

Mikel Urrutikoetxea-Gutierrez^{a,b,*},
Domingo Fernández Vecilla^{a,b}, María Carmen Nieto Toboso^{a,b}
y José Luis Díaz de Tuesta Del Arco^{a,b}

^a Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

^b Grupo de Microbiología y Control Infección. IIS Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikel.j.urruti@gmail.com
(M. Urrutikoetxea-Gutierrez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.04.004>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

***Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta ST23 como causa de neumonía cavitada y sepsis**



Cavitary pneumonia and sepsis caused by ST23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

Paciente de 42 años, búlgaro que vive en la calle, fue llevado a urgencias por la ambulancia debido a cuadro progresivo de disnea con comienzo 72 h antes. También presentaba expectoración hemoptoica, dolor en hemitórax derecho y fiebre > 38,5 °C. Como antecedentes médicos destacaban diabetes mellitus tipo 2, infección pasada de hepatitis C y bebedor de 1 l de cerveza al día. A la exploración presentaba mal estado general, sudoración profusa, crepitantes en lóbulo superior derecho pulmonar, taquipnea (> 40 rpm) con trabajo respiratorio global y saturaciones de oxígeno < 85% a pesar de gafas nasales de oxígeno de alto flujo. En la analítica de sangre destacaban una PCR de 256,29 mg/l (0-5) y una procalcitonina de 17,06 ng/ml (0-0,5), bilirrubina de 6,5 mg/dl (< 1,2), $10,94 \times 10^3/\mu\text{l}$ leucocitos (4,50-11,00) en niveles normales cercanos al límite superior con $8,85 \times 10^3$ neutrófilos (2,0-5,0), 43×10^3 plaquetas (135-450), dímero D de 3.300 ng/ml, tiempo de protrombina del 48% (65-120) y fibrinógeno de 691 mg/dl (200-450) compatible con shock séptico de origen respiratorio. También se hallaron GPT de 73 U/l (5-41) y bilirrubina de 6,5 mg/dl (< 1,2). En muestra de serología se observan anticuerpos de hepatitis C mediante inmunoanálisis Elecsys® Anti-HCV II (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) con un valor: 21,40 (positivo > 1), confirmando después mediante técnica *immunoblot* INNO-LIA™ HCV Score (Fujirebio, Tokyo, Japón). Se realiza cuantificación de ARN mediante el sistema Cobas® 4800 (Roche Diagnostics) con resultado indetectable, que confirma ausencia de infección aguda y, por tanto, infección pasada.

Se realizó una tomografía computerizada (TC) toraco-abdominal en la que se informa de gran consolidación en el lóbulo superior derecho (LSD), en el lóbulo medio (LM), pericisural y opacidad nodular en el lóbulo superior izquierdo, compatibles con neumonía (figura 1 a). También se observan signos de hepatopatía crónica con hipertrofia del lóbulo caudado, lóbulo hepático izquierdo y disminución de la densidad de manera difusa, sin observar lesiones focales de sospecha (ver material suplementario). Además, presentaba colelitiasis única sin signos de colecistitis. Se decidió intubación orotraqueal, sufriendo parada cardiorrespiratoria. Se realizaron maniobras de reanimación, requiriéndose desfibrilación a 360J, durante la cual recibió 2 mg de adrenalina y 300 mg de amiodarona. Finalmente, el paciente recuperó el ritmo sinusal y fue ingresado con antibioterapia de amplio espectro con meropenem (1 g/cada 8 h IV), vancomicina (1 g/cada 8 h IV) y levofloxacino (1 g/cada 24 h IV). Previa instauración de antibioterapia se recogieron muestras de orina, hemocultivo y broncoaspirado, aislándose en estas 2 últimas *Klebsiella pneumoniae*, únicamente resistente a ampicilina (ver material suplementario).

El paciente sufrió empeoramiento progresivo, realizándose de nuevo una TC toraco-abdominal con aparición de zonas de cavitación junto con extensa condensación con broncograma aéreo en

LSD y LM (figura 1 b) respecto a anteriores pruebas de imagen. A pesar de escalada de tratamiento antibiótico, el paciente progresó hacia situación clínica con abundante hemoptisis, evidenciándose aumento de las áreas de necrosis y de las cavitaciones (figura 1 b). El paciente falleció 2 días después.

