

KLEBSIELLA:

CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y
BACTERIOLÓGICAS

BOLETÍN CPC



CENTRO DE PATOLOGÍA CLÍNICA
2232-5406 | 2239-0691 | 9437-9482
PROMOCIONYVENTAS@CPCHN.ORG



KLEBSIELLA:

CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y BACTERIOLÓGICAS

Klebsiella es un género de bacilos Gram negativo de la familia Enterobacteriaceae similar a los géneros *Serratia*, *Enterobacter*, *Pantoea* y *Raoultella*, con los que conforma la tribu *Klebsielleae*.

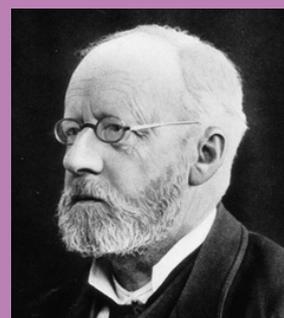
Por un tiempo, en el siglo XIX, hubo controversia sobre la causa de la neumonía, porque se pretendía atribuir la etiología a un solo patógeno y en esos años también sobresalía *Streptococcus pneumoniae* como candidato, se resolvió reconociendo que ambos patógenos eran causas importantes de la infección pulmonar. El tema ha sido elegantemente discutido por Robert Austrian. (1)

Taxonomía (2):

Igual que muchas bacterias, en los siglos XIX y XX la clasificación de estos organismos se basaba en sus características patogénicas y el tipo de enfermedades que causaban, posteriormente las características taxonómicas se fundamentaban en sus propiedades bioquímicas y morfológicas, más recientemente su composición genética ha revolucionado este campo. *Klebsiella* no es una excepción. En las décadas que han transcurrido desde que fue creado este género de bacilos Gram negativo, se han incorporado al mismo diversas especies, algunas de las cuales también han sido reclasificadas. Actualmente el género *Klebsiella* comprende las siguientes especies:

- *Klebsiella pneumoniae*, subespecie *pneumoniae*
- *Klebsiella pneumoniae*, subespecie *ozaenae*
- *Klebsiella pneumoniae*, subespecie *rhinoscleromatis*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella granulomatis*

Todas estas especies están relacionadas con enfermedades en humanos.



Edwin Klebs (1834-1913)

El género *Klebsiella* fue nombrado en honor al Médico Patólogo y Bacteriólogo alemán Edwin Klebs (1834-1913), quien en 1875 observó su presencia en el tejido pulmonar de personas fallecidas por neumonía, lo que interpretó como su causa.



Karl Friedländer (1847-1887)

Unos años más tarde otro Patólogo alemán, Karl Friedländer (1847-1887) corroboró estos hallazgos y comprobó que dichos organismos eran una causa importante de neumonía. En 1885 Trevisan creó y nombró este género en honor a Klebs, designándose *K. pneumoniae* como la especie tipo.

Otras especies de bacterias que en años recientes habían sido incorporadas a este género, que representan organismos ambientales y que fueron llamadas *K. terrigena*, *K. ornitholytica*, *K. planticola* y *K. trevisanii*, han sido incorporadas a un género de reciente creación llamado *Raoultella* (3).

Bacteriología

Todas estas especies son bacilos Gram negativo inmóviles que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*, miden 0.6 a 6 μm por 0.3 a 1.0 μm y se ven aislados, en pares y en cadenas cortas. Son encapsulados y producen una cantidad variable de moco. Son organismos facultativamente anaeróbicos, oxidasa negativa, catalasa positiva, la mayor parte de ellos utilizan citrato como fuente de carbono para crecer. *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* crecen en medios artificiales de cultivo produciendo colonias elevadas brillantes de 3 a 4 mm a 37 °C (dependiendo de la cepa y el medio de cultivo). *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis* y algunas cepas de *K. pneumoniae* conocidas como hipervirulentas o hiper mucoviscosas (4), crecen más lentamente produciendo colonias voluminosas confluentes con abundante producción de moco traslúcido. *K. granulomatis* no se ha podido cultivar en medios artificiales, pero puede cultivarse con dificultad por otros métodos.

