



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Echeverri Toro, Lina María; Cataño Correa, Juan Carlos
Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia
Iatreia, vol. 23, núm. 3, septiembre, 2010, pp. 240-249
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180518994006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia

Lina María Echeverri Toro¹, Juan Carlos Cataño Correa²

RESUMEN

La resistencia bacteriana es un problema serio, de magnitud creciente y presentación universal, que reviste gran importancia, especialmente en los ambientes hospitalarios; los microorganismos más frecuentemente aislados de pacientes con infecciones intrahospitalarias son *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En Medellín, sin embargo, *Klebsiella pneumoniae* ha cobrado gran importancia en años recientes debido a su gran incremento como agente causal de ese tipo de infecciones, lo que motiva esta revisión. Se incluyen los siguientes aspectos: microbiología, epidemiología, diseminación, resistencia a los beta-lactámicos y sus mecanismos, impacto clínico e importancia del problema en la ciudad.

Palabras clave

Antibióticos beta-lactámicos, Beta-lactamasas, Carbapenemasas, Infecciones intrahospitalarias, *Klebsiella pneumoniae*

SUMMARY

Klebsiella pneumoniae as a nosocomial pathogen: epidemiology and drug resistance

Worldwide, bacterial resistance is an increasingly serious problem, especially in hospital environments. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* are the most frequently isolated microorganisms in patients with nosocomial infections. In Medellín, Colombia, however, *Klebsiella pneumoniae* has become increasingly important in this kind of infection, for which reason this review was carried out. It includes the following aspects: microbiology, epidemiology, dissemination, resistance to betalactamic antibiotics and its mechanisms, clinical impact and importance of the problem in this city.

Key words

Beta-lactamic antibiotics, Betalactamases, Carbapenemases, *Klebsiella pneumoniae*, Nosocomial infections

¹ Médica CES, Residente de Microbiología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, y Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Internista e Infectólogo, Profesor de la Sección de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Juan Carlos Cataño Correa; kataju@hotmail.com

Recibido: octubre 06 de 2009

Aceptado: febrero 11 de 2010

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo existe un problema serio y creciente de resistencia bacteriana. De acuerdo con diferentes informes internacionales y locales, los dos agentes aislados con mayor frecuencia como causantes de infecciones intrahospitalarias son *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*;¹⁻³ en Medellín, sin embargo, *Klebsiella pneumoniae* ha cobrado gran importancia debido a su incremento desproporcionado como agente causal de ese tipo de infecciones de difícil tratamiento, con afectación muy variada: tracto urinario, pulmones, tejidos blandos, área quirúrgica y sepsis;^{4,5} existe un claro aumento en la prevalencia de *K. pneumoniae* resistente, lo que explica además estancias hospitalarias prolongadas y una tasa de mortalidad que según algunos autores es de 27,3%.⁴⁻⁶ Lo anterior se ve corroborado en Medellín por los datos que suministra el Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos en Medellín (GERMEN), resultantes de informes epidemiológicos de 13 instituciones hospitalarias del Área Metropolitana de esta ciudad durante los años 2007-2008, según los cuales *Klebsiella pneumoniae* fue el tercer microorganismo aislado de sangre (9%) y el segundo a partir de orina (9%) en los servicios hospitalarios que aportaron datos.⁶ Los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos son los que tienen mayor riesgo de desarrollar infección por este germen, que constituye la primera causa de infecciones en esta población específica, con una prevalencia del 14,8%.⁶

Una característica muy importante de *K. pneumoniae* es su alta resistencia a los antibióticos beta-lactámicos, principalmente por la producción de beta-lactamasas, enzimas que hidrolizan dichos medicamentos, entre las cuales las de mayor interés son las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas;^{1,2} lo importante de esta resistencia radica en que los beta-lactámicos, potentes bactericidas, son los antibióticos más a menudo prescritos en el mundo: en efecto, constituyen el 50% del consumo global de este tipo de fármacos.³