Tanto en la muestra de hemocultivo como en la de broncoaspirado se aisló *Klebsiella pneumoniae* con elevada producción de moco en las placas de cultivo con *string test* positivo (> 5 mm). Previa a la realización de antibiograma se realizó prueba rápida de inmunocromatografía NG-Test CTX-M Múltiple (NG Biotech, Guipry-Messac, Francia) que permite detectar los tipos más frecuentes de betalactamasas de espectro extendido (grupos CTX-M-1, 2, 8, 9 y 25), con resultado negativo. La determinación de la sensibilidad a antimicrobianos se realizó mediante difusión con discos en agar Mueller-Hinton y mediante el panel ID/NMIC 503 (BD™ Phoenix; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA).

El aislado procedente del broncoaspirado se envió al Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid), donde se realizó la secuenciación genómica completa y se confirmó la ausencia de mecanismos de resistencia. Los datos relacionados con factores de virulencia de la cepa fueron los siguientes: serotipo capsular K1, ST23 (mediante tipificación molecular por *multilocus sequence typing*- MLST), presencia de los genes de virulencia *rmpA* y *rmpA2* (regulador del fenotipo mucoide A, responsable de la hipermucoviscosidad de la cepa) característicos del patotipo hipervirulento de *Klebsiella pneumoniae* y otros genes de virulencia como *lucABCD-iutA* (que forman el complejo operón del sideróforo aerobactina) e *iroBCN* (perteneciente al cluster de genes del sideróforo salmochelina).

Las cepas pertenecientes al patotipo hipervirulento de *K. pneumoniae* (hvKp) se caracterizan por la capacidad de producir infecciones graves y la diseminación desde el sitio de infección. El factor diferencial y característico de estas cepas frente al fenotipo clásico es la elevada producción de polisacárido capsular, que les confiere la propiedad de hipermucoviscosidad. Esta característica radica en el gen *magA* (gen A relacionado con la mucoviscosidad, específico del serotipo capsular K1), así como el gen *rmpA/rmpA2* de localización plasmídica y la producción de sideróforos (quelantes de hierro que aumentan la supervivencia bacteriana como aerobactina o salmochelina, entre otros). Esta característica les confiere a las hvKp resistencia a la opsonofagocitosis del suero humano¹. El *string test* o prueba del hilo mucoide permite predecir en la mayoría de los casos la asociación de las cepas con el patotipo hipervirulento, aunque en un pequeño porcentaje cepas con test positivo podrían no mostrar patogenidad grave como las hvKp. De modo que parece más eficiente utilizar tanto el *string test* como la detección de *rmpA* y otros factores de virulencia como la producción de sideróforos para poder detectar todas las cepas hvKp².

No hay datos epidemiológicos a nivel nacional acerca de la incidencia de estas cepas, aunque Cubero M et al. publicaron un estudio prospectivo en el que estudiaron 878 cepas aisladas en hemocultivos entre los años 2007 y 2013 de *K. pneumoniae* en un hospital

