 0 p 0.008 y *shock séptico* 9 (60%) vs 0 p 0.03, muerte 3 (20%) vs 0 p 0.33.

Discusión

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza para la salud a nivel mundial. En el año 2019, se realizó un estudio donde se estimó que *A. baumannii* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos fueron responsables de aproximadamente entre 50000 y 100000 muertes cada uno. En años recientes, la prevalencia de bacterias resistentes a carbapenémicos ha ido en aumento y la pandemia por COVID19 ha intensificado esta situación.^{5,6}

El aislamiento microbiológico de nuestra investigación se correlaciona con lo reportado en la bibliografía ya que los gérmenes más aislados fueron *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, representando un buen escenario para la descripción y evaluación de los resultados.^{2,7}

Los mecanismos de resistencia de BGN a carbapenémicos pueden ser enzimáticos (producción de β -lactamasas) y no enzimáticos (principalmente bomba de eflujo e impermeabilidad de membrana externa). Las β -lactamasas se clasifican en 4 clases (A, B, C, D) en base a su estructura molecular y mecanismo de hidrólisis (clasificación de Ambler); y en 2 tipos (serin- β -lactamasas y MBL) de acuerdo con la configuración del sitio activo (serina o zinc). Las β -lactamasas con acción carbapenemasa de mayor relevancia son MBL (NDM, VIM) y serin- β -lactamasa (SBL), dentro de las que se encuentran, por ejemplo, KPC y OXA. Este mecanismo de resistencia puede ser codificado por genes cromosómicos, pero más frecuentemente por transmisión horizontal entre BGN a través de elementos genéticos móviles (plásmidos o transposones), favoreciendo aún más, la expansión de la resistencia antimicrobiana. Por otro lado, los mecanismos no enzimáticos están determinados principalmente por la impermeabilidad de la membrana a los antimicrobianos y la bomba de eflujo en el espacio periplásmico, y son codificadas por genes cromosómicos.^{2,8,9}

En nuestra muestra, el mecanismo de resistencia más frecuente en más de la mitad de los casos fue el enzimático, predominantemente MBL, la enzima NDM. Este mecanismo de resistencia fue aislado principalmente en el grupo de los *Enterobacterales*. En el 40% aproximadamente restante, se evidenció el mecanismo de resistencia no enzimático, principalmente en los BGN no fermentadores (*A. baumannii* y *P. aeruginosa*), coincidiendo ambos datos con lo descrito en la bibliografía.²

Dos tercios de los pacientes tenían el antecedente de colonización rectal previa y la mayoría de ellos, desarrolló infección

invasiva por el mismo mecanismo de resistencia por el cual se encontraban colonizados, lo que podría interpretarse como parte del mecanismo de transmisión horizontal de elementos genéticos entre BGN para la resistencia antimicrobiana y, por ende, ser considerado como un factor de riesgo de desarrollo de infección invasiva.^{2,10,11}

Respecto a los factores de riesgo descriptos en la bibliografía considerados para el desarrollo de I-BGNRC, todos los pacientes tuvieron una internación mayor a 7 días y un 40% antecedente de procedimientos quirúrgicos previos, exposición previa a antibióticos de amplio espectro y uso de SNG o IOT (dispositivos invasivos), similar a lo demostrado en la bibliografía.^{10,12} Cabe mencionar que casi el 80% de los pacientes usaba IBP y más de la mitad tenían hipoalbuminemia, ambos considerados en la bibliografía como factores de riesgo para colonización rectal y a su vez también son factor de riesgo para I-BGNRC.¹³⁻¹⁵

Las comorbilidades se mencionan por algunos autores como factores de riesgo para el desarrollo de colonización o I-BGNRC, aunque las mismas varían en las diferentes series. En nuestra muestra, las comórbidas más frecuentes fueron diabetes mellitus, sobrepeso / obesidad, patología oncohematológica e hipertensión arterial esencial. Está reportado que el sobrepeso/obesidad se han asociado al riesgo para la I-BGNRC.¹²

El aislamiento microbiológico se obtuvo con mayor frecuencia a partir del cultivo de orina, piel y partes blandas y muestras respiratorias. Al realizar la búsqueda bibliográfica, pudimos evidenciar que las muestras de donde se obtiene el mayor rédito para el rescate microbiológico, coinciden con nuestra muestra.^{2,7} Tuvieron bacteriemia el 15.8%, todos estos pacientes tenían más de ≥ 5 factores de riesgo, en

otros estudios se ha reportado bacteriemia entre 13-47% y se asocia con una tasa de mortalidad elevada.^{2,7}

En cuanto a las complicaciones/morbimortalidad, pudimos observar una elevada tasa de las mismas. En nuestro estudio casi el 80% de los pacientes tuvieron *score* de Charlson >4 . La letalidad fue del 15%, la misma es muy variable en la bibliografía, sin embargo, más de la mitad de los pacientes desarrollaron sepsis o *shock* séptico, siendo estas cifras superiores a las reportadas en la bibliografía.¹³ Al realizar el análisis comparativo pudimos observar que aquellos pacientes que tuvieron ≥ 5 factores de riesgo fue más frecuente que tuvieran sepsis o *shock* séptico, sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. La mayor frecuencia de complicaciones podría deberse a que aproximadamente la mitad de los pacientes, no recibieron una terapia antimicrobiana empírica adecuada. El pase a UTI fue significativamente más frecuente en este grupo de pacientes, al igual que se ha evidenciado en otros trabajos de infecciones por microorganismos multirresistentes.^{16,17} Lamentablemente no contamos con la posibilidad de comparar estos datos por falta de publicaciones que sumen o agrupen factores de riesgo.