LA BACTERIA Y SU ENTORNO

La familia *Enterobacteriaceae* comprende en general el 50% de los aislamientos hechos en pacientes con infecciones adquiridas en los hospitales y el 80% de todos los aislamientos de gérmenes gram negativos;⁷ entre las bacterias de esta familia el segundo género en

importancia es *Klebsiella spp.*, con *K. pneumoniae* como la especie más estudiada y de mayor relevancia clínica, porque desempeña un papel importante como agente etiológico de enfermedades infecciosas oportunistas.⁸

K. pneumoniae es una bacteria de forma bacilar, gramnegativa, anaerobia facultativa, inmóvil y usualmente encapsulada,⁴ ampliamente esparcida en el ambiente, y presente de manera especial en las superficies mucosas de mamíferos; en los seres humanos coloniza la nasofaringe y el tracto gastrointestinal.⁹⁻¹¹ La tasa de detección de adultos portadores de *K. pneumoniae* en materia fecal es de 5-38%, y en nasofaringe entre 1 y 6%; en los niños el estado de portador fecal puede alcanzar el 100%.⁷ Al respecto, es importante señalar que la tasa de colonización se incrementa hasta tres veces en el ambiente hospitalario, en forma directamente proporcional a la duración de la estancia y, especialmente, a la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora comensal. Es así como se han informado los siguientes porcentajes de colonización en pacientes hospitalizados: en materia fecal: 77%; en la faringe: 19%, y en las manos: 42%. Esta alta frecuencia de colonización intrahospitalaria está definitivamente asociada con el uso de antibióticos de amplio espectro más que con factores asociados al cuidado de la salud.

EPIDEMIOLOGÍA

Todos estos aspectos adquieren mayor importancia porque los seres humanos podemos ser portadores de *K. pneumoniae* durante muchos años, con el riesgo de adquirir infecciones por ella y de diseminarla no solo en ambientes hospitalarios sino también en la comunidad, situación que se puede agravar dependiendo de su creciente resistencia a muchos antimicrobianos.^{9,11} Además, recientemente se ha demostrado que los pacientes colonizados por *K. pneumoniae* tienen dos a cuatro veces más infecciones asociadas al cuidado de la salud que los no colonizados.¹¹

Durante 2008 se informaron en todo el mundo frecuencias altas de aislamiento de *K. pneumoniae* productora de BLEE, así: 9% en Europa y Estados Unidos, 25% en Asia y 45% en Sur América; en Colombia el problema es muy semejante al del resto del mundo, con porcentajes de resistencia cercanos al 32%, pero carecemos de sistemas de información para el seguimiento de la resistencia en

cápsula de *K. pneumoniae* se compone de polisacáridos complejos y tiene subunidades repetidas de 4 a 6 azúcares, además de ácidos urónicos con carga negativa; tales subunidades permiten clasificarla en 77 tipos serológicos.¹⁰ Las adhesinas y fimbrias no flagelares en la superficie de la bacteria, constituidas por subunidades de proteínas poliméricas, le permiten adherirse a las superficies y mantener el contacto con la célula hospedera. Posee además el antígeno O —lipopolisacárido— que protege a la bacteria contra la muerte mediada por el complemento; cuenta también con la actividad de la endotoxina, que facilita su multiplicación en los tejidos del hospedero.^{20,21} Recientemente se ha demostrado también la presencia de plásmidos relacionados con la expresión de proteínas que median la fijación de este microorganismo a superficies plásticas, como las de catéteres vasculares y sondas vesicales.^{20,21} También secreta sideróforos, que son quelantes del hierro, metal esencial para el crecimiento bacteriano; de esta manera asegura la obtención de tal nutriente y facilita su permanencia en el tejido afectado.^{10,11}

