



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

López Vargas, Jaime Alberto; Echeverri Toro, Lina María
K. pneumoniae: ¿la nueva "superbacteria"? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de
resistencia

Iatreia, vol. 23, núm. 2, junio, 2010, pp. 157-165

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180519015007>

- 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

K. pneumoniae: ¿la nueva “superbacteria”? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia

Jaime Alberto López Vargas¹, Lina María Echeverri Toro²

RESUMEN

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos es un problema cada vez creciente en salud pública. Entre estos, *Klebsiella pneumoniae* es un representante importante no sólo por su frecuencia como causa de infecciones asociadas al cuidado de la salud y de la comunidad, sino por los mecanismos patogénicos que posee, como la capacidad de producir cápsula, la presencia de estructuras especializadas que le permiten adherirse a las células del hospedero (*pilis*), y de sideróforos que le permiten obtener el hierro necesario para su desarrollo. La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos ha evolucionado de acuerdo con la aparición y uso de estas moléculas en el tratamiento de los pacientes, siendo cada vez más amplio el espectro que abarcan, el cual va desde la resistencia a la ampicilina por la producción de la β lactamasa SHV-1, hasta la resistencia a los carbapenemos por diversos mecanismos, pasando por la producción de las β lactamasas de espectro extendido, denominadas así por su capacidad de degradar las cefalosporinas de últimas generaciones y el aztreonam.

El laboratorio de microbiología debe seguir las recomendaciones internacionales para detectar y confirmar la presencia de estos mecanismos de resistencia en las cepas cultivadas de las muestras remitidas para su estudio, e igual que el clínico, debe interpretar de manera óptima sus resultados, de tal forma que se pueda elegir y administrar el antibiótico más apropiado para el paciente.

Palabras clave

β Lactamasas, Carbapenemos, Epidemiología, Factores de virulencia, *Klebsiella pneumoniae*, Patogenicidad, Técnicas y procedimientos de laboratorio

SUMMARY

***K. pneumoniae*: ¿The new “superbacteria”? Pathogenicity, epidemiology and resistance mechanisms**

The antimicrobial resistance is an increasing problem of public health. *Klebsiella pneumoniae* has become one of the most important pathogens because it is a frequent cause of nosocomial and community acquired infections and it has pathogenicity mechanisms like capsules, adhesive

¹ Médico Microbiólogo-Parasitólogo

² MD. Estudiante maestría Ciencias Médicas con énfasis en Microbiología, Universidad Pontificia Bolivariana
Correspondencia: Jaime Alberto López jal@une.net.co

Recibido: agosto 29 de 2009

Aceptado: octubre 09 de 2009

properties mediated by specialized structures (pilis) and siderophores that are capable of taking up iron, an essential factor in bacterial growth. The increase in bacterial resistance to antibiotics has evolved with the use of these in patients treatments, being increasingly wide the spectrum that they include, happening from the resistance to ampicillin by the production of betalactamase SHV-1 to carbapenems resistance by diverse mechanisms, from the production of extended-spectrum betalactamases (ESBL) that are associated with hydrolysis of extended-spectrum cephalosporins and aztreonam. Microbiology laboratory should follow international recommendations to detect and confirm the presence of this resistance mechanism in bacteria and the clinicians should make a suitable interpretation of the results to make the better choice of the antibiotic therapy.

Key words

β Lactamases, Carbapenems, Epidemiology, Klebsiella pneumoniae, Laboratory techniques and procedures, Pathogenicity, Virulence factors

INTRODUCCIÓN

El incremento de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos es uno de los problemas cada vez mas importantes en salud pública.¹ Ejemplos de estas "superbacterias" son, entre los grampositivos, *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina y vancomicina, *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, y en los gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. A principios de los años 80s empezaron a reportarse los primeros aislamientos de *Klebsiella* spp. resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, mediante la producción de β lactamasas de espectro extendido (BLEE),^{2,3} situación que constituyó el primer paso para el ingreso de esta bacteria al grupo de las multirresistentes, y en 1996 el hallazgo de cepas resistentes a los carbapenemos confirmó su entrada al panel de las "superbacterias".⁴ *K. pneumoniae* es un patógeno oportunista que puede causar enfermedades tales como sepsis, neumonía e infecciones del tracto urinario y de los tejidos blandos. La mayoría de las infecciones causadas por esta bacteria se presentan en personas que han estado en contacto con entidades asociadas al

cuidado de pacientes, entre los cuales, los hospitalizados, inmunosuprimidos o con enfermedades de base son los más afectados. La presente revisión no pretende exponer los detalles microbiológicos de *K. pneumoniae*, para lo cual remitimos al lector a los textos clásicos; sólo mencionaremos aquellas características que consideramos de relevancia para el clínico, haciendo énfasis en los aspectos patogénicos de la bacteria, especialmente en los concernientes con la epidemiología del microorganismo y las estadísticas locales, con el propósito de sustentar su importancia en lo que se refiere a su frecuencia en nuestro medio. Se profundizará en la revisión de sus mecanismos de resistencia, fenómeno que ha hecho de esta bacteria un problema de salud pública, reseñando las técnicas de laboratorio actualmente aprobadas para su detección, así como la forma en que el microbiólogo y el clínico deben interpretar sus resultados.

Características del microorganismo y factores patogénicos

K. pneumoniae es un bacilo gram-negativo, no móvil, de la familia *Enterobacteriaceae*. Es la especie de mayor importancia clínica y más estudiada dentro del género *Klebsiella*. Usualmente desarrolla una cápsula que actúa como factor determinante en la virulencia de la bacteria, y de acuerdo con sus determinantes antigénicos se puede clasificar en 77 serotipos diferentes. La cápsula protege al microorganismo de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares⁵ y de los factores bactericidas séricos,⁶ inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b.⁷ Se han descrito algunos tipos capsulares más virulentos que otros, como por ejemplo los K1, K2, K4 y K5.⁸ La primera etapa en el proceso infeccioso es la adherencia del agente a las células del hospedero, función que en el caso de las enterobacterias es desempeñada por unas proyecciones filamentosas de la superficie bacteriana llamadas *pilis*, de las cuales existen dos tipos predominantes en *Klebsiella* spp: el tipo 1 y el tipo 3.^{9,10} El tipo 1 está asociado en la patogénesis de las infecciones del tracto urinario,¹¹ adhiriéndose a las células del túbulo proximal.¹² Su adherencia a las células del tracto respiratorio afecta la resistencia a la colonización, lo cual conlleva a la proliferación de patógenos potenciales y puede conducir a neumonía, principalmente en pacientes con ventilación mecánica;¹³ el *pili* tipo 3 interviene en la adherencia a las células endoteliales y

los epitelios del tracto respiratorio y urinario.^{14,15} El mecanismo exacto de la resistencia a la inmunidad de los llamados factores séricos, y en este caso el relacionado con la activación del complemento, es desconocido; una posible explicación es el enmascaramiento del lipopolisacárido (LPS) de la bacteria por parte de la cápsula, de tal forma que exhibe una estructura que no activa el complemento.¹⁶ El hierro es un elemento vital para el desarrollo bacteriano, y su disponibilidad en el ambiente del hospedero es muy limitado, pero muchas bacterias lo obtienen produciendo agentes quelantes llamados sideróforos, que son capaces de tomarlo de las proteínas del hospedero. Existen varios tipos de sideróforos que se han reunido en dos grupos químicos diferentes, según produzcan enterobactinas y aerobactinas, las cuales, como se ha demostrado, son producidas por las especies del género *Klebsiella* spp;¹⁷ también se ha descrito la producción de citotoxinas, enterotoxinas y hemolisinas, factores que en el caso de *Klebsiella* spp parecen jugar un papel menor en su patogenicidad.

Infecciones asociadas

K. pneumoniae causa infección del tracto urinario y neumonía en personas sin enfermedades de base, pero la mayoría de las infecciones son adquiridas en el hospital y/o en pacientes con alguna condición debilitante. Es causa además de bacteriemia, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones del tracto biliar, peritonitis y meningitis.¹⁸

Epidemiología

Klebsiella spp. es ubicua en la naturaleza, de tal forma que se encuentra en las superficies de las aguas, tierra y plantas, así como en algunas de las mucosas de mamíferos como los humanos, los caballos y los cerdos; en el humano se encuentra específicamente en la mucosa de nasofaringe y del intestino, alcanzando cifras de detección entre el 5 y el 38% en heces, y entre 1 al 6% en nasofaringe. Los gramnegativos no encuentran condiciones adecuadas en la piel de los humanos, por lo que *Klebsiella* spp. es muy pocas veces aislada en ella, constituyendo sólo flora transitoria. Los principales reservorios para la transmisión de la bacteria en el ambiente hospitalario son el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos. La infección del tracto urinario es la condición más común

causada por esta bacteria, explicando la segunda causa de bacteriemia por gramnegativos luego de *Escherichia coli*. Entre 3 y 7% de todas las infecciones bacterianas nosocomiales son causadas por *Klebsiella* spp., escenario que la ubica como uno de los ocho más importantes patógenos hospitalarios.¹⁹ La importancia de *Klebsiella* spp puede confirmarse con los datos reportados por el Grupo de Estudio de la Resistencia Microbiana de Medellín (GERMEN), efectuado en 14 hospitales de esta ciudad y su área Metropolitana durante los años 2007-2008, los que señalan a *Klebsiella pneumoniae* como el tercer microorganismo aislado en todos los servicios hospitalarios, explicando un 8% del total de microorganismos cultivados.²⁰ Datos que hacen parte del estudio realizado por el Grupo de Estudio de Resistencia de Bogotá (GREBO) en 14 hospitales de tercer nivel de esa ciudad entre los años 2001 y 2003 revelaron que *K. pneumoniae* fue el cuarto patógeno en prevalencia, con un porcentaje del 5,7%, como causante de infección nosocomial.²¹ Se estima que *Klebsiella* spp. es el agente etiológico del 8% de todas las infecciones bacterianas adquiridas en los hospitales en los EE. UU y Europa.¹⁹

Resistencia antimicrobiana

En la gran mayoría de los casos *K. pneumoniae* es resistente a la ampicilina por medio de la presencia de la β lactamasa SHV-1, codificada en el cromosoma de la bacteria. A principios de la década de los años 80 la aparición y uso de nuevos antibióticos capaces de evadir la resistencia por este tipo de enzima promovió la aparición de cepas resistentes a ellos, y fue así como en Alemania en 1983 se reporta por primera vez la resistencia transferible de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación.² Además, en el año de 1985 se reportó en el mismo país la mutación de la SHV-1, produciendo una nueva enzima (SHV-2), causante de la resistencia de *Klebsiella ozaenae* a las cefalosporinas de amplio espectro, y de allí su denominación como BLEE.³ Las modificaciones de las enzimas SHV-1 y TEM-1 (responsable de la resistencia a la ampicilina en *E. coli* y otras bacterias), y posteriormente el surgimiento de una nueva familia de BLEE, que por su predilección de hidrolizar el cefotaxime fue denominada CTX-M, ocasionaron la aparición de numerosos tipos de BLEE.²² Como los genes que codifican estas β lactamasas son transportados por plásmidos, su transmisión a otras especies y géneros bacterianos se produjo rápidamente y su expansión geográfica no se hizo esperar.²³ Estas

enzimas, incluidas en el grupo A de la clasificación de Ambler de las betalactamasas, confieren resistencia a las penicilinas, cefalosporinas (con excepción de las cefamixinas: cefoxitin y cefotetan) y los monobactámicos; los inhibidores de β lactamasas (sulbactam, tazobactam y el ácido clavulánico) bloquean su actividad. Las consecuencias clínicas de la resistencia ocasionadas por las infecciones cuyo agente etiológico es este tipo de bacterias se reflejan en el incremento de la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos de la atención médica.²⁴ Muchas de las cepas productoras de BLEE son además resistentes a otros antibióticos por mecanismos diferentes, y la mayoría de las infecciones severas, aún siendo sensibles *in vitro* a ellos, responden solamente a los antimicrobianos del grupo de los carbapenemos, con las consecuencias que esto trae en cuanto a costos y presión selectiva de la flora microbiana. El problema ha alcanzado tal dimensión que estudios epidemiológicos de resistencia han reportado porcentajes de *K. pneumoniae* productoras de BLEE que pueden llegar hasta el 60%, dependiendo del país y del hospital estudiado.²⁵

En Colombia, un estudio de resistencia en bacilos gramnegativos realizado por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), realizado en ocho hospitales de tercer nivel de atención de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali, reveló que el 32,6% de las cepas de *K. pneumoniae* cultivadas en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 29,8% de aquellas cultivadas en pacientes hospitalizados en otros servicios eran BLEE positivas, predominando las del grupo CTX-M.²⁶ Los datos analizados más recientemente por GREBO, correspondientes al primer semestre del año 2008, señalan que 20% de las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, pero no se especifica en que porcentaje lo son por la producción de BLEE.²⁷ Según los datos recolectados por GERMEN en el año 2008, 22,3% de las cepas cultivadas en pacientes en UCI fueron productoras de BLEE, mientras que el 20,1% lo fueron de las cultivadas en pacientes de otros servicios.²⁰ Otro tipo de betalactamasas involucradas en la resistencia a los betalactámicos, con excepción del cefepime, ceftiprome y carbapenemos, que hacen parte del grupo C de β lactamasas de Ambler, son las denominadas AmpC, codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma de algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, las que conforman lo que se ha denominado como grupo SPACEM o SPICE (*Serratia* spp.,

Providencia spp., *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Morganella* spp.), y que se expresan de manera constitutiva o inducible ante la presencia de agentes β lactámicos. A finales de la década de 1980 se detectaron β lactamasas clase C mediadas por plásmidos, en cepas de *K. pneumoniae* resistentes al cefoxitin;^{28, 29} estas enzimas no son afectadas por los inhibidores de betalactamasas (sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico), como si lo son las BLEE, y a diferencia de estas, poco se conoce de la epidemiología de las cepas de *K. pneumoniae* portadoras de AmpC. Un estudio publicado en el año 2004 reportó que 8,5% de las cepas estudiadas y recolectadas de 70 sitios de 25 estados de los EE. UU poseían plásmidos que codificaban β lactamasas tipo AmpC.³⁰ No conocemos datos publicados en nuestro país.

En las enterobacterias la resistencia a los carbapenemos puede presentarse por tres mecanismos. En primer término, la hiperproducción de AmpC en asociación con la pérdida de porinas de la membrana externa puede producir resistencia a los carbapenemos.^{31,32} El segundo mecanismo corresponde a cambios en la afinidad de las "enzimas blanco" (proteínas a las cuales se unen las penicilinas) para los carbapenemos. La producción de una β lactamasa que sea capaz de hidrolizar los carbapenemos es el tercer mecanismo. En el caso de *K. pneumoniae* se describieron los primeros casos de resistencia mediante la producción de metalobetalactamasas (MLBs) en países del lejano oriente como Japón, Taiwan y Singapur.^{4,33,34} Estas enzimas (tipo IMP, VIM, SMP y GIM), dependientes del zinc para su actividad y clasificadas en el grupo B de Ambler, no son inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam, son susceptibles al quelante EDTA y capaces de degradar virtualmente a todos los β lactámicos, con excepción del aztreonam, y se encuentran más frecuentemente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Es importante señalar que las cepas encontradas en los países enunciados portaban una MLB tipo IMP. En el año 2003 se reportan los primeros casos de *K. pneumoniae* portadoras de MBLs en tres hospitales de Atenas (Grecia), pero esta vez del tipo VIM-1³⁵ y posteriormente en distintas regiones de dicho país.³⁶ En el año 2004 se reporta en un hospital italiano una cepa de *K. pneumoniae* portadora de la MLB tipo VIM-4,³⁷ así como en varios aislamientos en un hospital en Melbourne, Australia.³⁸ Un segundo grupo de β lactamasas inhibidoras de carbapenemos se describe en el este de los EUA (Carolina del Norte) en el año 2001, pero esta vez

del grupo A de Ambler, aislada en una cepa de *K. pneumoniae*, que le confería resistencia a las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemos, la cual se denominó como KPC-1.³⁹ Posteriormente, en un estudio cuyo objetivo era detectar la presencia β lactamasas y determinar su tipo en cepas de *K. pneumoniae* en 24 hospitales de EE. UU, se describe en la ciudad de Baltimore (Maryland) una nueva carbapenemasa, y se le da el nombre de KPC-2.^{40, 41} En el año 2008 Yigit et al. corrigen su primer reporte de KPC-1 e informan que esta enzima y la KPC-2 son la misma.⁴²

En el año 2004 se confirman en varios hospitales de la ciudad de New York los primeros brotes de infecciones producidas por *K. pneumoniae* portadoras de KPC-2 y KPC-3 relacionadas con instituciones dedicadas al cuidado de pacientes.^{43, 44} En el año 2005 se reporta la primera cepa de *K. pneumoniae* KPC-2 positiva en Europa, en un hospital de Paris (Francia), señalando que el paciente se había sometido a una nefrostomía bilateral en un hospital de New York dos meses antes y por lo tanto se pudo tratar de una transferencia intercontinental.⁴⁵ Fuimos los primeros en Latinoamérica y el tercer país en el mundo en reportar *K. pneumoniae* portador de KPC-2, mediante la descripción de dos cepas que fueron cultivadas en sendos hospitales universitarios de la ciudad de Medellín, sin que tuvieran relación alguna con los EE. UU.⁴⁶ Los siguientes casos publicados se presentaron en China e Israel, siendo este último país el primero en reportar casos de aislamientos con KPC-3 por fuera de EE. UU.^{47, 48} En el año 2008 se presentó un brote por *K. pneumoniae* portador de KPC-3 en el hospital en donde laboraba uno de los autores del presente artículo (López, JA), sensible únicamente a gentamicina, tigeciclina y colistina, e infectando a 32 pacientes, 20 de los cuales fallecieron, y colonizando a 52; el caso índice era procedente de Israel, y al efectuar las pruebas correspondientes se encontró que la cepa era idéntica a uno de los clones circulantes existentes en hospitales de Israel (En publicación). En Colombia, de acuerdo con los datos de GREBO, GERMEN y los estudios de resistencia realizados por el CIDEIM (datos no publicados), ya existen cepas de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenemos circulando en otras ciudades y hospitales del país. Dos problemas importantes con este tipo de bacterias y mecanismo de resistencia son la coexistencia de otros transposones y plásmidos que codifican mecanismos de resistencia para otros antibióticos y la posible transmisión de los elementos genéticos que codifican las KPC a otras

enterobacterias, e inclusive, a bacilos gramnegativos no fermentadores como ya lo hemos documentado.⁴⁹

Pruebas para la detección de la resistencia antimicrobiana y su interpretación

La prueba estándar de oro para el estudio de la resistencia microbiana es la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por la técnica de dilución en caldo o en agar, pero debido a que su realización es poco práctica en la rutina diaria del laboratorio de microbiología se ha recurrido a otras técnicas, como la prueba de difusión con disco y los métodos de microdilución en caldo, empleados en los sistemas de identificación y estudio de sensibilidad microbiana y representados en nuestro país principalmente por las marcas comerciales: Vitek (bioMérieux), Phoenix (Becton Dickinson) y MicroScan (Dade Behring). Existe la posibilidad de estudiar la CIM por la técnica denominada E test, pero también es poco utilizada en la mayoría de nuestros laboratorios por sus altos costos. Ninguna de las técnicas mencionadas es 100% sensible y/o específica, y por lo tanto corresponde a los microbiólogos que realizan las técnicas y a los médicos que reciben los resultados interpretar de la mejor manera los resultados obtenidos.

Como en nuestro país no existe un ente nacional responsable de establecer o recomendar los estándares que deben seguir los laboratorios, la mayoría nos ceñimos a lo establecido por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), entidad que cumple con esta función en los EE. UU, por lo cual la mayor parte de lo expuesto a continuación se basa en el documento publicado por esta entidad en materia de estudio de sensibilidad antimicrobiana.⁵⁰ Como ya se mencionó, *K. pneumoniae* es resistente en la gran mayoría de los casos a ampicilina, por lo tanto, cuando el método utilizado reporte como sensible a la cepa identificada como tal, este resultado se debe confirmar por otro método, corroborando a la vez la identificación de la bacteria cultivada. El CLSI recomienda estudiar la sensibilidad en *K. pneumoniae* a por lo menos dos cefalosporinas de amplio espectro (ceftriaxona o cefotaxime, ceftazidima, cefpodoxime) o al aztreonam, como prueba de tamización para detectar la presencia de BLEE. En el caso de emplearse la prueba de difusión con disco, un halo de inhibición ≤ 17 mm para cefpodoxime, ≤ 22 mm para ceftazidime, ≤ 27 mm para aztreonam o cefotaxime, y ≤ 25 mm para ceftriaxona, determina la necesidad de

confirmar la presencia de una BLEE por medio de una prueba confirmatoria que consiste en ensayar la cepa sospechosa con los discos de ceftazidime y cefotaxime solos y en combinación con ácido clavulánico. Un incremento ≥ 5 mm en el diámetro de inhibición en cualquiera de los antimicrobianos examinados en combinación vs su zona de inhibición cuando se examina sólo confirma la presencia de BLEE (ejemplo: diámetro zona inhibición cefotaxime = 15 mm; diámetro zona inhibición cefotaxime-ácido clavulánico = 25 mm). Los paneles y tarjetas comerciales que realizan el estudio por microdilución en caldo traen incorporada la prueba confirmatoria, la cual se debe realizar en caso de que la cepa presente una CIM al cefpodixime $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ó $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ para ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxime o aztreonam. Una disminución ≥ 3 diluciones en la CIM en cualquiera de los antimicrobianos examinados en combinación vs su CIM cuando se examina sólo confirma la presencia de BLEE (ejemplo: CIM cefotaxime = $8 \mu\text{g/mL}$; CIM cefotaxime-ácido clavulánico = $1 \mu\text{g/mL}$).

En caso de confirmarse la presencia de BLEE la cepa debe reportarse como resistente a todas las penicilinas y cefalosporinas y al aztreonam.⁵⁰ No existe un ensayo aprobado por el CLSI para confirmar la presencia de una β lactamasa tipo AmpC, como sería el caso de una cepa resistente a las cefalosporinas de amplio espectro, resistente además a las cefamixinas (cefoxitin y/o cefotetan) e inhibidores de β lactamasas, y con una prueba confirmatoria para BLEE negativa. En el año 2009 el CLSI aprobó los procedimientos de tamización y confirmación para determinar la presencia de una carbapenemasa en enterobacterias. No es necesario realizar la 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 carbapenemos ensayados, ya que en estos casos se considera que la bacteria posee una carbapenemasa como mecanismo de resistencia. Se debe tener presente que el ertapenem y el meropenem son los más sensibles, pero al mismo tiempo los menos específicos para detectar la presencia de una carbapenemasa. Una "prueba de tamización positiva" es aquella en la cual la cepa estudiada presenta un halo de inhibición al ertapenem entre 19-21 mm y/o al meropenem entre 16-21 mm, o una CIM al ertapenem de $2 \mu\text{g/mL}$, o al meropenem o imipenem de $4 \mu\text{g/mL}$, o cuando presenta resistencia a una o más de las cefalosporinas de tercera generación. Cuando esto ocurre se debe confirmar la presencia de una carbapenemasa,

por medio de una prueba confirmatoria denominada "test de Hodge modificado".⁵⁰ Cuando la prueba es positiva pero la cepa es sensible a un carbapenemo se debe reportar la CIM del carbapenemo pero sin la interpretación, con el siguiente comentario: "Este aislamiento demuestra producción de carbapenemasa. La eficacia clínica de los carbapenemos no ha sido establecida para tratar infecciones causadas por enterobacterias que sean sensibles a los carbapenemos pero demuestran producción de carbapenemasa *in vitro*".⁵⁰ Si la prueba es negativa, se deben interpretar los halos de inhibición y las CIM de acuerdo con los parámetros establecidos por el CLSI. Es importante aclarar que la sensibilidad y especificidad del test de Hodge modificado exceden al 90% y que esta prueba no es específica para algún tipo de carbapenemasa.⁵⁰

CONCLUSIONES

Por su frecuencia y por los mecanismos patogénicos y de resistencia antimicrobiana que puede presentar, *K. pneumoniae* se ha considerado como una bacteria de gran importancia en la etiología de infecciones asociadas a instituciones hospitalarias o adquiridas en la comunidad, por lo cual es indispensable que el clínico conozca el comportamiento de este microorganismo en la entidad en la cual presta sus servicios y esté en la capacidad de interpretar de manera crítica los resultados de las pruebas de sensibilidad, para poder solicitar al laboratorio de microbiología los resultados de las pruebas de tamización y confirmatorias correspondientes, y en consecuencia, seleccionar y administrar el tratamiento antibiótico adecuado para los pacientes a su cuidado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher H, Scheld M, 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.
2. Knothe H, Shah P, Kremery V, Anatal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-317.
3. Kliebe C, Nies B, Meyer J, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance

- to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 302-307.
4. Senda K, Arakawa Y, Cichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, et al. PCR detection of metallo- β -lactamase gene (*bla*IMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2909-2013.
 5. Simoons-Smit A, Verweij-van Vught A, McLaren D. The role of K antigens as virulence factors in *Klebsiella*. *J Clin Microbiol* 1986; 21: 133-137.
 6. Williams P, Lambert P, Brown M, Jones R. The role of the O and K antigens in determining the resistance of *Klebsiella aerogenes* to serum killing and phagocytosis. *J Gen Microbiol* 1983; 129: 2181-2191.
 7. Williams P, Tomas J. The pathogenicity of *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Med Microbiol* 1990; 1: 196-204.
 8. Simoons-Smit A, Verweij-van Vught A, McLaren D. Virulence of *Klebsiella* strains in experimentally induced skin lesions in the mouse. *J Med Microbiol* 1984; 17: 67-77.
 9. Old D, Tavendale A, Senior B. A comparative study of the type-3 fimbriae of *Klebsiella* species. *J Med Microbiol* 1985; 20: 203-214.
 10. Przondo-Hessek A, Pulverer G. Hemagglutinins of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*. *Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser* 1983; 255: 472-478.
 11. Iwahi T, Abe Y, Nakao M, Imada A, Tsuchiya K. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1983; 39: 1307-1315.
 12. Virkola R, Westerlund B, Holthöfer H, Parkkinen J, Kekomäki M, Korhonen T. Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder. *Infect Immun* 1988; 56: 2615-2622.
 13. Ayars H, Altman L, Fretwell M. Effect of decreased salivation and pH on the adherence of *Klebsiella* species to human buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1982; 38: 179-182.
 14. Hornick B, Allen B, Horn M, Clegg S. Adherence to respiratory epithelia by recombinant *Escherichia coli* expressing *Klebsiella pneumoniae* type 3 fimbrial gene products. *Infect Immun* 1992; 60: 1577-1588.
 15. Tarkkanen A, Virkola R, Clegg S, Korhonen T. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. *Infect Immun* 1997; 65: 1546-1549.
 16. Merino S, Camprubí S, Albertý S, Benedí VJ, Tomás JM. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun* 1992; 60: 2529-2535.
 17. Podschun R, Fischer A, Ullmann U. Siderophore production of *Klebsiella* species isolated from different sources. *Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser* 1992; 276: 481-486.
 18. López JA, Robledo J. Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. *Microbiología de las Infecciones Humanas*. Medellín: Fondo Editorial CIB; 2007; 130-167.
 19. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 589-603.
 20. Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín. Medellín; 2009. *Klebsiella pneumoniae*. Disponible en <http://www.grupogermen.org/pdf/frecuencia.pdf>. Consultada el 28 de agosto de 2009.
 21. Leal A, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (Grebo). Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública* 2006; 8: 59-70.
 22. Bradford PA. Extended-spectrum beta lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-951.
 23. Michael AP, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 153-163.
 24. Mitchell JS, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1257-1262.
 25. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-686.
 26. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 217-222.

27. Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá. Bogotá; 2009. Datos de resistencia. Disponible en: http://www.grebo.org/Boletin_2008.pdf consultada el 27 de agosto de 2009.
28. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad-spectrum- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 1989; 17: 316-321.
29. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and β -methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2200-2209.
30. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 533-537.
31. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC β -lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 563-569.
32. Cao VT, Arlet G, Ericsson BM, Tammelin A, Courvalin P, Lambert T. Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration. *J Antimicrob Chemother* 2004; 6: 895-900.
33. Jing-Jou Y, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-8 in a University Medical Center in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4433-4439.
34. Koh H, Babini GS, Woodford N, Sng LH, Hall LM, Livermore DM. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Singapore producing IMP-1 β -lactamase and lacking an outer membrane protein. *Lancet* 1999; 353: 2162.
35. Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S, et al. VIM-1 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3893-3896.
36. Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, Sofianou D, Tsakris A, Mantzana P, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a blaVIM-1 metallo- β -lactamase gene. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5344-5347.
37. Luzzaro F, Docquier JD, Colinson C, Endimiani A, Lombardi G, Amicosante G, et al. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* clinical isolates of the VIM-4 metallo- β -lactamase encoded by a conjugative plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 648-650.
38. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo- β -lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1549-1556.
39. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-1161.
40. Moland ES, Black JA, Ourada J, Reisbig MD, Hanson ND, Thomson KS. Occurrence of newer β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* isolates from 24 U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3837-3842.
41. Moland ES, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 711-714.
42. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Author's correction - Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 809-812.
43. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 55-60.
44. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4793-4799.
45. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4423-4425.

46. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, 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.
47. Wei ZQ, Du XX, Yu YS, Shen P, Chen YG, Li LJ. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 763-765.
48. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3026-3029.
49. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1553-1555.
50. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: CLSI, 20; 2009.