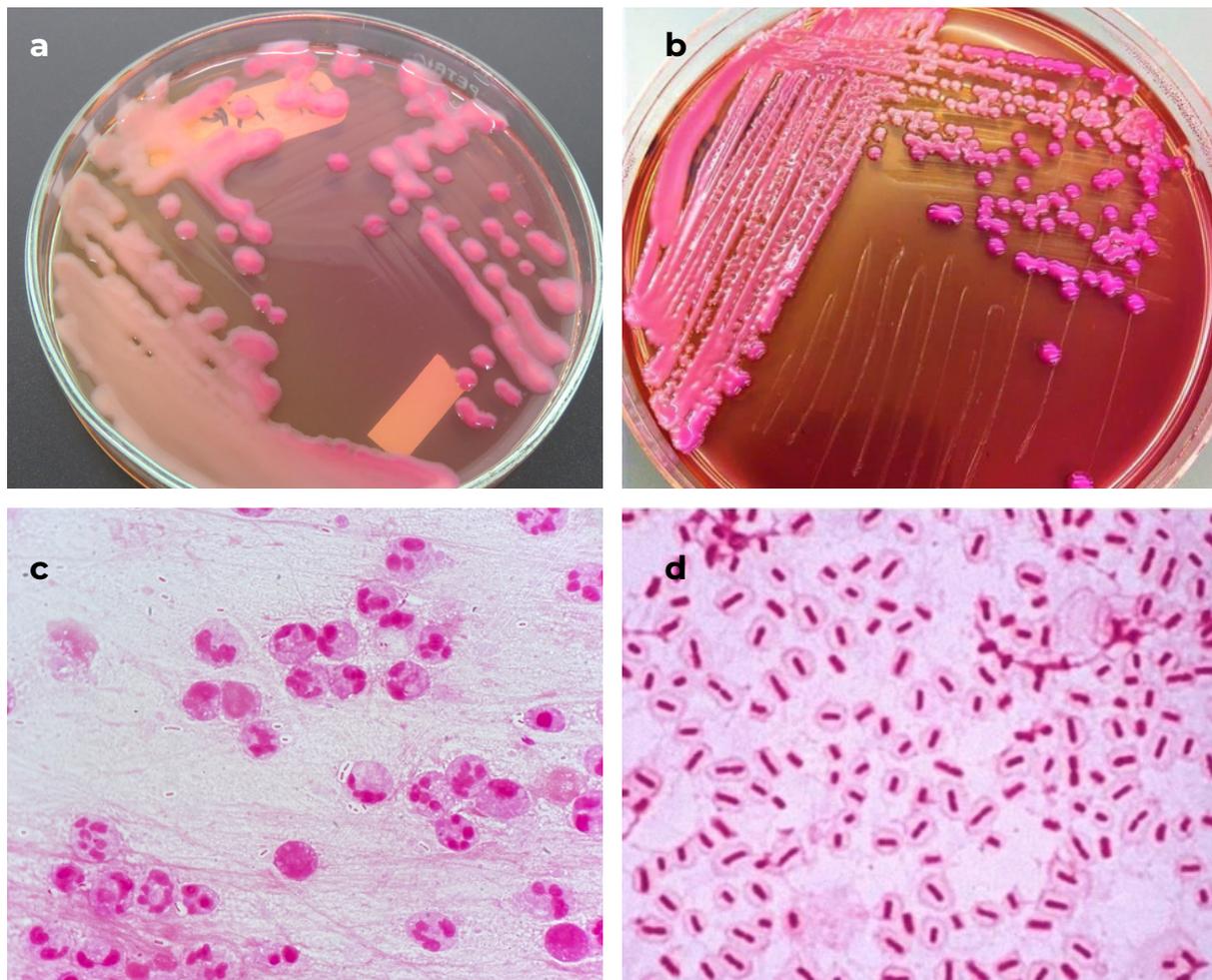


Figura 3. (a) Colonia mucoide de *Klebsiella* spp., (b) Colonia no-mucoide de *Klebsiella* spp. (c) Coloración de Gram de muestra de esputo, se observan bacilos Gram negativo. (d) Coloración de Gram de *Klebsiella pneumoniae* a partir de un cultivo, note la presencia de cápsula.

A diferencia de los organismos del género *Raoultella*, las especies de *Klebsiella* no crecen a 10°C. Fermentan la glucosa con producción de gas y la mayor parte de las especies producen 2,3 butanediol como producto de la fermentación de la glucosa. La reacción de Voges Proskauer es usualmente positiva, Rojo de metilo negativo.