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

En cuanto a la resistencia múltiple de las bacterias gramnegativas a los antibióticos, es producto de una combinación de mecanismos, algunos de ellos inherentes a la especie y otros adquiridos mediante elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones. Entre estos mecanismos de resistencia se destaca en *K. pneumoniae* la presencia de betalactamasas sumada a la pérdida o modificación de porinas, lo cual lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana.^{22,23} Esto explica que *K. pneumoniae* presente alta resistencia a los antibióticos betalactámicos,^{1,2} lo cual es de gran importancia porque estos antibióticos —los más prescritos en todo el mundo— son bactericidas potentes.³ Dichas beta-lactamasas son un grupo muy heterogéneo de enzimas que confieren distintos grados de resistencia; en la actualidad hay descritas más de 700. Estructuralmente son proteínas compuestas por hojas β plegadas y hélices α , capaces de inactivar diferentes familias de antibióticos beta-lactámicos en el espacio periplásmico antes de que hagan contacto con su blanco molecular.²⁴ El mecanismo de acción de estas enzimas consiste en hidrolizar el anillo beta-lactámico uniéndose a él mediante un enlace no covalente y adicionando una

molécula de agua; al hidrolizar el anillo, el antibiótico beta-lactámico pierde sus propiedades y es incapaz de unirse a las proteínas captadoras de penicilina (PBP por la sigla en inglés de *penicillin binding proteins*). Estas PBP tienen actividad de peptidasas en el ensamblaje final del peptidoglicano, componente principal de la pared celular bacteriana, que es la estructura que le confiere turgencia a la bacteria; cuando la pared se debilita la bacteria simplemente estalla.^{7,19,24}

Las beta-lactamasas de mayor importancia en la actualidad son las que se clasifican como de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas. Estas numerosas enzimas se han clasificado de muy diversas maneras, a saber: según su estructura, su función, el sustrato al que se unen, las sustancias que las inhiben, sus parámetros cinéticos y su expresión, o sea, si está codificada en el cromosoma o en plásmidos. En la actualidad las dos clasificaciones vigentes son la de Ambler y la de Bush-Jacoby-Medeiros.^{14,24}

La clasificación de Ambler, propuesta en 1980, se basa en la estructura molecular y la secuencia de aminoácidos de las enzimas: comprende los grupos A, B, C y D. Las beta-lactamasas de los grupos A, C y D tienen en su estructura el aminoácido serina y se llaman por ello serina-beta-lactamasas; estas enzimas hidrolizan penicilinas, oxacilina y cefalosporinas. Las del grupo B se conocen como metalo-beta-lactamasas y se diferencian de los otros tres grupos en que tienen como cofactor un ion de zinc en su estructura, que es necesario para poder ejercer su acción enzimática sobre penicilinas, cefalosporinas y carbapenems pero no sobre monobactámicos.^{25,26}

La clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros surgió en 1995 y se basa en las similitudes de la función de las enzimas. Las agrupa del 1 al 4, y el grupo 2 se subdivide con letras de la a la f; de este grupo, la mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico; el grupo 2b es el que corresponde a las BLEE,^{7,25} y los grupos 2f y 3 corresponden a las carbapenemasas, que están adquiriendo mucha importancia en la actualidad debido a que son beta-lactamasas con eficacia catalítica para la hidrólisis de los carbapenems, antibióticos que se tenían como única opción para tratar a los pacientes infectados por microorganismos productores de BLEE.

En general, las beta-lactamasas han tenido un proceso evolutivo muy interesante: a principios de los años 80

