

Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing (KPC) infections

Infecciones por Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC

Autores:

González-Romero, Ana Carolina
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO (UNACH)
Ph.D en Ciencias Médicas Fundamentales
Riobamba-Ecuador



ana.gonzalez@unach.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-4899-6076>

Muñoz-Guevara, Alejandro
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO (UNACH)
Estudiante de la carrera laboratorio clínico
Riobamba-Ecuador



alejandro.munoz@unach.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0007-2957-5202>

Cordovez -Martínez, María del Carmen
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO (UNACH)
Master en Enfermedades Infecciosas
Riobamba-Ecuador



mcordovez@unach.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0001-7155-8499>

Peñañiel-Méndez, Carlos Iván
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO (UNACH)
Magíster en Ciencias de la Educación mención Biología
Riobamba-Ecuador



cpenañiel@unach.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-4152-7154>

Fechas de recepción: 03-ABR-2024 aceptación: 06-MAY-2024 publicación: 15-JUN-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC, confiere resistencia a los antibióticos carbapenémicos, que son medicamentos importantes en el tratamiento de infecciones bacterianas graves. El objetivo de este estudio fue investigar las principales infecciones asociadas a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC mediante una revisión bibliográfica. El estudio se llevó a cabo de forma documental, no experimental, descriptiva y cualitativa, con una población y muestra de 68 y 27 artículos científicos respectivamente de las las siguientes bases de datos: Elsevier, Biomed, PubMed, Cochrane, Google Scholar, SciELO, Medline. Como principales patologías reportadas en pacientes hospitalizados, se encuentran la sepsis urinaria, neumonía y traqueobronquitis. La no susceptibilidad de fármacos en entornos hospitalarios, debido al uso inadecuado de estos, ha impulsado la propagación de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, por lo que se ha observado un patrón donde se destaca a Meropenem, Imipenem y Ertapenem. Entre los métodos de detección de cepas productoras de KPC más frecuentes, se encuentran de tipo fenotípico (Método mCIM/eCIM y APB/EDTA), Métodos basados en la sinergia entre los carbapenemes y los inhibidores de las metalo- β -lactamasas, moleculares y proteómicos como espectrometría de masas. El estudio destaca la importancia de abordar la resistencia antimicrobiana y la necesidad de estrategias de tratamiento más precisas y efectivas, lo que sugiere el uso de Ceftazidima/Avibactam, como una opción terapéutica efectiva para tratar las enfermedades causadas por este tipo de microorganismo.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemasa; resistencia bacteriana; infección; susceptibilidad



Abstract

Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing KPC, confers resistance to carbapenem antibiotics, which are important drugs in the treatment of severe bacterial infections. The aim of this study was to investigate the main infections associated with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* through a literature review. The study was carried out in a documentary, non-experimental, descriptive, and qualitative manner, with a population and sample of 68 and 27 scientific articles respectively from the following databases: Elsevier, Biomed, PubMed, Cochrane, Google Scholar, SciELO, Medline. As the main pathologies reported in hospitalized patients, urinary sepsis, pneumonia, and tracheobronchitis are found. The non-susceptibility of drugs in hospital environments, due to their inappropriate use, has driven the spread of carbapenem-resistant enterobacteria, leading to a pattern where Meropenem, Imipenem, and Ertapenem are highlighted. Among the most frequent methods for detecting KPC-producing strains are phenotypic methods (mCIM/eCIM and APB/EDTA methods), methods based on synergy between carbapenems and metallo- β -lactamase inhibitors, and molecular and proteomic methods such as mass spectrometry. The study highlights the importance of addressing antimicrobial resistance and the need for more precise and effective treatment strategies, suggesting the use of Ceftazidime/Avibactam as an effective therapeutic option for treating diseases caused by this type of microorganism.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; bacterial resistance; infection, susceptibility

Introducción

Klebsiella pneumoniae, una bacteria Gram negativa de la familia Enterobacteriaceae y del orden Enterobacterales, ha experimentado un aumento en su incidencia y relevancia clínica en años recientes. Es inmóvil y anaerobia facultativa, y actúa como agente etiológico de infecciones oportunistas en la piel, mucosas, tracto gastrointestinal y nasofaríngeo (Tumbarello et al., 2015). Posee un genoma accesorio que incluye plásmidos y loci cromosómicos, elementos que pueden influir en la virulencia y resistencia a los antibióticos de las cepas bacterianas, impactando así la gravedad de las infecciones que causa (Escandón-Vargas, Reyes, Gutiérrez & Villegas, 2017; Lespada, Córdova, Roca, Gómez, Badía & Rodríguez, 2019).

Los aislamientos clínicos de bacilos Gram negativos han mostrado que la mayoría de las cepas productoras de carbapenemasas corresponden a *K. pneumoniae* y *Escherichia coli*. Estas enzimas hidrolizan antibióticos β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos. Las principales enzimas de este tipo a nivel global incluyen la carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC), oxacilinas (OXA), metalo-beta-lactamasa codificada en integrones de Verona (VIM), imipenemasa (IMP) y metalo-beta-lactamasa de Nueva Delhi (NDM) (Tumbarello et al., 2015; Escandón-Vargas, Reyes, Gutiérrez & Villegas, 2017).

