



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo
KPC

Trabajo de Titulación para optar al título de:
Licenciado en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

Autor:

Muñoz Guevara, Alejandro

Tutora:

Dra. Ana Carolina González Romero. Ph.D

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Alejandro Muñoz Guevara**, con cédula de ciudadanía **0604571935**, autor del trabajo de investigación titulado: **“Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC”**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 07 de abril de 2024

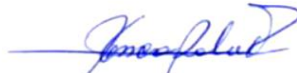


Alejandro Muñoz Guevara
C.I: 0604571935

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “**Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC**”, por **Alejandro Muñoz Guevara**, con cédula de identidad número **0604571935**, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 07 de abril de 2024



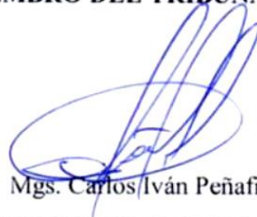
Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



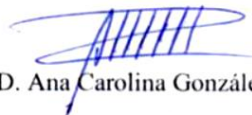
Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Ph.D. Ana Carolina González Romero

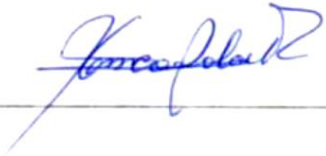
TUTORA

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “**Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC**”, por **Alejandro Muñoz Guevara**, con cédula de identidad número **0604571935**, bajo la tutoría de **Dra. Ana Carolina González Romero**; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 07 de abril de 2024

Mgs. Ximena del Rocio Robalino Flores
Presidente del Tribunal de Grado




Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
Miembro del Tribunal de Grado



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
Miembro del Tribunal de Grado



Ph.D. Ana Carolina González Romero
Tutora





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba, 10 de abril del 2024
Oficio N°022-2023-2S-TURNITIN -CID-2024

MSc. Ximena Robalino Flores
DIRECTOR CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Dra. Ana Carolina González Romero**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°1290-RD-FCS-2022, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	1290-D-FCS-01-08-2022	Infecciones por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa tipo KPC	Muñoz Guevara Alejandro	9	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustariz Fajardo
Delegado TURNITIN de la FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

A mi familia, pareja y amigos cercanos por todo su apoyo, inspiración y esfuerzos para mantenerme firme y seguir adelante en esta etapa de mi vida.

Alejandro Muñoz Guevara

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a la Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad Ciencias de la Salud y en especial a la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico por brindarme valiosas enseñanzas y un objetivo en mi vida, a las grandiosas personas que siendo mis docentes impartieron su guía y conocimientos fundamentales en mi formación académica y personal, finalmente a mi tutora Ana Carolina González Romero por su gran apoyo y motivación para la realización de este proyecto.

Alejandro Muñoz Guevara

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	15
Características, virulencia y cuadros clínicos.....	15
Factores de riesgo	16
Resistencia a antibióticos.....	16
Situación epidemiológica	18
Diagnóstico.....	19
Estrategias de control	19
Prevención de la transmisión y la obstrucción de la ruta de propagación	20
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	21
Tipo de investigación	21
Métodos de estudio	21
Población.....	21
Muestra	21
Consideraciones éticas	21
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión.....	22
Métodos teóricos.....	22
Técnicas y procedimientos	22
Selección de descriptores o palabras clave	22
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Infecciones más frecuentes asociadas a <i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasas tipo KPC	25
Tabla 2. Patrón de resistencia antimicrobiana en cepas de <i>K. pneumoniae</i> productoras de carbapenemasas	27
Tabla 3. Pruebas fenotípicas y otros métodos utilizados en la identificación de <i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasa.....	32

RESUMEN

Klebsiella pneumoniae, se destaca por su importancia en las infecciones oportunistas, especialmente las causadas por cepas productoras de carbapenemasas KPC, las cuales tienen un impacto significativo en las enfermedades nosocomiales. La creciente resistencia a los carbapenémicos representa un desafío importante para el tratamiento antimicrobiano a nivel global. 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. 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 claves: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemasa, resistencia bacteriana, KPC, infección, susceptibilidad.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae stands out for its significance in opportunistic infections, especially those caused by KPC-producing strains, which have a significant impact on nosocomial diseases. The growing resistance to carbapenems represents a major challenge for antimicrobial treatment on a global scale. The aim of this study was to investigate the main infections associated with KPC-producing *K. pneumoniae* through a literature review. The study was conducted in a documentary, non-experimental, descriptive, and qualitative manner, with a population and sample of 68 and 27 scientific articles, respectively. The primary pathologies reported in hospitalized patients include urinary sepsis, pneumonia, and tracheobronchitis. Drug non-susceptibility in hospital settings, due to the improper use of these drugs, has driven the spread of carbapenem-resistant enterobacteria, leading to a pattern where Meropenem, Imipenem, and Ertapenem are highlighted. The most common methods for detecting KPC-producing strains include phenotypic methods (mCIM/eCIM and APB/EDTA), methods based on the synergy between carbapenems and metallo- β -lactamase inhibitors, and molecular and proteomic methods such as mass spectrometry. The study underscores 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 to treat diseases caused by this type of microorganism.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase, bacterial resistance, KPC, infection, susceptibility.