Exceptuando *K. granulomatis*, las otras especies crecen fácilmente en medios artificiales comunes como agar nutritivo, agar de caseína y soja, agar de lactosa, morado de bromocresol, agar de triptosa y soja con sangre y en medios diferenciales como agar de MacConkey, Agar de eosina y azul de metileno y agar de azul de bromotimol.

Hay algunos medios selectivos para aislar *Klebsiella*, éstos se basan en su capacidad para utilizar citrato o mio inositol, así como su resistencia a metil violeta, violeta doble, telurito de potasio (las concentraciones inhibitorias mínimas para este compuesto varían según la subespecie), carbenicilina (cerca del 10% de las cepas son susceptibles a este antibiótico) y otros.

Aunque los patrones bioquímicos permiten la diferenciación de *K. pneumoniae* de *K. ozenae* y *K. rhinoscleomatis*, estas tres especies no se pueden separar por su relación de ADN y por ello se consideran subespecies de *K. pneumoniae*.

En 1886 Flügge describió un bacilo en la leche que había sido dejada por varios días a temperatura ambiente y lo llamó "bacillus oxytocus perniciosus", la taxonomía de esta especie, Indol positiva, ha evolucionado y desde 1956 es llamada *K. oxytoca*. Su composición de ADN es distinta a *K. pneumoniae*.

Desde hace mucho tiempo se conoce el agente de la enfermedad conocida como Donovanosis o granuloma inguinal. En distintas épocas ha recibido varios nombres como bacilo de Donovan, *Donovania granulomatis* y *Calymmatobacterium granulomatis*. En 1999 Carter propuso su incorporación al género *Klebsiella* ya que tiene relación genética con la especie tipo. Algunos consideran que podría ser una subespecie, pero sus características de crecimiento son muy distintas.

Las cepas de *Klebsiella* se pueden conservar a temperatura ambiente en un medio semisólido de extracto de carne, o a -80°C o en hielo seco, en un caldo con glicerol al 10-50%.

Los métodos generales para la identificación de las cepas de *Klebsiella* son los medios estándar que se utilizan para otras enterobacterias. Para trabajos más detallados se pueden usar otras pruebas. Se obtienen mejores resultados incubando entre 30 y 35°C, aunque las cepas de muestras clínicas crecen mejor a una temperatura cerca de los 37°C. Algunas pruebas, como el Voges Proskauer, son más frecuentemente positivas a temperatura más baja.

En tabla uno se anotan algunas de las reacciones bioquímicas que permiten diferenciar las especies de *Klebsiella*. No aparece *K. granulomatis* porque esta especie no crece en los medios comunes de cultivo

Tabla 1. Reacciones bioquímicas del género *Klebsiella*

Especie	Indol	ODC	VP	Malonato	ONPG	Crecimiento	
						-10°C	44°C
<i>K. pneumoniae ssp. pneumoniae</i>	-	-	+	+	+	-	+
<i>K. pneumoniae ssp. ozaenae</i>	-	-	-	+	V	*	*
<i>K. pneumoniae ssp. rhinoscleromatis</i>	-	-	-	+	-	*	*
<i>K. oxytoca</i>	+	-	+	+	+	-	+

* No hay datos disponibles

Aunque todas las cepas de *Klebsiella* son inmóviles, a veces es necesario diferenciar este género de las cepas inmóviles de *Enterobacter*. No hay una sola prueba que permita separar el 100% de estas cepas, pero con la ayuda de otras pruebas se pueden diferenciar, por ejemplo, *Klebsiella* generalmente utiliza adonitol y *Enterobacter* no (excepto *E. aerogenes* y ocasionalmente *E. cloacae*), lo mismo D-arabinol y D-sorbose.

Klebsiella posee 9 antígenos somáticos y 77 antígenos capsulares, lo cual permite que se puedan clasificar serotipos, sin embargo, estos son de poco uso en la práctica pues su virulencia es similar.

Formalmente hablando, mientras no se haga una separación definitiva, las tres subespecies de *Klebsiella pneumoniae* deberían informarse como *Klebsiella spp*, aunque en la práctica, en la mayor parte de las muestras y los cuadros clínicos, lo que más frecuentemente ocurre es *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae*.

Epidemiología.