Este microorganismo, conocido por producir la enzima carbapenemasa tipo KPC (Kp-KPC), es reconocido por su capacidad para causar diversas infecciones, con una prevalencia en constante aumento. La expansión de un tipo clonal predominante de Kp-KPC, perteneciente al secuenciotipo 258, ha sido determinante en la difusión y epidemia de esta bacteria (Lespada, Córdova, Roca, Gómez, Badía & Rodríguez, 2019). La resistencia antimicrobiana implica la capacidad de resistir los efectos de los antibióticos, representa una importante amenaza para la salud pública tanto a nivel nacional como internacional (Yigit et al., 2001). Mundialmente, la letalidad atribuida a estas infecciones es variable, alcanzando alrededor del 50% en pacientes con bacteriemia. Una de las principales causas de mayor mortalidad asociada a este tipo de microorganismos es el tratamiento empírico inicial inapropiado durante las primeras 24-72 horas (Tumbarello et al., 2015). La diseminación de *K. pneumoniae* productora de KPC es alarmante en Asia, Oriente Medio, Europa, Centroamérica, Sudamérica, África, y Oceanía, siendo endémica en India, Turquía y Grecia (García-Betancur et al., 2021). ReLAVRA informó que desde 2010 hasta 2019 hubo un aumento gradual constante de la resistencia y su impacto alcanzando prevalencias superiores al 60% en algunas naciones (Escandón-Vargas, Reyes, Gutiérrez & Villegas, 2017). Dos revisiones bibliográficas sobre la epidemiología de estas enzimas en Latinoamérica y el Caribe, publicadas en 2017 y 2021, describieron una propagación extensa de carbapenemasas, principalmente del tipo KPC, en Enterobacterales en toda la región, llegando a ser endémica en algunos países (Tumbarello et al., 2015). Además, se mencionó la presencia de otras carbapenemasas como NDM, en menor medida IMP y VIM (Izquieta Pérez & INSPI, 2021).

A principios de 2021, en Ecuador se emitió una advertencia sobre los primeros casos de aislamientos que coexpresan las enzimas KPC y NDM en bacterias. A nivel nacional, esta bacteria se relaciona directamente con infecciones asociadas a la atención en salud y tiene



una mayor tendencia a diseminarse (Hawkey, 2008). En el Hospital Provincial General Ambato, entre mayo de 2017 y junio de 2018, se identificaron cepas de Kp-KPC, destacando su predominio (Yigit et al., 2001).

En el contexto ecuatoriano, la caracterización microbiológica de las infecciones causadas por Kp-KPC, se revela como un procedimiento de gran utilidad. Este análisis se lleva a cabo mediante pruebas de aislamiento y susceptibilidad antimicrobiana, con el fin de determinar el perfil y los mecanismos de resistencia asociados. Las carbapenemasas tipo KPC emergen como obstáculos críticos en el tratamiento empírico durante las primeras 24-72 horas, contribuyendo a elevadas tasas de mortalidad en entornos de unidades de cuidados intensivos (Escandón-Vargas, Reyes, Gutiérrez & Villegas, 2017).

El objetivo de esta investigación fue recopilar información sobre *K. pneumoniae* productora de la enzima carbapenemasa tipo KPC, identificándola como el agente principal en enfermedades que muestran resistencia a los carbapenémicos. Esta área es especialmente importante debido al significativo aumento de cepas de este tipo, lo que dificulta notablemente el tratamiento de estas enfermedades.

Material y métodos

Materiales

Técnicas y procedimientos

Técnica: observación

Procedimiento: obtención de información, a partir de bases de datos científicas como PubMed, Cochrane, Google Scholar, UptoDate, National Library of Medicine, Scielo, Medline, así como guías y protocolos aprobados para su aplicación de los últimos 10 años, relacionados con el tema en estudio.

Métodos

Tipo de investigación

Estudio descriptivo, retrospectivo con un enfoque cualitativo de tipo revisión bibliográfica

Población

La población de estudio quedó conformada por 68 artículos científicos en los que se aborda el tema de “*Klebsiella* productora de carbapenemasas”, reportados en publicaciones de revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican Elsevier (7), Biomed (3), PubMed (20), Cochrane (4), Google Scholar (10), SciELO (12), UptoDate (2), National Library of Medicine (5), Medline (5), divulgados durante el período de los últimos 10 años.