aparecieron en el mundo las primeras bacterias resistentes a los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas de primera generación) debido a la acción de las beta-lactamasas; estos informes iniciales se relacionaron particularmente con *E. coli* y *K. pneumoniae*,^{14,27} por cuya razón la industria farmacéutica se vio obligada a desarrollar nuevos antibióticos de más amplio espectro conocidos como oximino-beta-lactámicos: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y el monobactámico aztreonam, que no eran hidrolizados por las beta-lactamasas iniciales; solo dos años después, en 1983, se reportó la primera BLEE mediada por plásmidos, la cual sí tenía actividad frente a los oximino-beta-lactámicos.^{14,28} En Alemania se describieron las primeras betalactamasas de espectro extendido en una cepa de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, aislada de una paciente griega llamada *Temoniera*, de ahí que esta nueva familia de enzimas recibió el nombre TEM. Por lo tanto, las enzimas que antes tenían actividad contra las penicilinas y cefalosporinas de primera generación, ahora la adquirieron también contra las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam, y desde entonces se denominan beta-lactamasas de espectro extendido o BLEE.^{24,25,29}

Tanto la actividad de las BLEE como la de las carbapenemasas se relacionan con mutaciones puntuales, que corresponden al cambio en uno o varios aminoácidos de su estructura original. Por ejemplo, en TEM-1 si se cambia lisina por glicina o por glutamato se modifica la actividad y se convierte en TEM-3, y en el caso de SHV-1, si se cambia glicina por serina en la posición 238, se convierte en SHV-2 con actividad de BLEE, codificada por plásmidos y por lo tanto transferible. Se ha encontrado que estos cambios puntuales de aminoácidos en la secuencia original se deben a la presión selectiva ejercida por el uso masivo de antibióticos en los hospitales, principalmente en las UCI.^{15,18,19,24,25,27,30-33}

En cuanto a las carbapenemasas, en 1982 se identificó la primera, SME-1, en aislamientos de *Serratia marcescens* en Londres; luego, en 1984 en el sur de California se identificó la IMI-1 en *Enterobacter cloacae*; posteriormente, en 1990 en un hospital francés se identificó la NMC-A también en *Enterobacter cloacae*. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar las amino-carboxi-penicilinas como cefalotina, imipenem y aztreonam; su actividad es inhibida parcialmente por el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. En 1996 se

aisló la primera bacteria productora de la enzima KPC, llamada KPC-1; se trataba de una cepa de *K. pneumoniae* aislada en un hospital de Carolina del Norte, Estados Unidos.³⁴ Luego se siguió aislando estas enzimas de forma infrecuente hasta 2001, cuando se informaron brotes de *Enterobacteriaceae* productoras de KPC en hospitales de Nueva York y Nueva Jersey, las cuales se siguieron diseminando; hasta el presente se las ha reportado en 27 estados de Estados Unidos y en otros países incluidos China, Colombia, Israel, Brasil y Francia. La mayoría de las enzimas KPC se detectan en aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* pero también se las ha informado en otros géneros de la familia *Enterobacteriaceae* como *Proteus* spp, *Serratia* spp, *Salmonella* spp y *Citrobacter* spp.⁸ Los genes KPC fueron numerados consecutivamente a medida que se identificaban, pero la taxonomía reciente ha venido corrigiendo la secuenciación del gen *BlaKPC-1* demostrando por ejemplo que *KPC-1* y *KPC-2* son idénticos.³⁴

Durante el año 2005 se identificaron en diferentes hospitales de Colombia dos aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems. Ambos fueron BLEE negativos y tuvieron un alto nivel de resistencia (concentración inhibitoria mínima -CIM- mayor de 256 µg/mL) para los tres carbapenems probados. Se estudiaron ambas cepas por secuenciación y se halló que tenían las enzimas KPC, con el gen *BlaKPC-2*.¹²

IMPACTO CLÍNICO

En 2006, en Israel, se aisló una cepa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems que estuvo implicada previamente en brotes en Estados Unidos; la tasa de mortalidad asociada con ella fue del 44%.⁹ En 2007, en Grecia, se informó *K. pneumoniae* resistente a carbapenems, mediante una carbapenemasa perteneciente a la familia VIM; representaba el 42% de todos los aislamientos de este microorganismo, que fueron principalmente de la sangre según informó el *Sistema de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana Europea (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS)*. El número total de casos para el año 2007 en Grecia fue de 4.200 con una tasa de mortalidad del 44% equivalente a 17 muertes/100.000 habitantes.⁹ Para ese mismo año, según los datos presentados al CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), hubo un 8% de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems comparado con menos del 1% reportado

