

Casos de Microbiología Clínica

Caso nº 468

Resistencia a ertapenem en *Klebsiella pneumoniae*.

Descripción

Varón 40 años que ingresa en UCI tras traslado desde otro hospital con quemaduras graves tras explosión de una bomba de gas. En la exploración se objetivaron las siguientes lesiones: quemaduras graves en el 70% de la superficie corporal con escala ABSI de 11 puntos y probabilidad de fallecimiento del 80%, síndrome de inhalación, síndrome de disfunción orgánica precoz, inestabilidad hemodinámica severa, acidosis láctica y SDRA grave.

La evolución fue tórpida, caracterizada por la aparición repetida de cuadros

de disfunción multiorgánica severa de origen séptico, que requirieron apoyo hemodinámico importante, así como técnicas de depuración extracorpórea, recibiendo múltiples tratamientos antibióticos en este contexto.

A pesar del tratamiento intensivo, el paciente falleció a las 10 semanas de ingreso en el contexto de una bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, que presentaba el antibiograma recogido en la tabla 1 y que no respondió al tratamiento empleado. ■

Antibiótico	CMI	Valoración	Antibiótico	CMI	Valoración
Ciprofloxacino	>2	R	Ertapenem	>4	R
Amoxicilina-clavulánico	>16/8	R	Imipenem	8	I
Aztreonam	>16	R	Meropenem	4	S
Cefoxitina	>32	R	Piperacilina-tazobactam	>256/4	R
Cefotetan	>32	R	Tobramicina	16	R
Cefotaxima	>128	R	Gentamicina	<=4	S
Cefepima	8	S	Amikacina	16	S
Cefpodoxima	>64	R			

1.

¿Qué posibles mecanismos de resistencia a beta-lactámicos podrían estar implicados en este perfil de resistencia?

La importancia de la lectura interpretada del antibiograma es crucial a la hora de enmarcar un patrón anormal de resistencias y puede orientar al clínico en su actitud terapéutica, este aspecto ha sido muy preconizado en los últimos años; además, valora la figura del microbiólogo que deja de ser un mero suministrador de datos arrojados desde un sistema automatizado.

En base a lo anterior, en el antibiograma del paciente hay tres antibióticos importantes a considerar: cefoxitina, cefotaxima y ertapenem. La resistencia a cefoxitina nos haría pensar en mecanismos basados en la presencia de una beta-lactamasa clase C (AmpC) plasmídica (*Klebsiella* no es portadora de AmpC cromosómica) o en problemas de impermeabilidad, pero éste segundo mecanismo podría ser descartado

continúa ►

Caso descrito y discutido por:

José A. Lepe Jiménez y
Javier Aznar Martín
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario
Virgen del Rocío
Sevilla

Correo electrónico:
jalepe@cica.es

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>

por su resistencia a cefotetan (en presencia de resistencia mediada por mecanismos de permeabilidad puros existe sensibilidad a cefotetan); además, la CMI de cefoxitina es muy alta, >32 mg/L, y existe resistencia a oximinocefalosporinas.

En cuanto a la resistencia a oximinocefalosporinas, este mecanismo puede estar relacionado con la producción de BLEE o AmpC, que se pueden también suponer en el contexto de la resistencia a aztreonam de la cepa. La sensibilidad a cefepima nos podría descartar en principio una BLEE, aunque su CMI era alta (8 mg/L). La resistencia a amoxicilina-clavulánico y piperacilina-tazobactam van en contra también de la presencia de mecanismos BLEE.

Por otro lado, existe resistencia a ertapenem y sensibilidad intermedia a imipenem que nos podría sugerir la presencia de una carbapenemasa, aunque la resistencia a aztreonam nos podría descartar en principio la presencia de un mecanismo basado en metalo-beta-lactamasas. Otros mecanismos asociados a impermeabilidad también deberían ser tenidos en cuenta.

Existe también un patrón de resistencia a tobramicina y sensibilidad a gentamicina y amikacina (aunque con una CMI elevada pero dentro del rango de sensibilidad, 16 mg/L); ésto podría hacer suponer un mecanismo de impermeabilidad y descartaría mecanismos AAC(3)I y AAC(3)II que confieren resistencia a gentamicina y AAC(6') que mostraría CMI más altas de gentamicina. ■

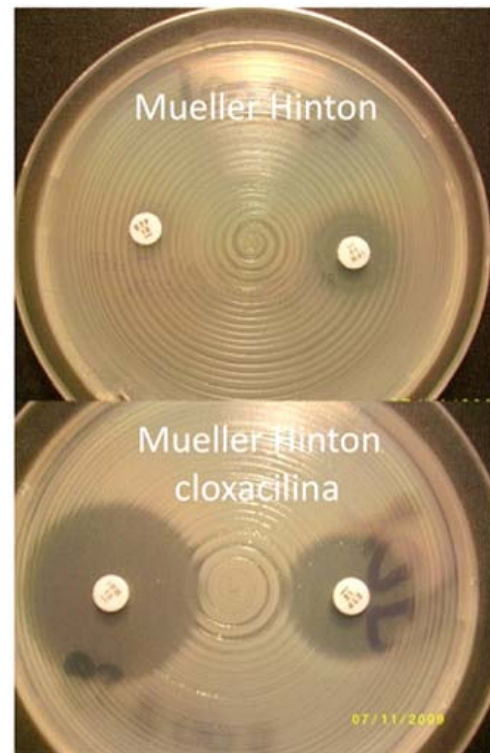
2. ¿Cómo plantearía el estudio fenotípico de los mecanismos contemplados en el apartado anterior?