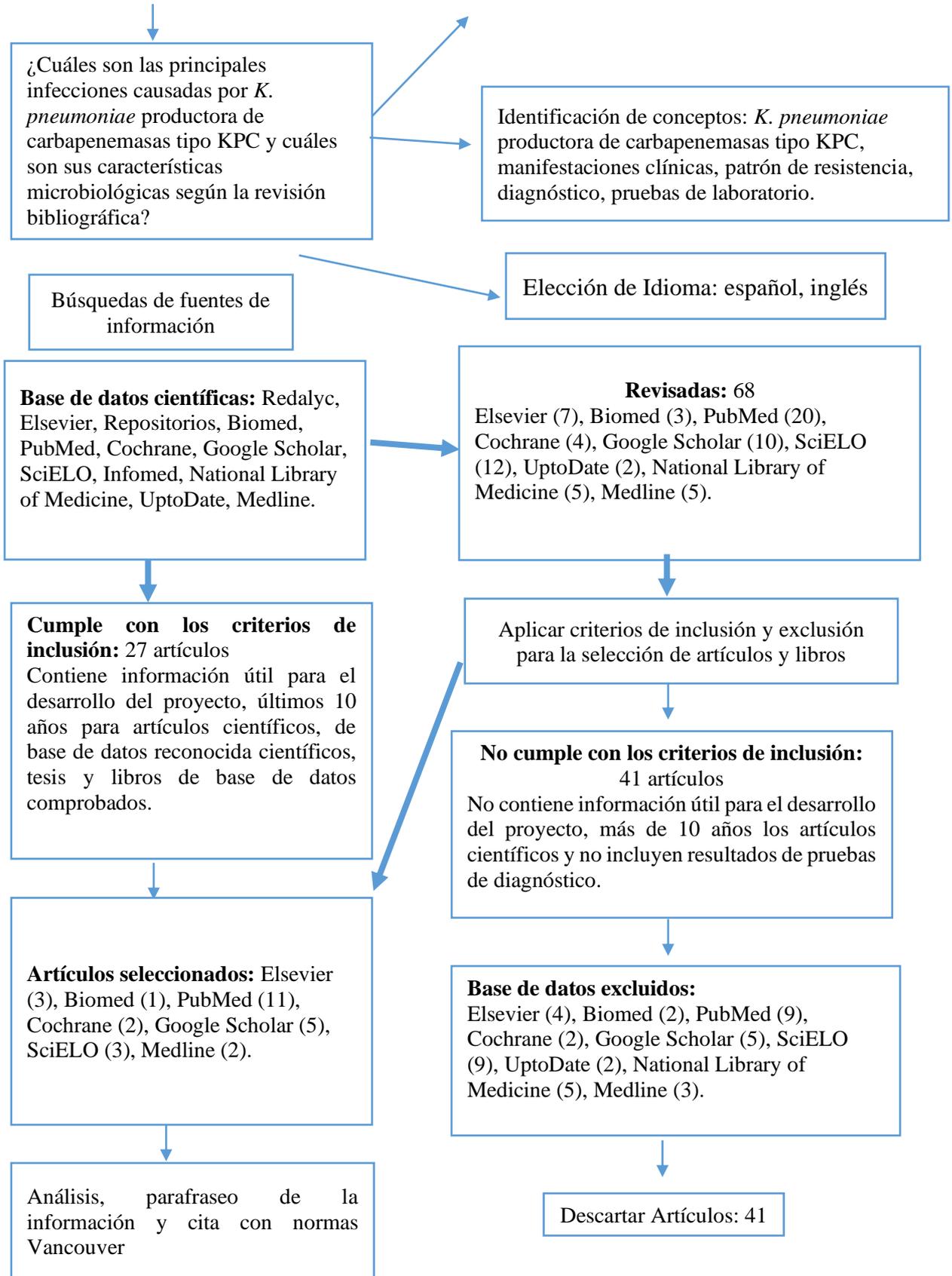
Muestra

Se obtuvieron finalmente 27 artículos de revisión que cumplen con los criterios de inclusión indicados y que se encuentran disponibles en las bases de datos seleccionadas con relación al tema en estudio, ubicados en las siguientes bases de datos: Elsevier (3), Biomed (1), PubMed (11), Cochrane (2), Google Scholar (5), SciELO (3), Medline (2).

Consideraciones éticas

No existieron conflictos bioéticos porque la muestra no fue de origen biológico, en consecuencia, se respetaron las normas éticas de la investigación científica. Los resultados científicos no fueron empleados con fines no maleficentes.





Resultados

La difusión de la resistencia a los antimicrobianos en entornos hospitalarios surge como resultado del uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro. Las enterobacterias que muestran resistencia a los carbapenémicos se han diseminado a nivel mundial, y las infecciones asociadas con estas bacterias multi-resistentes están relacionadas con desenlaces adversos. Este fenómeno se atribuye principalmente a los aislamientos de *K. pneumoniae* productora de diferentes enzimas carbapenemasas, especialmente KPC.

En la tabla 1, se presenta un resumen de los resultados obtenidos en diversos estudios sobre infecciones provocadas por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas en distintos contextos clínicos.