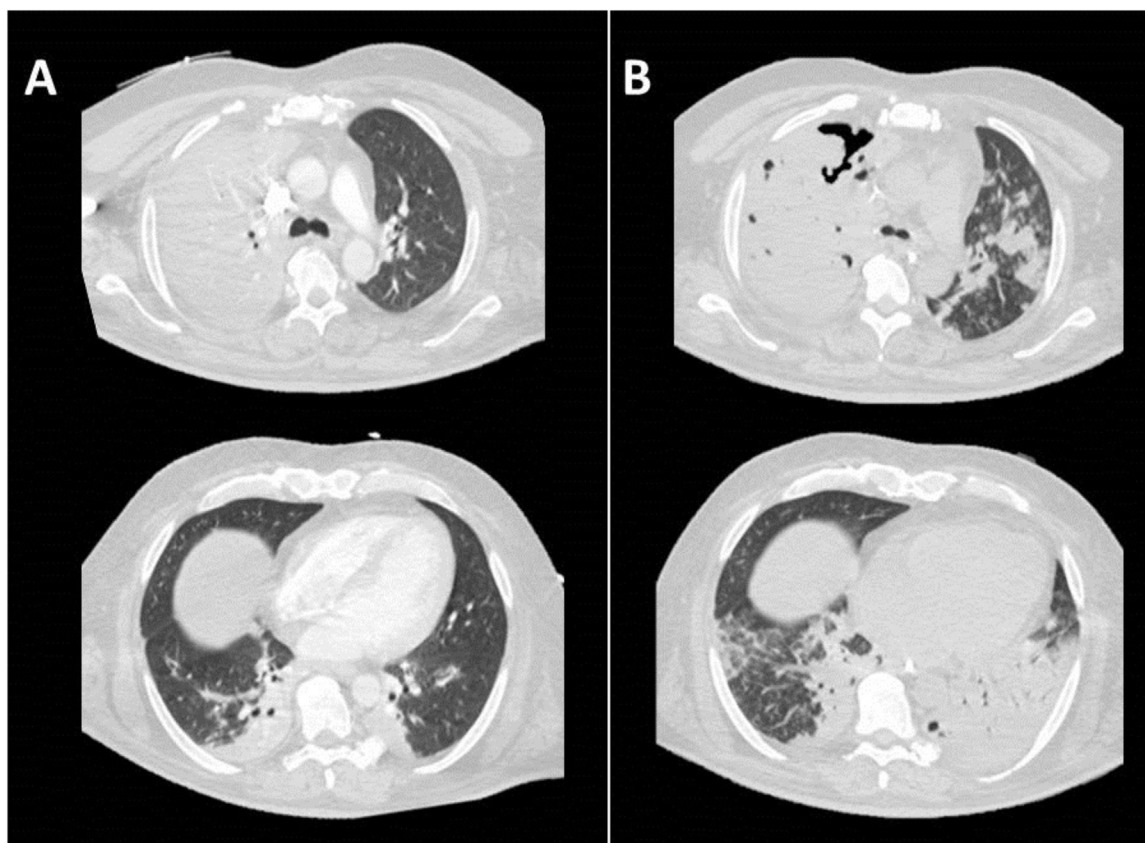


Figura 1. Imágenes axiales con ventana de pulmón de TC torácica. Extensa consolidación neumónica con broncograma aéreo en lóbulo superior derecho (LSD), consolidaciones neumónicas de menor tamaño en pulmón izquierdo y atelectasias bibasales (A). En estudio realizado 13 días después se observa empeoramiento radiológico con áreas de cavitación en la consolidación de LSD y mayor número y tamaño de las consolidaciones neumónicas preexistentes en pulmón izquierdo con tendencia a la confluencia (B).

de Barcelona. Del total de cepas aisladas, 53 (5,4%) fueron categorizadas como hipermucoviscosas (*string test*), aunque solo la mitad (28/53) contaban con los genes *magA* y/o *rmpA* siendo categorizadas como hipervirulentas. En este sentido, sería importante realizar más estudios epidemiológicos nacionales para conocer la incidencia de estas cepas³.

De los más de 77 serotipos capsulares descritos en *K. pneumoniae*, la mayoría de casos los concentran los serotipos capsulares K1 y K2, asociados al fenotipo hipervirulento. El serotipo K1 es el que más frecuentemente se ha visto asociado al síndrome de absceso secundario y a infección diseminada o metastásica, conocido por ser enfermedad endémica en Asia^{4,5}. Otros cuadros clínicos a los que se ha visto asociados el patotipo hvKp son neumonías complicadas con cavitaciones/necrosantes o con empiema, abscesos de distintas localizaciones (hepáticos, cerebrales, esplénicos...), tromboflebitis, peritonitis bacteriana espontánea o colecistitis/colangitis^{6,7}. Por otro lado, la cepa aislada en este caso pertenece al grupo clonal ST23, conocido por presentar algunas cepas que portan plásmidos de resistencia bacteriana que las convierte en cepas multirresistentes, pero en nuestro caso la cepa estudiada era sensible a todos los antibióticos testados⁸.