en 2000.³⁵ Un estudio llevado a cabo en un hospital de Nueva York demostró que tener *K. pneumoniae* resistente a carbapenems es un factor independiente de mortalidad: es tres veces más probable morir durante la hospitalización si los pacientes se infectan con este germen que si lo hacen con cepas susceptibles de este mismo microorganismo.³⁵ Un estudio hecho en Israel con adultos hospitalizados, entre 2003 y 2006, demostró que los factores que predicen la adquisición de *K. pneumoniae* resistente fueron la estancia prolongada, la edad por encima de 60 años, la presencia de enfermedad pulmonar crónica y de enfermedades neurológicas, los procedimientos invasivos no quirúrgicos y, principalmente, el mal estado funcional, la estancia en UCI y el consumo previo de antibióticos, sobre todo quinolonas, aminoglicósidos y carbapenems.^{8,35-37} En cuanto a la mortalidad, encontraron tasas del 44% en los pacientes con cepas resistentes y del 12,5% en los que tenían cepas sensibles; los factores que predecían la mortalidad eran: la enfermedad renal, el mal estado funcional, la estancia hospitalaria prolongada, la estancia en UCI, el uso de catéter venoso central o catéter urinario, la ventilación mecánica y los procedimientos invasivos no quirúrgicos.³⁷

Varios estudios han demostrado que el inicio de una terapia antibiótica empírica inadecuada para la bacteriemia se asocia con mal pronóstico. Se conocen informes de terapia inadecuada en el 23-53% de los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes.³⁸ En un estudio prospectivo de cohorte hecho en un hospital de Missouri, EE. UU., durante 6 meses entre 2006 y 2007, se incluyeron pacientes no hospitalizados en UCI pero con bacteriemia por bacilos gramnegativos; se encontró que los antibióticos prescritos con mayor frecuencia, durante las primeras 24 horas, con actividad contra dichos bacilos, fueron cefepime (43,6%), ciprofloxacina (22,8%), piperacilina/tazobactam (15,6%), gentamicina (11,2%), ceftriaxona (8,8%), meropenem (3,6%) y ampicilina/sulbactam (2%); el 31,6% de los pacientes recibieron terapia antibiótica empírica inadecuada. A varios pacientes les prescribieron más de un antibiótico simultáneamente.³⁸

En un estudio realizado en 11 hospitales de Brooklyn entre diciembre de 2002 y febrero de 2003, se incluyeron todos los pacientes con aislamientos de *K. pneumoniae*; el 45% tenían BLEE y el 3,3% de estos tenían KPC-2; el 47% de los pacientes con bacteriemia murieron en los primeros 14

días después de tener el cultivo positivo, lo cual alerta sobre la necesidad de hacer un tratamiento antibiótico empírico adecuado cuando existe la posibilidad de estar frente a este tipo de gérmenes.⁸

Las BLEE se asocian con resistencia a muchos antibióticos como aminoglicósidos, cloranfenicol, TMP/SMX y quinolonas, lo que lleva a que el clínico tenga pocas opciones para el tratamiento de los pacientes con infecciones causadas por cepas de enterobacterias productoras de BLEE, especialmente cuando se trata de infecciones graves como bacteriemias, neumonías intrahospitalarias o peritonitis. Este panorama es mucho peor y las opciones terapéuticas restantes son pocas cuando se aíslan cepas productoras de carbapenemasas.^{13,27,39-43} Por lo tanto, es indispensable la detección oportuna y correcta de BLEE y de carbapenemasas en aislamientos de *K. pneumoniae*, no solo para hacer desde el comienzo un tratamiento adecuado, sino también para establecer inmediatamente medidas de control de infecciones intrahospitalarias evitando la diseminación de este microorganismo y el aumento de la mortalidad.^{13,14,28,44-46}