Tabla 1. Infecciones más frecuentes causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC

Título	Autor/año	Tipo de estudio	Población	Infecciones más frecuentes
Bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años	Lespada, 2019 ³	Estudio retrospectivo y descriptivo	45	Bacteriemia primaria, ITU, infección intraabdominal
Características clínicas y epidemiológicas de <i>K. pneumoniae</i> productora de KPC por infecciones del torrente sanguíneo en un centro de referencia terciario en Italia	Brescini, 2019 ⁴⁵	Análisis retrospectivo	112	ITU, bronquial, pleural, abdominal, ascitis
Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo	Antequera, 2020 ⁴⁶	Análisis retrospectivo	163	ITU, respiratoria, abdominal
Infecciones por enterobacteriales productoras de carbapenemasas en pacientes con COVID-19	Pintado, 2021 ⁴⁷	Estudio retrospectivo, de casos y controles	54	ITU, neumonía, traqueobronquitis.

Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel	Pintos-Pascual, 2020 ⁴⁸	Observacional retrospectivo,	272	ITU, respiratoria y Bacteriemia primaria
Experiencia clínica con infecciones causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia	Montúfar, 2016 ⁴⁹	Observacional retrospectivo, descriptivo.	52	Bacteriemia, infección intraabdominal, neumonía.
Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections in a university hospital in Spain. Case-control study	Rojo, 2018 ⁵⁰	Retrospectivo, de casos y controles	41	Bacteriemia, ITU, respiratoria.
Presencia de carbapenemasa tipo KCP en aislados clínicos de <i>K. pneumoniae</i> de pacientes de unidades de cuidados intensivos	Perozo-Mena, 2016 ⁵¹	Retrospectivo, de casos y control es	298	Infección gastrointestinal, respiratoria.

En esta tabla 2 se examinan los patrones de resistencia de *K. pneumoniae* y otras enterobacterias productoras de carbapenemasas, identificando algunas cepas asociadas con la producción de estas enzimas, como KPC. Se proporciona información sobre la prevalencia de resistencia a diferentes carbapenémicos, como Ertapenem, Imipenem y Meropenem en cada estudio.

Tabla 2. Patrón de resistencia antimicrobiana en cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas

Título	Autor/año	Tipo de estudio	Población	Patrón de resistencia antimicrobiana
Bacteriemia por <i>K pneumoniae</i> productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años	Lespada, 2019 ³	Estudio retrospectivo y descriptivo	45	Meropenem Imipenem Colistina Tigeciclina
Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo	Antequera, 2020 ⁴⁶	Análisis retrospectivo	163	Ertapenem Imipenem Meropenem Gentamicina Fosfomicina
Prevalencia de genes de carbapenemasa entre Enterobacterales no sensibles a carbapenémicos recolectados en hospitales de EE. UU. en un período de cinco años y actividad de Ceftazidima/Avibactam y agentes comparadores	Castanheir, 2022 ⁵²	Retrospectivo	450	Meropenem Imipenem Amikacina Meropenem/varbobactam
Infecciones por enterobacterales productoras de carbapenemasas en pacientes con COVID-19	Pintado, 2021 ⁴⁷	Estudio retrospectivo, unicéntrico, de casos y controles	54	Ertapenem Imipenem Tigeciclina Amikacina Tigeciclina Amikacina Tigeciclina Amikacina
Carbapenemasas KPC en Enterobacteriaceae aisladas en un Hospital de Maracaibo, Venezuela	Gómez-Gamboa, 2014 ⁵³	Retrospectivo, descriptivo, transversal, no experimental	423	Ampicilina Ampicilina/Sulbactam Amoxicilina/Ácido clavulánico Carbenicilina Aztreonam Meropenem





				Imipenem Ertapenem Cefazolin Nitrofurantoina
Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017	Sacaquispe-Contreras, 2018 ⁵⁴	Retrospectivo, descriptivo, observacional	83	Imipenem Meropenem
Caracterización del perfil microbiológico en pacientes con diagnóstico de infecciones nosocomiales en un centro único	Bohórquez y Cevallos, 2022 ⁵⁵	Descriptivo, análisis correlacional, transversal, retrospectivo.	236	Imipenem Meropenem Ertapenem Amikacina
Caracterización molecular de un brote de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín, Colombia	Ocampo, 2015 ⁵⁶	Retrospectivo, transversal, experimental	84	Ceftriaxona Ceftazidima Cefepima Ertapenem Imipenem Meropenem Aztreonam Amikacina Ciprofloxacina
Evaluación de la susceptibilidad a colistín y meropenem en <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de carbapenemasas – KPC	Oliveira, 2020 ⁵⁷	Experimental	24	Colistín Meropenem
Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Reyes, 2021 ⁵⁸	Documental, cuantitativo, transversal, descriptivo	274	Ampicilina Ampicilina/Sulbactam Cefalotina Ciprofloxacina Fosfomicina
Factores relacionados con el control exitoso de un brote por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC-2 en una unidad de cuidado intensivo en Bogotá, Colombia	Bustos-Moya, 2016 ⁵⁹	Observacional, prospectivo, recopilatorio	22	Doripenem Meropenem Ertapenem Piperacilina/Tazobactam



En la tabla 3, se resume diversos estudios y métodos destinados a la detección de carbapenemasas en cepas de *K. pneumoniae* y otras enterobacterias, abarcándose una amplia gama de métodos fenotípicos, moleculares, bioquímicos y proteómicos con el propósito de identificar estas enzimas en diferentes cepas bacterianas. Este compendio destaca la diversidad de estrategias empleadas en la investigación de este fenómeno clínicamente relevante.