Consideramos que posterior a este análisis en nuestro hospital, es fundamental reforzar las medidas de impacto de control de infecciones para disminuir la transmisión horizontal de mecanismos de resistencia plasmídicos (β -lactamasa NMD) y optimizar el uso de antimicrobianos para evitar la selección de cepas mutantes multirresistentes, ya que hemos observado una frecuencia similar de mecanismos de resistencia tanto enzimáticos como no enzimáticos, si bien el primero fue más prevalente.

Además, se podría plantear en pacientes con presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollo de I-BGNRC evaluar un tratamiento empírico con cobertura para dichos microorganismos, tengan o no el antecedente previo de colonización rectal, para evitar las complicaciones posteriores. En nuestro estudio pudimos observar que 7 (36,8%) de los I-BGNRC no estaban colonizados por dichos microorganismos, pero de ellos, 5 (71,4%) presentaban 5 o más factores de riesgo de infección por BGNRC.

Conclusión

En nuestra serie la I-BGNRC mayormente fue en mujeres, con foco urinario y se aisló *K. pneumoniae* como germen más frecuente. El mecanismo de resistencia más frecuente fue enzimático de tipo NDM. Remarcamos la colonización previa como factor de riesgo en más de la mitad de los casos. La presencia de complicaciones como la sepsis o muerte se asoció con la presencia de ≥ 5 factores de riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Zeng M, Xia J, Zong Z, Shi Y, Ni Y, Hu F, *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(4):653-71.
2. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):609-16.
3. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. *Who.int.* World Health Organization; 2024.
4. Clinical & Laboratory Standards Institute. Es el sistema de referencia de un libro para el laboratorio. 2019. 5° Edición 34.
5. Ranjbar R, Alam M. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55.
6. Ma J, Song X, Li M, Yu Z, Cheng W, Yu Z, *et al.* Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiol Res.* 2023;266(127249):127249.
7. Hammour KA, Abu-Farha R, Itani R, Karout S, Allan A, Manaseer Q, *et al.* The prevalence of Carbapenem Resistance Gram negative pathogens in a Tertiary Teaching Hospital in Jordan. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):634.
8. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):61.
9. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(2):234.
10. Pérez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, Kostyanov T, de Kraker MEA, Feifel J, *et al.* Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: an international matched case-control study (EURECA). *EClinicalMedicine.* 2023;57(101871):101871.
11. Soria Segarra C, Delgado Valverde M, Serrano García ML, López Hernández I, Navarro Marí JM, Gutiérrez Fernández

- J. Infections in patients colonized with carbapenem resistant Gram-negative bacteria in a medium Spanish city. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(5):450-8.
12. Barber KE, Wagner JL, Larry RC, Stover KR. Frequency of and risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Med Microbiol.* 2021;70(2):001286.
13. Kedišaletše M, Phumuzile D, Angela D, Andrew W, Mae N-F. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales in Africa: A systematic review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023;35:297-306.
14. Yuan W, Xu J, Guo L, Chen Y, Gu J, Zhang H, et al. Clinical risk factors and microbiological and intestinal characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization and subsequent infection. *Microbiol Spectr.* 2022;10(6):e0190621.
15. Willems RPJ, van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Evaluation of the association between gastric acid suppression and risk of intestinal colonization with multidrug-resistant microorganisms: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):561-71.
16. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors and Clinical Impact of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1180-5. doi:10.1086/648451
17. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Puente Fuertes L, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(5):427-34.

Anexo

Gráfico 1. Aislamiento microbiológico.