Klebsiella se encuentra en forma ubicua en la naturaleza, está presente en el suelo, la vegetación y el agua, es frecuente en los vegetales frescos, jugos cítricos congelados, residuos de caña y otros productos de origen vegetal. Se comporta como colonizante normal de la piel, la faringe y el tracto gastrointestinal, de estos sitios puede invadir tejidos más profundos como el pulmón, la vía urinaria, la vía biliar o las heridas de la piel y de allí al torrente vascular produciendo septicemia, osteomielitis, meningitis, tromboflebitis séptica, etc.

Patogénesis (6,7)

La cápsula es el principal factor de patogenicidad de *Klebsiella*, pues impide la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares y el efecto bactericida del suero, dejando como única defensa el sistema de la vía alterna del complemento.

Cuadros clínicos

***K. pneumoniae*/*K. oxytoca*.** Las infecciones por estos organismos pueden ser adquiridas en la comunidad o en los centros hospitalarios, tanto en niños como en adultos. La frecuencia de estas infecciones varía en distintas comunidades, pero indistintamente una vez que se manifiestan, representan una causa importante de morbilidad. Los factores de riesgo incluyen el uso de sondas urinarias, tubos de alimentación, catéteres venosos centrales, enfermedades debilitantes como diabetes mellitus y alcoholismo y contaminación de la leche que se prepara para los lactantes en los hospitales.

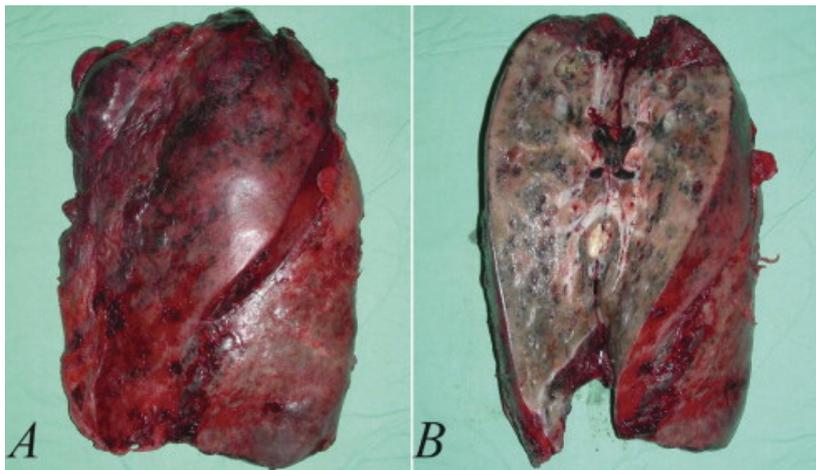


Figura 4. Neumonía necrotizante masiva con gangrena pulmonar.

Un hombre inmunocompetente de 49 años ingresó con neumonía adquirida en la comunidad causada por *Klebsiella pneumoniae*. Su condición se deterioró rápidamente con la consiguiente gangrena pulmonar y shock séptico. Fue manejado exitosamente mediante neumonectomía de emergencia.

La gangrena pulmonar es una complicación extremadamente rara y grave de la neumonía. Se observa muy raramente en la neumonía adquirida en la comunidad.

Las infecciones pulmonares y urinarias son las más frecuentes, la mayor parte de estas son causadas por *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*, pero también *K. oxytoca* participa en un porcentaje menor. *K. oxytoca* es una causa importante de sepsis neonatal, los niños prematuros son más susceptibles.

La neumonía causada por *Klebsiella* es un proceso inflamatorio, necrotizante y hemorrágico que se manifiesta por la producción de esputo sanguinolento mucoso con predilección por la gente debilitada por otras enfermedades o alcoholismo crónico y tiene una alta mortalidad aún en tratamiento con antibióticos.

Las infecciones urinarias pueden ser espontáneas o estar precedidas del uso de antibióticos, catéteres urinarios o procedimientos invasivos de diagnóstico en la vía urinaria. Las manifestaciones clínicas son iguales a las de infecciones causadas por otras enterobacterias, como *E. coli*. La cistitis se caracteriza por frecuencia y urgencia, disuria y malestar suprapúbico; la pielonefritis o infección urinaria alta, se caracteriza por fiebre, escalofríos, náusea, vómito, dolor en los flancos y dolor a la palpación en el ángulo costovertebral. Los síntomas pueden ser leves o estar ausentes en ancianos o en pacientes con lesiones de la médula espinal. La sepsis es un síndrome grave que se comporta en forma similar a la causada por otros bacilos Gran negativo, a menudo se acompaña de shock séptico.

Pueden haber otros síndromes causados por *Klebsiella pneumoniae* o *Klebsiella oxytoca* como colecistitis, colangitis, otitis externa, meningitis, osteomielitis e infecciones de heridas. Raramente *K. pneumoniae* puede ser causa de diarrea por producción de enterotoxina.

K. rhinoscleromatis. Es la causa del rinoscleroma (8), una enfermedad crónica granulomatosa de la vía respiratoria superior. Fue descrita por Ferdinand von Hebra, médico dermatólogo austríaco, en 1870. Como esta patología puede afectar otros sitios adyacentes, como la laringe, la región retro ocular o los senos paranasales, se ha propuesto que solo se llame escleroma. Tiene una distribución geográfica definida, originalmente en Europa central, pero se han informado muchos focos en el mundo. En Honduras se conoce desde la década de 1930. Generalmente afecta personas jóvenes en las tres primeras décadas de la vida y de origen socioeconómico bajo. Al inicio presenta una secreción nasal mucopurulenta, seguida de un engrosamiento de los tejidos nasales, para avanzar a una fase fibrótica con engrosamiento nodular difuso. Histológicamente hay un infiltrado histiocítico con células de citoplasma claro o espumoso (Células de Mikulicz) donde se albergan los bacilos, además de linfocitos y células plasmáticas. El diagnóstico usualmente se hace por cultivo de la secreción nasal en la segunda fase de la enfermedad o por biopsia. Los bacilos se ven mejor usando una coloración de Warthin-Starry en los cortes de tejido.

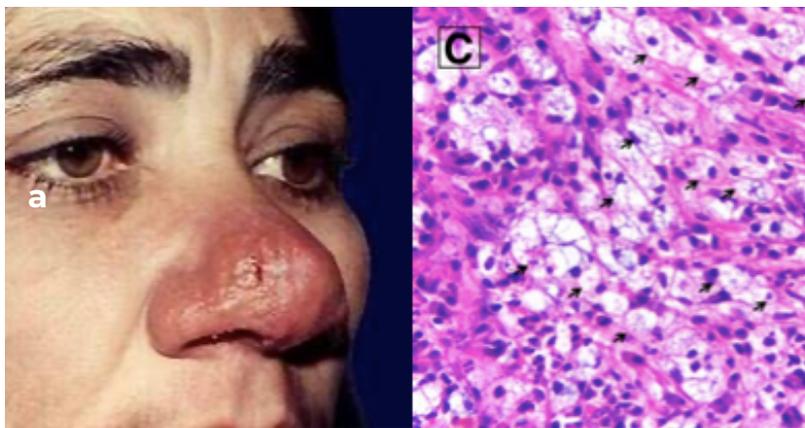


Figura 5. Rinoscleroma.

Paciente con antecedentes de secreción nasal purulenta y maloliente con costras antes del desarrollo del nódulo, que corresponde a la etapa atrófica del rinoscleroma. Además de esto, la histología dada muestra grandes células espumosas con un núcleo central y un citoplasma vacuolado que contiene los bacilos causantes, que son llamadas células de Mikulicz. El rinoscleroma es causado por *Klebsiella rhinoscleromatis* (bacilo de Frisch).

K. ozaenae (9,10). Es la causa de una rinitis crónica atrófica llamada ozena, que significa mal olor, conocida desde tiempos del antiguo Egipto, pero descrita en tiempos modernos por Fraenkel en 1876. Es endémica en países subtropicales y países templados.

Se trata de un proceso inflamatorio que afecta la mucosa nasal y el hueso subyacente causando pólipos, obstrucción nasal y disminución del flujo sanguíneo. El bacilo se puede cultivar de la secreción nasal verdosa y de olor desagradable. Este organismo también puede causar infecciones a distancia, como meningitis, y bacteriemia.

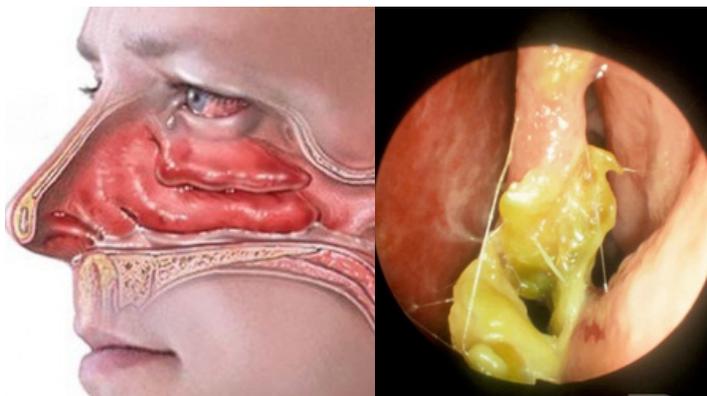


Fig. 6. Ozena, o rinitis atrófica.

Es un proceso nasal crónico que se caracteriza por la tríada de secreción nasal fétida, formación de costras y atrofia. A menudo se diagnostica erróneamente. La falta de un tratamiento rápido y adecuado puede provocar secuelas a largo plazo, como destrucción de la arquitectura nasal, anosmia, destrucción de los senos nasales y de la base del cráneo, y privación social debido al olor extremadamente desagradable de la secreción nasal.

K. *granulomatis* (11,12). Es el agente etiológico de la enfermedad conocida como donovanosis o granuloma inguinal. La primera descripción clínica precisa de esta infección fue hecha en la India por Kenneth McLeod, cirujano inglés, en 1882, seguidamente el agente causal fue descrito por Charles Donovan, médico irlandés, al servicio del imperio británico en la India, en 1905, quien también describió el protozoo *Leishmania donovani*, causa de la leishmaniasis visceral.

Las lesiones comienzan como una pápula indolora o como un nódulo subcutáneo de aspecto carnososo que por su vascularidad sangra fácilmente, en los hombres se localiza más frecuentemente en el prepucio, el sulcus coronal, el glande y el ano y en las mujeres en los labios vulvares menores, el periné y el cérvix. Luego se ulcera con trauma mínimo. Por lo general no hay linfadenopatía regional. Las lesiones son progresivas creciendo en forma centrífuga, los bordes de las úlceras se describen como serpiginosos. Pueden aparecer nuevas lesiones por auto inoculación. Cerca de un 10% de los pacientes tienen lesiones en la boca, el paladar, la faringe, la laringe y la piel del tronco. A veces las lesiones no son ulceradas, sino que tienen apariencia verrucosa. Las lesiones crónicas tienden a presentar un aspecto cicatricial.



Fig. 7. Donovanosis. a y b, lesiones tempranas de granuloma inguinal. c y d, lesiones extragenitales

El diagnóstico generalmente se hace clínicamente ya que las lesiones son muy características. Las lesiones son úlceras de la piel en la región genital que causan considerable fibrosis y se vuelven crónicas. La contagiosidad es baja, pero se considera una infección de transmisión sexual, aunque en algunos casos no hay historia de exposición genital. Las lesiones pueden encontrarse en otras regiones del cuerpo, sobre todo en la cara y el tronco.

El diagnóstico de laboratorio depende grandemente de la observación microscópica de raspados de las lesiones o en cortes de tejido (biopsia), donde se ven bacilos intracelulares en los macrófagos. Es recomendable usar una coloración de Giemsa, Wright o "DiffQuick", ya que la coloración de Gram no muestra fácilmente estos organismos. Difícilmente se pueden cultivar, ya que el bacilo no crece en los medios comunes y para ello es necesario usar métodos especiales. Ya existen métodos moleculares para la detección del ADN de esta bacteria.

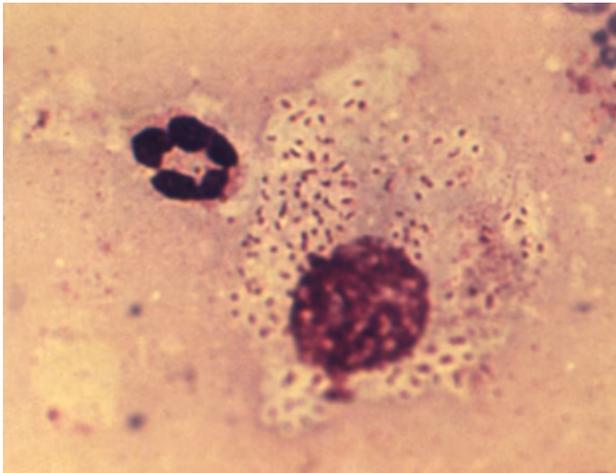


Fig. 8. Cuerpos de Donovan.