Tabla 3. Pruebas fenotípicas y otros métodos utilizados en la identificación de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa

Título	Autor/año	Tipo de estudio	Población	Pruebas fenotípicas y otros métodos
Comparación de cuatro métodos de detección de carbapenemasas para variantes de blaKPC-2	Ding, 2021 ⁶²	Experimental	19	Método de inactivación de carbapenem modificado y con EDTA (mCIM/eCIM) y APB/EDTA. Carba 5 de la prueba LFIA NG. GeneXpert Carba-R basado en qPCR.
Detección de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa en un hospital del norte del Perú	Díaz-Sipi3n, 2020 ⁶⁸	Experimental	4	Identificación y susceptibilidad automatizado Vitex 2 Método de sinergia a doble disco APB/EDTA. Método mCIM/eCIM Inmunocromatografía KPC K-Set
Métodos de disco combinados para la detección de <i>K pneumoniae</i> positiva para KPC y/o VIM: mejora de la fiabilidad para los productores de doble carbapenemasa	Miriagou, 2013 ⁶³	Experimental	101	Fenotípicos basados en la sinergia entre los carbapenemes y los inhibidores de las metalo- β -lactamasas (M β L). Determinación de la hidrólisis de imipenem. Moleculares (principalmente basados en PCR).
Detección fenotípica de enterobacterias productoras de carbapenemasas y	Khare, 2022 ³⁷	Estudio prospectivo	230	Prueba de Carba NP.



pruebas de hidrólisis antibiótica (carbapenémico) e inmunocromatográficas					Método de inactivación de carbapenem modificado (mCIM).
Detección rápida de <i>K pneumoniae</i> productora de KPC en China basada en MALDI-TOF MS	Huang,2022 ⁶⁴	Experimental	175		Espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS).
Detección directa de KPC basada en MS MALDI-TOF a partir de frascos de hemocultivo positivos, cultivos a corto plazo y colonias de pacientes en el hospital	Costa,2023 ⁶⁵	Experimental	93		KPC a partir de hemocultivos positivos vs simulados. MALDI-TOF
Detección de carbapenemasas en bacilos gramnegativos aislados de hemocultivos. Comparación de métodos e impacto en el cambio terapéutico	Maglione,2023 ⁶⁶	Experimental	119		Film-Array. Carba Blue. RESIST-3 O-O.KK.Set.
Métodos rápidos para la detección de carbapenemasas en Enterobacteriaceae	Cabrera Monroy,2020 ⁶⁷	Revisión bibliográfica	21		Carba NP. Xpert Carba-R y PCR. MALDI-TOF.

Discusión

K. pneumoniae productora de carbapenemasas tipo KPC es una cepa bacteriana que ha causado preocupación debido a su resistencia a los antibióticos, incluidos los carbapenémicos. Las infecciones más frecuentes causadas por esta bacteria suelen ser del tracto urinario, neumonía nosocomia infecciones del torrente sanguíneo, y algunas veces infecciones de tejidos blandos o heridas quirúrgicas. Estas infecciones pueden ser graves y difíciles de tratar debido a la resistencia a múltiples antibióticos. Es importante seguir las pautas de prevención y control de infecciones para limitar la propagación de estas cepas resistentes. (Tumbarello et al., 2015).



Lespada, Córdova, Roca, Gómez, Badía & Rodríguez (2019), señalan la bacteriemia como la principal infección (73%), seguida por la ITU (14%) y la intraabdominal (13%). Por otro lado, (Antequera et al., 2020). informan que las afecciones más frecuentes fueron la ITU (48%), la respiratoria (20%) y la abdominal (13%). Asimismo, (Brescini et al., 2019). mencionan las siguientes patologías como las más frecuentes: infección del tracto respiratorio (32%), ITU (27%) e infección abdominal (12%).

En un estudio realizado por Pintado et al. (2022), identificaron las siguientes infecciones en pacientes con KPC como ITU (48%), neumonía (23%) y traqueobronquitis (7%). (Pintos-Pascual, Cantero-Caballero, Muñoz Rubio, Sánchez-Romero, Asensio-Vegas & Ramos-Martínez, 2020), reportaron que las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron la ITU (59%) respiratoria (15%) y bacteriemia primaria (2%).

Montúfar-Andrade et al. (2016), reportan en su investigación que las infecciones más comunes causadas por *K. pneumoniae* KPC (+), fueron la bacteriemia (31%), la intraabdominal (23%), y la neumonía (17%). Por otro lado, (Rojo, Vázquez, Reyes, Puente Fuertes & Cervero (2018), destacaron la bacteriemia (38%), la ITU (25%), y las infecciones respiratorias (13%) como las principales. Por su parte, Perozo-Mena, Castellanos-González, Ling, Gómez, Ginestre & Rincón (2016), también señalaron una mayor frecuencia de infecciones a nivel gastrointestinal y respiratorio.