En cuanto a factores de riesgo, en la serie de casos de Liu C et al., se estudiaron 175 infecciones en las que se detectó hvKp, y se encontró que la diabetes mellitus y la enfermedad hepato-biliar previa mostraban gran poder de asociación (valor de p de 0,007 y 0,049, respectivamente)⁹. El paciente de nuestro caso presentaba tanto diabetes mellitus tipo 2 como hepatitis C pasada. El tratamiento de estas infecciones consiste en antibioterapia dirigida durante 2-6 semanas según el contexto clínico y el paciente junto con drenaje de las colecciones cuando sea necesario¹⁰. En

situaciones complejas como pacientes inmunodeprimidos, infecciones por cepas extremadamente resistentes o dificultad de los antibióticos para alcanzar el sitio de infección, se podrían utilizar terapias diferentes y/o adyuvantes al tratamiento tradicional como es el caso de la inmunización pasiva o activa mediante anticuerpos monoclonales o vacunas o el uso de terapias con bacteriófagos^{10,11}.

En conclusión, las infecciones por cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae* cada vez suponen un mayor problema a nivel mundial. La detección y el tratamiento precoz adecuado mediante el avance de las herramientas diagnósticas y terapéuticas puede evitar no solo desarrollo de consecuencias fatales como *shock* séptico, fallo multiorgánico o muerte, sino también la transmisión de plásmidos de virulencia o resistencia y, por ende, la aparición de más cepas hipervirulentas y/o multirresistentes.

Financiación

La presente carta no ha recibido ayudas económicas.

Autorías

Domingo Fernández Vecilla: escribió el caso y parte de la discusión.

Miren Josebe Unzaga Barañano: ayudó con la concepción del caso y lo revisó.

Carlota García de Andoin Sojo: describió las imágenes y ayudó con la revisión.

José Luis Díaz de Tuesta del Arco: revisó el caso y la discusión, con distintas correcciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.eimc.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.04.003).

Bibliografía

- Domenico P, Salo RJ, Cross AS, Cunha BA. Polysaccharide capsule-mediated resistance to opsonophagocytosis in *Klebsiella pneumoniae*. Infect Immun. 1994;62:4495–9. <https://doi.org/10.1128/iai.62.10.4495-4499.1994>.
- Li G, Sun S, Zhao ZY, Sun Y. The pathogenicity of rmpA or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. J Int Med Res. 2019;47:4344–52. <https://doi.org/10.1177/0300060519863544>.
- Cubero M, Grau I, Tubau F, Pallarés R, Domínguez MA, Liñares J, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007–2013). Clin Microbiol Infect. 2016;22:154–60. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.025>.
- Wang JH, Liu YC, Lee SS, Yen MY, Chen YS, Wang JH, et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. Clin Infect Dis. 1998;26:1434–8. <https://doi.org/10.1086/516369>.
- Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. Arch Intern Med. 1986;146:1913–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360220057011>.
- Lee HC, Chuang YC, Yu WL, Lee NY, Chang CM, Ko NY, et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: Association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. J Intern Med. 2006;259:606–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01641.x>.
- Parrott AM, Shi J, Aaron J, Green DA, Whittier S, Wu F. Detection of multiple hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in a New York City hospital through screening of virulence genes. Clin Microbiol Infect. 2021;27:583–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.012>.
- Shankar C, Jacob JJ, Vasudevan K, Biswas R, Manesh A, Sethuvel DPM, et al. Emergence of Multidrug Resistant Hypervirulent ST23 *Klebsiella pneumoniae*: Multidrug Resistant Plasmid Acquisition Drives Evolution. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:575289. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575289>.
- Liu C, Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: Antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2019;18:4. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0302-9>.
- Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 2019;32:e00001–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19>.
- Eskenazi A, Lood C, Wubolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Nat Commun. 2022;13:302. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z>.

Domingo Fernández Vecilla^{a,b,*},
Miren Josebe Unzaga Barañano^{a,b}, Carlota García de Andoin Sojo^{b,c}
y José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{a,b}

^a Microbiología y Parasitología Clínica, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^b Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Baracaldo, Vizcaya, España

^c Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingofvec@gmail.com (D. Fernández Vecilla).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.04.003>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bacteriemia producida por *Alistipes finegoldii* en una paciente con peritonitis



Bacteremia caused by *Alistipes finegoldii* in a patient with peritonitis

Alistipes es un género de bacilos Gram-negativos anaerobios estrictos que está formado por 13 especies, de las cuales *A. finegoldii* fue aislada inicialmente en 1997 de una muestra apendicular¹ y descrita en 2003 a partir de bacterias no identificadas de muestras de apéndice². Este microorganismo forma parte de la microbiota del tracto gastrointestinal y ha sido implicado recientemente en fenómenos de inflamación, cáncer y alteraciones mentales³. Presentamos un caso de bacteriemia por *A. finegoldii* en una paciente de edad avanzada con diagnóstico de perforación intestinal.

Mujer de 77 años de edad, sin antecedentes reseñables, fue atendida por dolor hipogástrico y distensión abdominal de 72 horas de evolución, asociado a náuseas, vómitos y estreñimiento. En la exploración física destacó la presencia de signos de peritonismo generalizado, así como fiebre de 38°C. La analítica al ingreso mostró un aumento de la proteína C reactiva (300 mg/dL), procalcitonina (20,3 ng/mL) y de leucocitos (17.000/mm³). Se realizó una TAC de abdomen que mostró signos de perforación con peritonitis fecaloidea generalizada. Se extrajeron dos tomas de hemocultivos que fueron enviados al laboratorio de microbiología e incubados en el sistema BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NY). Se instauró tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam (4 g/i.v. en perfusión extendida) y metronidazol (500 mg/8 h/i.v.). Se realizó una laparotomía exploradora con sigmoidectomía y colostomía terminal. Al segundo día de incubación, los dos frascos anaerobios resultaron positivos,

siendo subcultivados en agar sangre (incubados a 37°C tanto en atmósfera aerobia como anaerobia) (BD Columbia Agar con 5% sangre de carnero, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NY). Para la atmósfera anaerobia se utilizó en sistema AnaeroGen Compact (Oxoid Ltd, Wide Road, Basingstoke, UK). En la tinción de Gram de los hemocultivos se observaron bacilos Gram-negativos finos. Al tercer día de incubación se observó crecimiento en cultivo puro de abundantes colonias elevadas, circulares y opacas únicamente en la placa de agar sangre incubada en atmósfera anaerobia (fig. 1). Se realizó MALDI-TOF MS (versión 9, 8468 msp) (Bruker Biotyper, Billerica, MA) identificándose el aislamiento como *A. finegoldii* (log score 2,25). La cepa se envió al Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO, Granada, España) para análisis de secuenciación del gen 16S ARNr⁴. Se obtuvo un fragmento de 1335 bp, proporcionando un 99,45% de similitud con la cepa del Gene Bank sequence JCM 16770 (número de acceso: NR 113150.1) de *A. finegoldii*. La secuencia 16S fue enviada al GenBank (número de acceso: OM900033).

La evaluación de la sensibilidad a antimicrobianos se realizó mediante Etest®, aplicando los criterios EUCAST de 2022⁵. Los valores de CMI fueron: benzilpenicilina >32 mg/L, piperacilina-tazobactam 2 mg/L, meropenem 0,75 mg/L, vancomicina 48 mg/L, clindamicina 1 mg/L y metronidazol 0,032 mg/L. La paciente permaneció afebril tras el tratamiento aplicado y fue dada de alta al mes del ingreso.

A. finegoldii ha sido raramente implicado en patología infecciosa en humanos. Hasta el momento, solo han sido publicados tres casos de infección por este anaerobio, dos de ellos en sendas bacteriemias en pacientes con cáncer de colon y otro en un paciente en diálisis peritoneal con peritonitis^{6,7}. En nuestro caso, la bacteriemia se produjo como consecuencia de una peritonitis debido