LABORATORIO

No siempre es fácil la detección de microorganismos productores de BLEE y puede que no se detecten con las pruebas usuales de susceptibilidad en los laboratorios de microbiología.^{14,24,25,44,47} En presencia de BLEE la CIM puede no aumentar a niveles lo suficientemente altos para entrar al rango de resistencia según las guías del CLSI del 2009 (*Clinical and Laboratory Standard Institute*). Por lo tanto, se recomienda que además de los métodos usuales para estudiar la sensibilidad (difusión de disco, automatizado, caldo o agar) se use un método de tamización que permita detectar las BLEE.^{14,27,44,48} Una de las mayores dificultades para detectar estas enzimas o las carbapenemasas por métodos convencionales es la influencia que tiene el inóculo; por ejemplo, en el caso de *K. pneumoniae* productora de BLEE, las cepas pueden aparecer como sensibles frente a las cefalosporinas cuando se hace el inóculo estándar *in vitro* de 10⁵ UFC/mL, pero expresar la enzima *in vivo* (a la luz de los resultados en ratones y cobayos) porque el inóculo es mayor, lo que demuestra que la CIM en el caso de las BLEE depende del tamaño del inóculo. Este efecto se ve con las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones como cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidima y cefepime.⁴⁹ En el caso de *K. pneumoniae* productora de TEM-26, con

un inóculo de 10^5 UFC/mL, la CIM para cefotaxime es 0,25 µg/mL, pero sube a 64 µg/mL cuando se aumenta el inóculo a 10^7 UFC/mL.²⁷ Por esto el CLSI recomienda confirmar la presencia de BLEE cuando *K. pneumoniae* demuestra disminución de la sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación o al aztreonam, con CIM mayor de 2 µg/mL para alguno de estos antibióticos.^{25,27,31} Otro factor que influye en la detección de BLEE es la preferencia de cada enzima por diferentes sustratos; por ejemplo: *K. pneumoniae* puede ser resistente a ceftazidime pero sensible a cefotaxime; por lo tanto, si la prueba usada para hacer la detección se limita a una sola cefalosporina como sustrato, podría no detectar la resistencia a otras cefalosporinas.²⁴ En estos casos el CLSI recomienda estudiar la sensibilidad de *K. pneumoniae* por lo menos a dos cefalosporinas de amplio espectro como prueba de tamización para detectar la presencia de BLEE; se debe ensayar la cepa sospechosa con los discos de ceftazidime y cefotaxime solos y en combinación con ácido clavulánico; un incremento de 5 o más mm en el diámetro de inhibición de cualquiera de los dos antimicrobianos examinados en combinación con el inhibidor, comparando la zona de inhibición con la del antibiótico solo, confirma la presencia de BLEE. Los paneles y tarjetas comerciales para el estudio por microdilución en caldo ya traen incorporada la prueba confirmatoria. Estudios *in vivo* han demostrado que las combinaciones cefotaxime/clavulanato y piperacilina/tazobactam tienen actividad distinta contra cepas diferentes de *K. pneumoniae* productoras de BLEE, lo cual sugiere que su efectividad es muy dependiente de la dosis del agente y del tipo de enzima presente. Por lo tanto, se debe tener en cuenta que las combinaciones cefalosporina/inhibidor no siempre son efectivas contra las BLEE.²⁷ Según las guías del CLSI, los aislamientos de *K. pneumoniae* con pruebas fenotípicas positivas para BLEE se deben informar como resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, excepto a las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán), independiente de la CIM que estas presenten.²⁴