Estos hallazgos ofrecen una visión integral de las ubicaciones de las infecciones causadas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en diversos estudios, destacando la diversidad de sitios afectados, siendo el tracto urinario y las infecciones respiratorias los más frecuentes en las investigaciones mencionadas.

En cuanto al perfil de resistencia antimicrobiana en estas bacterias Lespada, Córdova, Roca, Gómez, Badía & Rodríguez (2019), reportan una resistencia a Meropenem con concentración mínima inhibitoria (CMI) ≥ 16 mg/L (97%). En este estudio se encontró que el uso de este antibiótico a dosis elevadas, resultó en una mejor evolución de los pacientes. Otras opciones de tratamiento a utilizar son colistina y tigeciclina, que han mostrado una resistencia menor especialmente si se combinan con otros antibióticos.

Castanheira, Deshpande, Mendes, Doyle & Sader (2022), también observaron susceptibilidad para Ceftazidima/Avibactam, siendo un hallazgo positivo y sugiere una opción efectiva para dichas infecciones. Sin embargo, es importante destacar en un estudio llevado a cabo por Findlay, Poirel, Juhás & Nordmann (2021), se reporta resistencia a CZA, debido a mutaciones a nivel de los genes que codifican las carbapenemasas KPC-2 y KPC-3.



Por otra parte, Antequera et al. (2020) encontraron altos porcentajes de resistencia a Ertapenem (63,8%) e Imipenem (63,3%), y en menor medida a Meropenem. En contraste, Pintado et al. (2022) destacan altas tasas de resistencia a Ertapenem (97,3%) e Imipenem (75,3%), pero encontraron que CZA mostró una resistencia nula. Además, Tigeciclina (11,9%) y Amikacina (18,3%) presentaron porcentajes de resistencia más bajos.

Reyes & Ortiz (2021) encontraron una sensibilidad intermedia a ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalotina, ciprofloxacina y fosfomicina, atribuida a la transmisión de plásmidos con genes de resistencia. Por otro lado, Bustos-Moya et al. (2016) recopilaron datos de vigilancia epidemiológica y encontraron opciones terapéuticas limitadas para la resistencia a doripenem, meropenem, ertapenem y piperacilina/tazobactam, con una sensibilidad superior al 80%. El estudio también encontró sensibilidad a tigeciclina y gentamicina.

Mientras que Bohórquez & Cevallos (2022), refieren un índice de resistencia a los carbapenémicos y a la Amikacina en un 44% y 37% respectivamente. Ocampo, Vargas, Sierra, Cienfuegos & Jiménez (2015). reportan un brote de *K. pneumoniae* ST258 portador del gen bla_{KPC-3} con un perfil de multirresistencia de 63,6 % de los aislamientos infectados y el 67,3 % de los colonizados. Estas cepas mostraron resistencia a los β -lactámicos Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefepima, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Aztreonam, así como a la Amikacina y Ciprofloxacina.

Por otro lado, es importante destacar que la pandemia de COVID-19, ha contribuido al aumento de bacterias multirresistentes, como Kp-KPC, debido al uso indiscriminado de antibióticos. Estudios han asociado infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19 con altas tasas de morbilidad y letalidad (Findlay, Poirel, Juhas & Nordmann, 2021). Por otra parte, Oliveira, Torres & Colmenares (2020), en su evaluación de la susceptibilidad en distintas cepas de Kp-KPC denota que 17% fueron resistentes y 83% intermedias a colistín, respecto a Meropenem 42% son sensibles, 21 intermedias y 37% resistentes y considera no efectivo el uso de carbapenémicos combinados con colistín.

La detección temprana de resistencia a los carbapenémicos es crucial para el tratamiento adecuado de infecciones bacterianas, ya que las bacterias resistentes a estos antibióticos pueden ser difíciles de tratar y representar un riesgo significativo para la salud pública. Las carbapenemasas son enzimas que pueden degradar los antibióticos carbapenémicos, lo que las hace una preocupación importante en el campo médico, ya que pueden conferir resistencia a varios antibióticos importantes. La identificación de carbapenemasas puede realizarse mediante varios métodos, como pruebas fenotípicas, bioquímicas, de fermentación de



carbapenémicos, de sinergia con ácido fenilborónico (PBA) y moleculares (Ding et al., 2021).

Para identificar enterobacterias productoras de carbapenemasas, se emplea una evaluación inicial de susceptibilidad utilizando sistemas automatizados y ensayos de difusión con discos. Métodos fenotípicos como la prueba de Carba NP y ensayos basados en inhibidores se utilizan para la confirmación de la producción de carbapenemasas, aunque presentan limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad (Cabrera Monroy, 2020).

Para confirmar la presencia de Kp-KPC en aislados de pacientes hospitalizados, se utilizan equipos automatizados como el Vitex 2, que permite el aislamiento, identificación y análisis de susceptibilidad. Además, destacan los métodos fenotípicos por su facilidad y bajo costo, como la sinergia a doble disco APB/EDTA-Cefotaxima/Cefoxitin, el test de mCIM/eCIM y las pruebas de inmunocromatografía rápida KPC K-Set (Díaz-Sipi3n, Guerrero-Mendoza, Carrilo-Liza & Ventura-Flores, 2020).