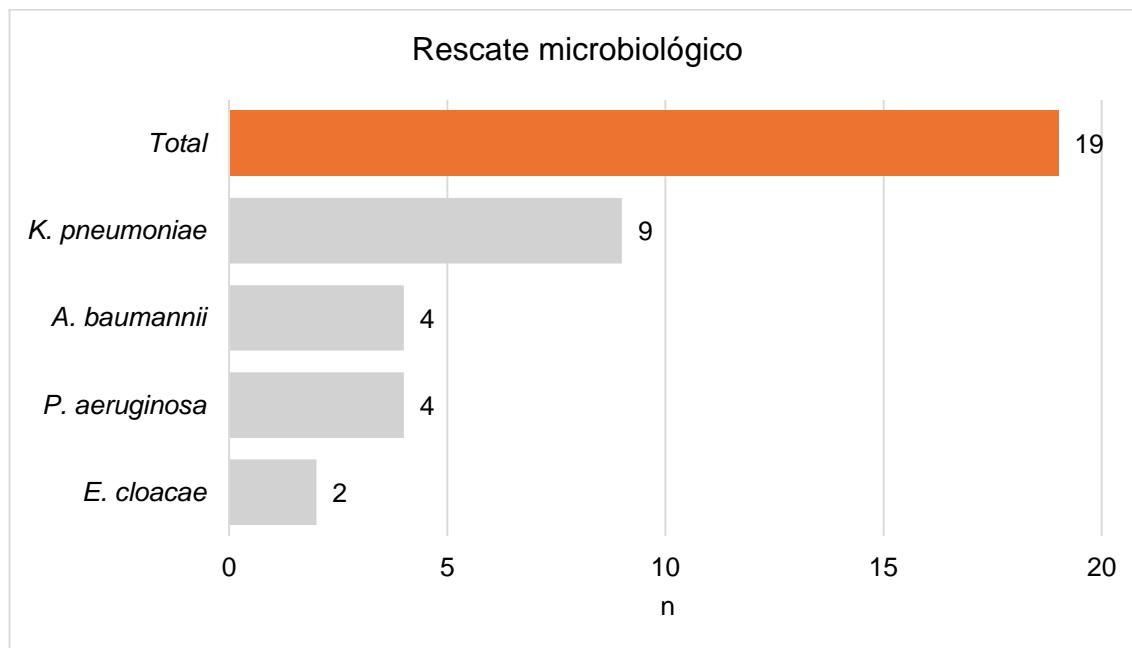


Tabla 1. Mecanismos de resistencia

Mecanismo de resistencia	n (%)
Enzimático	11 (57.9%)
MBL	9 (81.1%)
- NDM	7 (77.8%)
- VIM	1 (11.1%)
SBL	2 (18.1%)
- KPC	2 (100%)
No enzimático	8 (42.1%)

MBL: metalo- β -lactamasa

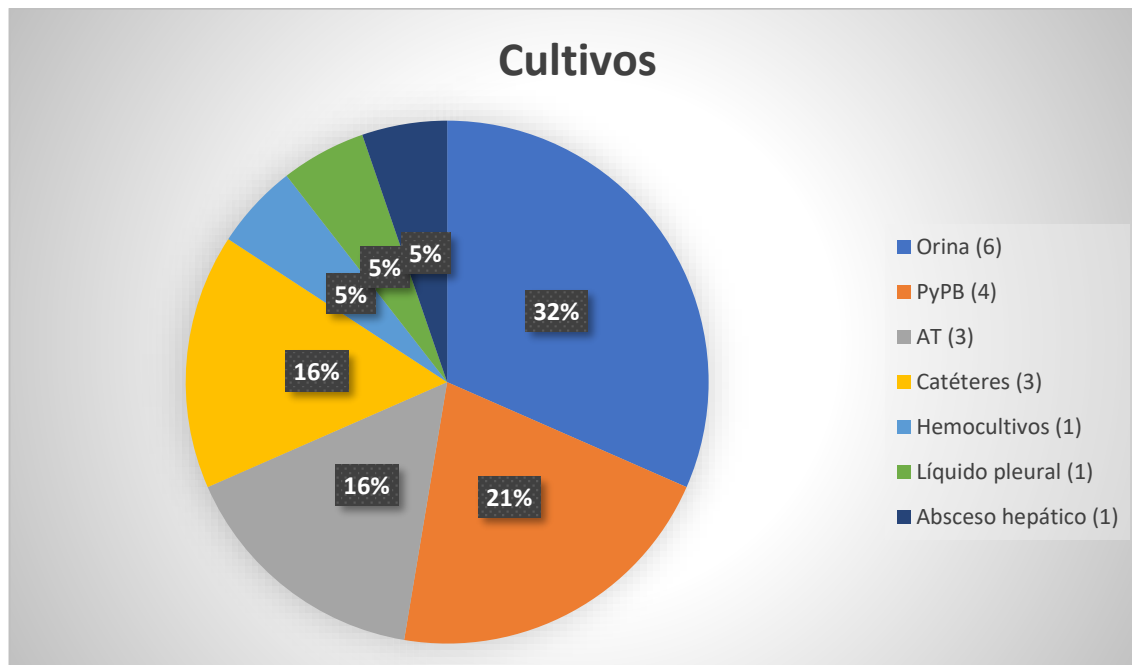
NDM: Nueva Delhi metalo- β -lactamasa

VIM: Verona codificada por integrón metalo- β -lactamasa

SBL: serin- β -lactamasa

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa

Gráfico 2. Cultivos positivos



PyPB: Piel y partes blandas, AT: aspirado traqueal.