En cuanto a las carbapenemasas, la primera sospecha de producción de estas enzimas surgió al encontrar una CIM alta frente a un carbapenem, pero toda la resistencia clínica no siempre es evidente. Estas enzimas se han asociado con CIM de imipenem tan bajas como de 2 µg/mL, sin que se llegue a reportar la resistencia como tal según los puntos de corte actuales.⁵⁰ Este resultado de susceptibilidad disminuida a los carbapenems se puede

explicar por la presencia del alelo *blaKPC*, pero también ocurre cuando algunas de las pruebas identifican falsamente a los productores de carbapenemasas como productores de BLEE,² o cuando los sistemas automatizados tienen bajas sensibilidad y especificidad para la detección de KPC debido a que utilizan imipenem o meropenem para el análisis de sensibilidad, con lo cual se deja de diagnosticar hasta el 50% de los microorganismos productores de esta enzima, posiblemente porque las carbapenemasas no se detectan cuando se usa un inóculo bajo en las pruebas automatizadas.^{12,14,51} El CLSI recomienda que las enterobacterias con CIM elevada a los carbapenems se evalúen siempre con el test modificado de Hodge,¹⁹ aunque no es necesario hacer esta prueba confirmatoria cuando el método empleado para el estudio de sensibilidad de la bacteria la reporta como resistente o con sensibilidad intermedia a todos los carbapenems ensayados, porque en estos casos se asume que la bacteria posee una carbapenemasa como mecanismo de resistencia.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con todo lo anterior, son importantes la detección y confirmación de la presencia de las betalactamasas porque con ese conocimiento se puede orientar mejor la terapia desde el comienzo disminuyendo así los fracasos terapéuticos y las complicaciones clínicas de las personas infectadas por este tipo de gérmenes.⁵² Se debe destacar la importancia de los programas de control de infecciones intrahospitalarias y de vigilancia de la resistencia, porque permiten evidenciar problemas de transmisión de patógenos resistentes y su circulación en las comunidades. Este conocimiento es indispensable como primer paso para definir y evaluar medidas para controlar el problema. El uso prudente de antibióticos debe ser una prioridad en los hospitales y comunidades porque es la manera de preservar la utilidad de estos medicamentos como herramientas indispensables para el tratamiento de las infecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares J, Linares J, et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteriemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. J Hosp Infec 2001; 47: 53-59.

2. Navarro M, Moreno B, López B, Fragoso M. Detección de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2005; 22: 64-70.
3. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998; 280: 1233-1237.
4. Leal A, Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grebo. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana, en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública 2006; 8: 59-70.
5. Hoyos-Orrego A, Rivera-Rivera O, Hoyos-Posada C, Mesa-Restrepo C, Alfaro-Velásquez J. Características clínicas, epidemiológicas y de susceptibilidad a los antibióticos en casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en neonatos. Rev CES 2007; 21: 31-39.
6. Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos en Medellín (GERMEN). Perfiles de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae*. Datos obtenidos en los años 2007 y 2008 de 13 instituciones hospitalarias del Área Metropolitana del valle de Aburrá. Medellín; 2009 [updated 2009; cited 2009 15 de septiembre]; Available from: www.grupogermen.org/pdf/klebsiella.pdf.
7. Murray P, Jorgensen J, Pfaller M. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, and *Serratia*. In: Murray P editor. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 475-482.
8. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: A new threat to our antibiotic armamentarium. Arch Intern Med 2005; 165: 1430-1435.
9. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A potential threat. JAMA 2008; 300: 2911-2913.
10. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 589-603.
11. Struve C, Krogfelt K. Pathogenic potential of environmental *Klebsiella pneumoniae* isolates. Environ Microbiol 2004; 6: 584-590.
12. Villegas M, Lolans K, Correa A, Jose Suarez C, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2880-2882.
13. Paterson D. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. AJIC. 2006; 34: 20-28.
14. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum {beta}-lactamases: A clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-686.
15. Villegas M, Correa A, Perez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, et al. CTX-M-12 β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 629-631.
16. Gaitán S, Espinal M. Caracterización molecular de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales de la Región Caribe Colombiana. Rev Chil Infectol 2009; 26: 239-246.
17. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983; 11: 315-317.
18. Gobernado M. Betalactamasas de espectro extendido en aumento. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 115-117.
19. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum β lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A review of the literature. J Perinatol 2003; 23: 439-443.
20. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 210-215.
21. Sahly H, Navon-Venezia S, Roesler L, Hay A, Carmeli Y, Podschun R, et al. Extended-spectrum β -lactamase production is associated with an increase in cell invasion and expression of fimbrial adhesins in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3029-3034.
22. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Infectio 2008; 12: 217-226.

23. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis T, Nachamkin I, Fishman N, Bilker W, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1317-1324.
24. Pérez F, Endimiani A, Hujer K, Bonomo R. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 459-469.
25. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-951.
26. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need—authors' response. *J Antimicrob Chemother* 2009; dkp143.
27. Patterson J. Extended-spectrum beta-lactamases. *Sem Resp Crit Care Med* 2003; 24: 860-879.
28. Marra A, Wey S, Castelo A, Gales A, Guilherme R, Filho JC, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: Impact of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis* 2006; 24: 1-8.
29. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-463.
30. Valverde A, Coque T, Miguel LG-S, Baquero F, Canton R. Complex molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: A long-term perspective from a single institution in Madrid. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 64-72.
31. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum β -lactamases: Implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 401-412.
32. Colodner R. Extended-spectrum β -lactamases: A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005; 33: 104-107.
33. Jacoby G. AmpC β -lactamases. *Clin Microb Rev* 2009; 22: 161-182.
34. Chen L. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: Extended-spectrum β -lactamase continues to go global. *Medscape Infect Dis* 2009; 14: 1-10.
35. Srinivasan A, Patel J. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms: An ounce of prevention really is worth a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1107-1109.
36. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: Molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 128-132.
37. 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: 1028-1033.
38. Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1376-1383.
39. Diestra K, Coque T, Miró E, Oteo J, Nicolau C, Campos J, et al. Caracterización y epidemiología molecular de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en once hospitales españoles *Enf Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 404-410.
40. Robicsek A, Sahm DF, Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC. Broader distribution of plasmid-mediated quinolone resistance in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3001-3003.
41. Díaz P, Bello H, Domínguez M, Trabal N, Mella S, Zemelman R, et al. Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1173-1178.
42. Álvarez C, Cortés J, Arango A, Correa C, Leal A, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (Grebo). Resistencia antimicrobiana en unidades de cuidado intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003. *Rev Salud Pública* 2006; 1:86-101.
43. Bermejo J, Bencomo B, Arnesi N, Lesnaberes P, Borda N, Notario R. Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infectol* 2006; 23: 316-320.

44. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated Microbiology systems and manual detection procedures. J Clin Microbiol 2007; 45: 1167-1174.
45. Ercis S, Sancak B, Kocagz T, Kocagz S, Haselik GI, Bolmstrm A. Rapid 4 to 6 hour detection of extended-spectrum beta-lactamases in a routine laboratory. Scand J Infect Dis 2007; 39: 781-785.
46. Kola A, Maciejewski O, Sohr D, Ziesing S, Gastmeier P. Clinical impact of infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. Scand J Infect Dis 2007; 39: 975-982.
47. Rahal J. Extended spectrum B-lactamases: how big is the problem? Clin Microbiol Infect 2000; 2: 2-6.
48. Alpuche C, Daza C. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. Enf Infec Micro 2002; 22: 192-199.
49. Andrade V, Silva J. Caracterización de *Klebsiella pneumoniae* productora de la β -lactamasa SHV-5, en una unidad de cuidados intensivos. Salud Pública Mex 2004; 46: 524-528.
50. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher H, Scheld W, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 155-164.
51. Parkkinen J, Virkola R, Korhonen T. Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *Escherichia coli* adhesins. Infect Immun 1988; 56: 2623-2630.
52. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: Variability by site of infection. Arch Intern Med 2005; 165: 1375-1380.