Miriagou, Tzelepi, Kotsakis, Daikos, Bou Casals & Tzouveleki (2013), informan que las pruebas de sinergia de discos combinados han sido ampliamente utilizadas debido a su practicidad y bajo costo. Sin embargo, se3alan que los cambios en las poblaciones de bacterias productoras de carbapenemasas pueden afectar el rendimiento de estos ensayos.

Se ha reportado que infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* que coexpresan las β -lactamasas KPC y VIM o IMP, pueden arrojar resultados negativos en pruebas de disco combinadas convencionales al no detectar una o ambas carbapenemasas (Khare, Gopinathan, Leela y Naik, 2022).

Por otro lado, Ding et al. (2021), destacan limitaciones en métodos de detección de carbapenemasas como la prueba NG Carba5, RESIST-5 O.O.K.N.V, Rapidec Carba NP, Método de inactivaci3n de carbapenem modificado (mCIM) y la prueba de sinergia de difusi3n en disco, al tratar de identificar algunas variantes de bla_{KPC} asociadas con la resistencia a CZA. Adem3s, ciertas variantes de bla_{KPC-2} no pueden ser detectadas mediante mCIM o el m3todo APB/EDTA, posiblemente relacionado con la mutaci3n en bla_{KPC-2} que provoca p3rdida de actividad carbapenemasa.

En cuanto a los m3todos moleculares, la PCR se considera el enfoque tradicional m3s utilizado. Los sistemas en tiempo real m3ltiple, como Xpert Carba R, ofrecen tasas de sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Esta prueba r3pida ha sido desarrollada para detectar resistencia a carbapen3micos en bacterias gramnegativas, especialmente en

Enterobacteriaceae, y puede proporcionar resultados en aproximadamente una hora. Además, no se ve afectada por mutaciones genéticas (Khare, Gopinathan, Leela y Naik, 2022).

Por otra parte, es importante destacar la utilidad de los métodos espectrofotométricos MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica, abarcando desde la resistencia antimicrobiana hasta la evaluación de la virulencia y la epidemiología. Se resalta su aplicación para identificar *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos mediante la detección de actividad hidrolítica de carbapenemasas, incluso directamente a partir de hemocultivos positivos (Huang, Li, Wang, Tang, & Li, 2022).

Costa et al. (2023) también subrayan el uso de este método para identificar la disminución de susceptibilidad a antimicrobianos, especialmente en escenarios de resistencia múltiple. El protocolo MALDI-TOF MS es rápido y eficiente, optimizando la utilización de fármacos disponibles y mejorando el pronóstico de los pacientes.

Conclusiones

Las infecciones más comunes asociadas con *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas incluyen las del tracto urinario, neumonía y traqueobronquitis, especialmente en pacientes hospitalizados con tratamiento antibiótico previo. La detección temprana de estas infecciones es crucial para iniciar un tratamiento adecuado, pero la alta resistencia a los carbapenémicos limita las opciones terapéuticas. Aunque algunos antibióticos como Amikacina, Colistina y Tigeciclina pueden ser efectivos, la resistencia también está presente en ellos. Por lo tanto, se necesitan estrategias de tratamiento combinado y la exploración de nuevas opciones como Ceftazidima/Avibactam. Los métodos fenotípicos son clave para identificar cepas productoras de carbapenemasas, siendo rápidos, simples y económicos, aunque las pruebas genotípicas y proteómicas también pueden ser útiles para confirmar resultados, a pesar de ser más costosas y complejas.

Referencias bibliográficas

- Antequera, M. A., Sáez, B. C., Ciudad, S. M., García, B. M., Moyano, V. B., Rodríguez, C. P., et al. (2020). Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Revista Chilena de Infectología*, 37(3), 295-303.
- Bohórquez, Y. J. F., & Cevallos, D. F. S. (2022). Caracterización del perfil microbiológico en pacientes con diagnóstico de infecciones nosocomiales en un centro único. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil*, 3(5), 23-30.