Cuerpos de Donovan en el interior de un leucocito. Estas inclusiones intracelulares contienen bacilos de *K. granulomatis*. Se tiñen bipolarmente, lo que vistas al microscopio les da una forma similar a un imperdible (alfiler de gancho).

Respuesta a los antibióticos. (6)

Aunque hace algunos años la mayor parte de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* eran consideradas susceptibles a varias cefalosporinas, en las últimas décadas, a partir de 1983 se ha demostrado en diferentes partes del mundo que este organismo produce una amplia variedad de Beta lactamasas. Nosotros no tenemos datos fidedignos del comportamiento de *Klebsiella* ante los antibióticos y en cada caso es absolutamente necesario efectuar un antibiograma. El artículo arriba citado contiene información muy detallada y amplias referencias sobre el tema.

Un subtema de mucha importancia es la producción de carbapenemasas por cepas que han adquirido estos genes por plásmidos. Estas fueron originalmente detectadas en Japón en 1994, pero ahora ocurren en varias partes del mundo. Sin embargo, la mayor parte de las cepas siguen siendo susceptibles a ertapenem, imipenem y meropenem.

La ciprofloxacina parece ser consistentemente más activa que otras quinolonas para el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae*, pero en general aquellas cepas que son resistentes a una quinolona también son resistentes a otras.

Vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinopristina/dalfopristina, daptomicina, clindamicina, metronidazol y los macrólidos NO son efectivos contra *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo, la tigeciclina si es activa.

Varios estudios han demostrado el beneficio de tratamientos combinados de dos antibióticos para el tratamiento de estas infecciones, por ejemplo, ceftriaxona + gentamicina o gentamicina + piperacilina/tazobactam.

K. oxytoca tiene un patrón similar de resistencia que *K. pneumoniae*.

Klebsiella rhinoscleromatis es susceptible a amoxicilina/clavulanato, cefuroxime y cefpodoxime. Ciprofloxacina ha demostrado una gran eficacia. Tetraciclinas y Trimetoprim/sulfa tienen actividad moderada. Cloranfenicol es bacteriostático, pero no bactericida para este organismo.

Hay pocos datos sobre la respuesta de *K. ozaenae* a los antibióticos, se han usado con éxito cefalotina y gentamicina, así como amikacina y ciprofloxacina.

K. granulomatis es tratada con azitromicina, pero ocurren recaídas después de 6 a 18 meses. Los tratamientos alternos recomendados son doxiciclina, ciprofloxacina, eritromicina y trimetoprim/sulfametoxazol. (11)

Para las indicaciones de tratamiento de las infecciones específicas recomendamos consultar la referencia 6.

Referencias

- Autrian R. The Gram stain and the etiology of lobar pneumonia, *Bacteriological Reviews*. 1960, 24:261-165
- Brisse S, Grimont F, Grimont P.A.D. The genus *Klebsiella*. *Prokaryotes*. 2006, 6:159-196
- Drancourt M, et al. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen.nov. *Int J Systematic and Evolutionary Microbiol*. 2000,51,925-932
- Shon A.S. Bajwa R.P.S, Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. A new and dangerous breed. *Virulence* 2013, 4:107-118
- Carter J.S., et al. Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis* comb.nov. *Int. J Systematic Bacteriol*. 1999, 49:1695-1700
- Paterson D.I, Siu K.L.K, Chang F.Y. *Klebsiella* species. *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae* and *K. rhinoscleromatis*) www.antimicrobe.org/b107.asp#top
- Dong N. et al. *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. www.thelancet.com (Vol 79, May 2022)
- Editorial. Rhinoscleroma. *J Med Microbiol*. 2000,49:395-396
- Botelho-Nevers E. et al. Chronic nasal infection caused by *Klebsiella rhinoscleromatis* or *Klebsiella ozaenae*: Two forgotten infectious diseases. *Int J of Infectious Diseases*. 2007, 11:423-429
- Goldstein E. J. C. Infections caused by *Klebsiella ozaenae*: A changing disease spectrum. *J Clin.Microbiol*. 1978, 8:413-418
- Santiago-Wickey J.N., Crosby D. Granuloma inguinale <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK513306/?repopt=printable>.
- Gaviria-Sánchez V, Monterrosa-Castro A, Fernández-Daza E. Úlcera genital por *Klebsiella granulomatis* (Donovaniosis). *Rev Chilena Obst Ginecol* 2015, 80:324-330