Plantear un estudio fenotípico de este aislamiento nos obligaría a centrarnos principalmente en los mecanismos de resistencia a oximinocefalosporinas y carbapenemas. Respecto a las cefalosporinas de tercera generación deberíamos dirigir nuestra investigación a poner en evidencia la existencia de mecanismos BLEEs o AmpCs. Los primeros cuentan con técnicas estandarizadas por parte del CLSI y otras agencias europeas como BSAC o SFM y se basarían en el efecto de la asociación del ácido clavulánico sobre cefotaxima, ceftazidima o cefpodoxima, con incrementos en los halos de inhibición de al menos 5 mm respecto a la asociación o diferencias al menos de tres diluciones de CMI. En el caso de AmpCs el estudio se complica más al no existir técnicas estandarizadas para su detección; en general su estudio se basa en el efecto del ácido borónico o la cloxacilina sobre las oximinocefalosporinas. En el caso de la investigación de carbapenemasas, el documento CLSI 2009 ya propone la prueba de Hodge como método de cribado para la puesta en evidencia de este mecanismo, aunque no es capaz de diferenciar en caso de positividad el tipo de carbapenemasa involucrada.

En el caso que nos ocupa, la asociación de cefalosporinas de tercera generación con ácido clavulánico no demostró sinergia, mientras que la sensibilidad se recuperaba cuando el estudio se realizaba sobre placas de Mueller-Hinton suplementadas con 200 mcg/ml de cloxacilina.

Respecto a la investigación de carbapenemasas, el test de Hodge fue negativo, lo que permitía descartar la presencia de una carbapenemasa; además, la sensibilidad a carbapenemas se recuperaba si el estudio se realizaba sobre Mueller-Hinton suplementado con cloxacilina (figura 1).

Figura 1



En base a lo anterior, la caracterización molecular demostró que la cepa en estudio era portadora de una cefalosporinasa plasmídica tipo CYM-2. La resistencia a ertapenem fue asociada a pérdida de porinas, probablemente OmpK35 y/o OmpK36 y que presumiblemente afectaban a otros antibióticos como los aminoglucósidos. ■

3. ¿Es frecuente este mecanismo de resistencia a carbapenemas?

Aunque las carbapenemas son relativamente estables frente a beta-lactamasas tipo AmpC, éstas pueden conferir resistencia en un escenario de impermeabilidad creado por pérdida de porinas. Aunque las comunicaciones de resistencia a carbapenemas en enterobacterias por este mecanismo se conocen desde la década de los 80, hasta recientemente este mecanismo era poco común. Este incremento probablemente refleja una amplia base de cepas de *Klebsiella pneumoniae*

productoras de AmpC y un más detallado estudio habitual de sensibilidad a carbapenemas. En este contexto, la resistencia a ertapenem (CMI >2 mg/L) es siempre constante, con CMIs a menudo >16 mg/L, mientras que la resistencia a imipenem o meropenem es variable mostrando la mayoría de las veces sensibilidad disminuida. Este mecanismo de resistencia se selecciona ocasionalmente durante el tratamiento con carbapenemas y quizás particularmente con ertapenem. ■

4. ¿Qué opciones de tratamiento podrían ser adecuadas? ¿Qué medidas de control epidemiológico podrían proponerse para este tipo de microorganismos?

Dado que las carbapenemas constituyen la principal opción de tratamiento en infecciones de este tipo, se valoró desde el punto de vista PK/PD la efectividad del tratamiento con meropenem que era el carbapenem con CMI más baja. En base a la ecuación propuesta por Turnidge (Clin Infect Dis 1998) considerando un paciente tipo de 70 kg, función renal normal y una dosis alta (1 g/6 h iv) el T>CMI fue del 69%, lo que en principio podría convertirlo en un tratamiento adecuado (T>CMI de al menos el 50% puede considerarse apropiado) aunque un paciente de las características del nuestro no representaba a un paciente tipo y la asociación con otro antibiótico sería conveniente. El empleo de un antibiótico alternativo como tigeciclina, al que la cepa era sensible, podría ser otra posibilidad a valorar.

Este mecanismo de resistencia es a menudo inestable, probablemente porque la pérdida de porinas impide además de la entrada de antibióticos una adecuada nutrición, lo que impediría una diseminación efectiva en el ambiente hospitalario. De todas maneras, el informe rápido de la presencia de este tipo de microorganismos es esencial para implantar precauciones de contacto, ya que asumir que la inestabilidad metabólica del microorganismo podría limitar su diseminación podría ser imprudente. El empleo adecuado de guantes y el uso correcto de las soluciones alcohólicas para el lavado de manos deberían jugar un papel destacado en el control. La implantación de medidas de aislamiento del paciente sería más controvertida. ■

Bibliografía

- 1 Wang XD, Cai JC, Zhou HW, et al. Reduced susceptibility to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates associated with plasmid-mediated beta-lactamase production and OmpK36 porin deficiency. J Med Microbiol 2009; 58: 1196-202.
- 2 Jacoby GA, Mills DM, Chow N. Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3203-6.