- Brescini, L., Morroni, G., Valeriani, C., Castelletti, S., Mingoia, M., Simoni, S., et al. (2019). Clinical and epidemiological characteristics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections in a tertiary referral center in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 611.
- Bustos-Moya, G., Josa-Montero, D., Perea-Ronco, J., Gualtero-Trujillo, S., Ortiz-Aroca, J., Novoa-Bernal, Á., et al. (2016). Factores relacionados con el control exitoso de un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2 en una unidad de cuidado intensivo en Bogotá, Colombia. *Infectio*, 20(1), 25-32.
- Cabrera Monroy, N. (2020). Métodos de detección rápida de carbapenemasas en Enterobacteriaceae. [España]: Universidad de la Laguna, Facultad de ciencias.
- Castanheira, M., Deshpande, L. M., Mendes, R. E., Doyle, T. B., & Sader, H. S. (2022). Prevalence of carbapenemase genes among carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriales collected in US hospitals in a five-year period and activity of ceftazidime/avibactam and comparator agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy: Antimicrobial Resistance*, 4(5), dlac098.
- Costa, A., Figueroa-Espinosa, R., Martínez, J. A., Fernández-Canigia, L., Maldonado, M. I., Bergese, S. A., et al. (2023). MALDI-TOF MS-Based KPC Direct Detection from Patients' Positive Blood Culture Bottles, Short-Term Cultures, and Colonies at the Hospital. *Pathogens*, 12(7), 865.
- Díaz-Sipi3n, R., Guerrero-Mendoza, M., Carrillo-Liza, R., & Ventura-Flores, R. (2020). Detecci3n de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en un hospital del norte del Per3. *Revista del Cuerpo M3dico del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 13(3), 303-306.
- Ding, L., Shi, Q., Han, R., Yin, D., Wu, S., Yang, Y., et al. (2021). Comparison of Four Carbapenemase Detection Methods for blaKPC-2 Variants. *Microbiology Spectrum*, 9(3), e0095421.
- Escand3n-Vargas, K., Reyes, S., Guti3rrez, S., & Villegas, M. V. (2017). The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 15(3), 277-297.
- Findlay, J., Poirel, L., Juhas, M., & Nordmann, P. (2021). KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(9), e0089021.
- García-Betancur, J. C., Appel, T. M., Esparza, G., Gales, A. C., Levy-Hara, G., Cornistein, W., ... & Guzmán-Blanco, M. (2021). Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(2), 197-213.
- Hawkey, P. M. (2008). The growing burden of antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(Suppl 1), i1-i9.



- Huang, Y., Li, J., Wang, Q., Tang, K., & Li, C. (2022). Rapid detection of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China based on MALDI-TOF MS. *Journal of Microbiological Methods*, 192, 106385.
- Izquieta Pérez, L., & INSPI. (2021). Coproducción de carbapenemasas en aislamientos de Enterobacteriales en 2 hospitales del Ecuador, año 2021 Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública - INSPI.
- Khare, A. P., Gopinathan, A., Leela, K. V., & Naik, S. (2022). Comparison of Three Phenotypic Methods of Carbapenemase Enzyme Detection to Identify Carbapenem-resistant Enterobacteriales. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 16(4), 2679-2687.
- Lespada, M. I., Córdova, E., Roca, V., Gómez, N., Badía, M., & Rodríguez, C. (2019). Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Revista Española de Quimioterapia*, 32(1), 15-21.
- Maglione, G., Soloaga, R., Carrion, N., Diez, A., Salinas, A., Ratti, S., et al. (2023). Detección de carbapenemasas en bacilos gram negativos aislados de hemocultivos. Comparación de métodos e impacto en el cambio terapéutico. *Hospital Naval*, 1, 22.
- Miriagou, V., Tzelepi, E., Kotsakis, S. D., Daikos, G. L., Bou Casals, J., & Tzouveleakis, L. S. (2013). Combined disc methods for the detection of KPC- and/or VIM-positive *Klebsiella pneumoniae*: improving reliability for the double carbapenemase producers. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9), 412-415.
- Montúfar-Andrade, F. E., Mesa-Navas, M., Aguilar-Londoño, C., Saldarriaga-Acevedo, C., Quiroga-Echeverría, A., Builes-Montaña, C. E., et al. (2016). Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*, 20(1), 17-24.
- Ocampo, A. M., Vargas, C. A., Sierra, P. M., Cienfuegos, A. V., & Jiménez, J. N. (2015). Caracterización molecular de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín, Colombia. *biomedica*, 35(4), 495-504.
- Oliveira, D., Torres, L., & Colmenares, J. (2020). Evaluación de la susceptibilidad a colistín y meropenem en *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas - KPC. *Boletín Venezolano de Infectología*, 31(1), 37-41.
- Perozo-Mena, A., Castellanos-González, M., Ling, E., Gómez, L., Ginestre, M., & Rincón, G. (2016). Presencia de carbapenemasa tipo KCP en aislados clínicos de *K. pneumoniae* de pacientes de unidades de cuidados intensivos. *Kasmera*, 44, 44-52.



- Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Escudero-Sanchez, R., Gioia, F., Herrera, S., Vizcarra, P., et al. (2022). Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infectious Diseases*, 54(1), 36-45.
- Pintos-Pascual, I., Cantero-Caballero, M., Muñoz Rubio, E., Sánchez-Romero, I., Asensio-Vegas, A., & Ramos-Martínez, A. (2020). Epidemiología y clínica de infecciones y colonizaciones causadas por Enterobacterales productoras de carbapenemasas en un hospital terciario. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(2), 122-129.
- Reyes, J. J. M., & Ortiz, J. G. (2021). Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*. *Revista de Investigación en Salud VIVE*, 4(12), 443-456.
- Rojo, V., Vázquez, P., Reyes, S., Puente Fuertes, L., & Cervero, M. (2018). Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in a university hospital in Spain. Case-control study. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(5), 427-434.
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., ... & Menichetti, F. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2133-2143.
- Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J. W., Steward, C. D., ... & Bush, K. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151-1161.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior

