

Casos de Microbiología Clínica

Caso nº 467

Neumonía necrotizante por *Klebsiella pneumoniae* sensible a ácido nalidíxico e intermedia a ciprofloxacino.

Descripción

Varón de 52 años con tabaquismo activo y etilismo crónico severos. Ingresó 15 años antes por pancreatitis crónica. Diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2.

En los 2 meses antes de su ingreso presenta pérdida de peso con anorexia progresiva y debilidad intensa, hasta tener dificultad en actividades habituales como incorporarse o realizar mínimos esfuerzos. Ha tenido además tos productiva en las últimas semanas, con dolor costal derecho. Acude a Urgencias donde se objetiva fiebre (38,3°C), ingresando para estudio. La tensión arterial era de 80/50, el estado general malo; no presentaba adenopatías palpables. En la analítica destacan 22.600 leucocitos/mm³ (20.510 neutrófilos). En el escáner se objetiva una neumonía necrotizante en hemitórax derecho junto con derrame pleural intenso con características de empiema. Se instaura tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico.

Se remite al laboratorio una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo habitual y esa muestra y dos más para tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de micobacterias. En la tinción de Gram se observan más de 25 leucocitos/campo y menos de 10 células epiteliales/campo, con predominio de bacilos gramnegativos. En el cultivo crece mayoritariamente *Klebsiella pneumoniae*. La cepa aislada era resistente a amplicilina y amoxicilina, intermedia a amoxicilina/clavulánico, levofloxacino y ciprofloxacino, y sensible a ácido nalidíxico, cefuroxima, cefotaxima, imipenem, gentamicina, tobramicina, amicacina, cotrimoxazol y colistina. Tras la llegada de los resultados del cultivo se cambia el tratamiento a ceftriaxona y clindamicina, que mantiene en el momento del alta.

Las tinciones y cultivos para micobacterias fueron negativos. ■

1.

¿En qué pacientes suele ocurrir la neumonía por *Klebsiella pneumoniae*?

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) afecta cada año entre 2-10 personas por 1.000 habitantes y esta cifra aumenta hasta 25-35/1.000 habitantes en los mayores de 65 años. La mayoría de las NAC son tratadas ambulatoriamente pero aproximadamente un 20-40% requieren ingreso hospitalario y, de éstas, un 10% será en una unidad de cuidados intensivos. En los pacientes hospitalizados por NAC la población difiere de la atendida en el ámbito

extrahospitalario, tanto por corresponder en gran medida a mayores de 65 años como por presentar enfermedades concomitantes y/o tratamientos crónicos. Esta situación es importante para la etiología de la NAC y no solamente para el pronóstico.

El problema que se plantea cuando nos enfrentamos a pacientes hospitalizados con NAC es decidir el tratamiento antibiótico empírico

continúa ►

Caso descrito y discutido por:

Juan Ignacio Alós
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Getafe
Getafe. Madrid

Correo electrónico:
nachoalós@telefonica.net

CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario de Getafe
Getafe - Madrid.

Editado por:

 FRANCISCO
SORIA
MELGUIZO, S.A.

Caramuel 38, 28011 Madrid
Tel. 91 464 94 50
Fax. 91 464 62 58
<http://www.f-soria.es>

co más adecuado lo que obliga a presuponer la etiología más probable en cada caso. Es por ello que existen en la literatura una gran variedad de estudios que tratan de esclarecer los microorganismos causales más frecuentes y cuáles son los factores de riesgo para su adquisición. El espectro etiológico de las NAC hospitalizadas varía en función de la gravedad inicial, del área geográfica y de la metodología diagnóstica aplicada a cada estudio concreto. Así pues, otra perspectiva para revisar la etiología de la NAC se puede realizar desde el planteamiento de conocer la probabilidad de que un determinado microorganismo afecte a nuestro paciente.

Los pacientes alcohólicos, como el del presente caso, tienen una incidencia mayor de neumonías por aspiración y abscesos pulmonares. Los microorganismos causales más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* y bacilos gramnegativos (especialmente *K. pneumoniae*); *Mycobacterium tuberculosis* es una etiología a descartar en esta población. Estos paciente pueden tener episodios de disminución del nivel de conciencia. En pacientes con alteración del nivel de conciencia puede producirse una aspiración y en esta circunstancia la etiología suele ser polimicrobiana, con predominio de microorganismos anaerobios (de ahí la inclusión de clindamicina en el tratamiento). ■

2. ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia a quinolonas?

El mecanismo más importante de resistencia es por alteración de su diana. Alteraciones en alguna de las subunidades de la ADN-girasa o de la topoisomerasa IV son los mecanismos más prevalentes. Mutaciones en *gyrA*, el gen que codifica la subunidad A de la ADN girasa, es el mecanismo más común en gramnegativos, mientras que mutaciones en *parC*, el gen que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV, es el mecanismo más frecuente en grampositivos. Sin embargo, en el caso específico de algunas quinolonas (gemifloxacino, por ejemplo) mutaciones en *gyrA* de grampositivos parecen ser el principal mecanismo de resistencia. Mutaciones que afectan a la subunidad B de la ADN girasa y a la subunidad E de la topoisomerasa IV también se han observado, pero mucho menos, y con frecuencia secundarias a mutaciones en las otras 2 subunidades. Las mutaciones suelen darse en una región concreta de esos genes que se denomina QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas, del inglés *quinolone resistance-determining region*). Cambios en los aminoácidos en la QRDR alteran la estructura del sitio al que se unen las quinolonas en el complejo girasa-ADN y la resistencia se debe a disminución de la afinidad de la quinolona por dicho complejo.

Recientemente se han descrito mecanismos de resistencia mediados por plásmidos, como las proteínas Qnr, pertenecientes a la familia de los pentapéptidos repetidos, que se caracterizan por la pre-

sencia de repeticiones en tándem de una serie semiconservada de 5 aminoácidos. Su mecanismo de acción, basado en la protección de la ADN-girasa y de la topoisomerasa IV, se ha estudiado con mucho detalle en cepas que poseen el gen *qnrA1*, y aunque se presume un modo de acción similar para el resto de las proteínas Qnr, aún se requieren estudios que expliquen con detalle esta acción. Otro mecanismo plasmídico es el enzima AAC(6')-Ib-cr, variante de una acetil-transferasa, capaz de modificar ciprofloxacino y otras quinolonas con un sustituyente piperacínilo, reduciendo su actividad. Ambos mecanismos mediados por plásmidos proporcionan un bajo nivel de resistencia que facilita el surgimiento y selección de niveles mayores de resistencia en presencia de quinolonas.

Se ha descrito en bacterias gramnegativas resistencia de bajo nivel por alteraciones en la permeabilidad, en concreto debido a pérdidas o alteraciones de porinas que hay en la membrana externa. Se ha constatado que la sobreexpresión de bombas de expulsión activa puede llevar a resistencia a quinolonas tanto en grampositivos como en gramnegativos. La magnitud de los aumentos de CMI que resultan de la sobreexpresión de genes que codifican proteínas de bombas de expulsión depende de cada quinolona y de cada sistema de expulsión.

Varios mecanismos pueden coexistir en la misma cepa. ■

3. ¿Cuál es el posible mecanismo de resistencia a ciprofloxacino de esta cepa?

La cepa presenta un fenotipo inusual que a primera vista puede parecer incoherente con respecto a los conocimientos sobre mecanismos de resistencia a quinolonas aceptados hasta hace muy poco tiempo, con una disminución de la sensibilidad a ciprofloxacino pero manteniéndose la sensibilidad al ácido nalidíxico. Lo más probable es que posea un gen de tipo *qnr* y ninguna mutación en los genes que codifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

El nivel de resistencia que causa Qnr es moderado, y no produce por sí sólo plena resistencia según los puntos de corte del CLSI para enterobacterias (≥ 4 mg/L para ciprofloxacino). En ensayos de conjugación, las CMI de ciprofloxacino frente a transconjugantes con *qnrA1*

están entre 0,125 y 2 mg/L, que representa un aumento de 16 a 250 veces con respecto a la CMI en el recipiente, un aumento muy superior al observado en la CMI de ácido nalidíxico. El punto de corte que el CLSI establece para el ácido nalidíxico en enterobacterias ($R \geq 32$ mg/L) está muy próximo a las CMIs que presentan los aislamientos de *E. coli* con "fenotipo salvaje" o sin mecanismos de resistencia adquiridos (1-8 mg/L), en contraste con lo establecido para las fluoroquinolonas como ciprofloxacino ($R \geq 4$ mg/L), muy distante de lo que habitualmente se encuentra en los aislamientos "salvajes" (0,004-0,032 mg/L en *E. coli*). Por ello, aunque las proteínas Qnr pueden provocar resistencia a ácido nalidíxico y no a fluoroquinolonas según los criterios del CLSI, el aumento de CMI que se observa es mucho mayor en las fluoroquinolonas. ■

4. ¿Qué implicaciones clínicas tiene o puede tener?

Aunque la resistencia a quinolonas mediada por proteínas Qnr es de bajo nivel, se ha observado (tanto *in vitro* como *in vivo*) que facilitan la selección de mecanismos adicionales de resistencia, que contribuirán a un mayor nivel de resistencia. Así, en un ensayo se comprobó que la expresión adicional del gen *qnrA* en una cepa deficiente en porinas lleva a que las CMI de ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino aumentan de 8 a 32 veces, pasando las CMI de estas quinolonas de 0,25-0,5 a 4-8 mg/L.

Diversos estudios indican que valores del área bajo la curva (AUC)/CMI mayores de 25-30 para pacientes inmunocompetentes o de 100-125 para pacientes inmunodeprimidos, y una relación pico sérico/CMI mayor de 8, son buenos predictores de una respuesta favorable al tratamiento con quinolonas. Por ello, pequeños aumentos de la CMI de una quinolona tendrán un impacto desfavorable en la eficacia terapéutica. Un

aumento de 8 veces de la CMI provocado por la presencia de Qnr (de 0,5 a 4 mg/L), se traduce en un descenso importante del cociente AUC/CMI de 52,58 a sólo 6,56, muy lejos del valor deseable. En un estudio retrospectivo con 16 pacientes con bacteriemia causada por enterobacterias sensibles a quinolonas (de acuerdo a los puntos de corte del CLSI) y tratados con ciprofloxacino, se observó una mortalidad a los 21 días del 50%. Cuatro de de las 8 bacterias aisladas de los pacientes que fallecieron poseían el gen *qnrB*, y sus CMI de ciprofloxacino fueron de 0,5-1 mg/L.

En este sentido, es importante que los paneles de antibiograma comerciales tengan suficientes pocillos con bajas concentraciones de quinolonas, con el fin de detectar pequeños niveles de resistencia, y alertar en este caso de un posible fracaso terapéutico aunque sus CMI estén dentro de la categoría de sensible según los puntos de corte del CLSI. ■