Reviewed by:
Lic. Jenny Alexandra Freire Rivera
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0604235036

CAPÍTULO I. 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 nasofaríngeo¹. Posee un genoma accesorio que incluye plásmidos y loci cromosómicos², elementos que pueden influir en la virulencia y resistencia a los antibióticos de las cepas bacterianas, impactando así la gravedad de las infecciones que causa³.

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 globalmente incluyen la carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC), oxacilinas, metalo-beta-lactamasa codificada en integrones de Verona, imipenemasa y metalo-beta-lactamasa de Nueva Delhi^{1,2}.

Este microorganismo, productor de la enzima 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 endemia de esta bacteria³. 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 internacional⁴.

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 horas¹. La diseminación de Kp-KPC es alarmante en Asia, Oriente Medio, Europa, Centroamérica, Sudamérica, África, y Oceanía, siendo endémica en India, Turquía y Grecia⁵.

La entidad global dedicada a la salud a nivel mundial (OMS), declaró la pandemia del SARS-CoV2 el 11 de marzo de 2020. Este virus causa la infección respiratoria conocida como COVID-19, que lleva a hospitalización y oxigenoterapia en aproximadamente el 30% de los casos debido a la neumonía viral^{6,7}. La admisión a unidades de cuidados intensivos (UCI) se registra en un 5% de los pacientes con distrés respiratorio agudo y complicaciones como sepsis, fallo multiorgánico y mortalidad⁸. Además se enfatiza en que un 80% de los casos de coinfecciones bacterianas asociadas a Kp-KPC y *P. aeruginosa* requieren ingreso a UCI⁹.

Aunque no está claro cuál es el régimen antimicrobiano ideal para tratar infecciones causadas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas, diversos estudios han demostrado el beneficio de utilizar combinaciones específicas de antibióticos, especialmente en el caso de bacteriemias¹⁰. La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos ha estado supervisando la resistencia a los

carbapenémicos en bacilos Gram negativos durante más de 15 años. En el período de 2006 a 2010, la resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* se observaba de manera esporádica en algunos países².

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 naciones². 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 Enterobacteriales en toda la región, llegando a ser endémica en algunos países¹. Además, se mencionó la presencia de otras carbapenemasas como NDM, en menor medida IMP y VIM⁶.

Brasil informó en 2003 sobre casos de resistencia antimicrobiana específico de Kp-KPC. Posteriormente en 2005 Colombia documentó casos similares⁴. En Argentina se identificaron de Kp-KPC a finales de 2006, y desde entonces su propagación ha sido rápida, alcanzando proporciones epidémicas¹. Hasta 2019, todos los países latinoamericanos han registrado instancias de resistencia antimicrobiana, presentando una variedad de mecanismos de resistencia¹.

Argentina marcó una alerta en 2020, por la mayor prevalencia de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, específicamente de tipo KPC y NDM, marcando un aumento significativo respecto a informes previos. Informes provenientes de Uruguay también señalan un incremento notable en cepas productoras de KPC y NDM, pasando de un 1% en 2019 a un 3,3% en 2021³.

Ecuador en 2010, reportó en la ciudad de Quito uno de los primeros casos de Kp-KPC tipo KPC-2. En 2013 Perú marcó su primer caso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el mismo año se crea el Sistema de Vigilancia RAM de Ecuador debido a que se denotó por medio de tipificación molecular un brote nosocomial de dicha bacteria resistente⁴.

A principios de 2021, en Ecuador se emitió una advertencia sobre los primeros casos de aislamientos que coexpresan KPC y NDM en esta bacteria⁷. El Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación (INSPI) recomienda no clasificar exclusivamente los mecanismos de resistencia como del tipo KPC en casos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemasas⁷. A nivel nacional, este microorganismo se asocia directamente con infecciones relacionadas con la atención en salud y tiene una mayor tendencia a diseminarse¹¹.

En el Hospital Provincial General Ambato, entre mayo de 2017 y junio de 2018, se identificaron cepas de Kp-KPC destacando su predominio¹¹. Dentro del país la distribución geográfica de genes de dicho microorganismo se establece principalmente en las provincias de Pichincha, Guayas y Azuay, esto no descarta su presencia del resto del territorio ecuatoriano⁴.

En el contexto ecuatoriano, la caracterización microbiológica de las infecciones causadas por Kp-KPC en pacientes con distrés respiratorio 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 intensivos².

Esta investigación es fundamental para resaltar la prevalencia mundial de *K. pneumoniae* como un agente etiológico frecuente. La presencia de características como la producción de carbapenemasas tipo KPC complica significativamente el tratamiento de estas infecciones, generando resistencia a los carbapenémicos. Las pruebas de aislamiento y susceptibilidad actualmente ofrecen un análisis descriptivo que beneficia, alerta y facilita el diagnóstico clínico de las infecciones causadas esta bacteria.

La compilación de las características de esta bacteria posibilitaría comparaciones y dirigiría la gestión de futuros casos en investigaciones subsiguientes. Asimismo, brindaría un fundamento más sólido y actualizado para el diagnóstico del agente causante, lo que resultaría en una reducción significativa tanto en el tiempo como en los costos asociados al tratamiento.

Al evaluar las patologías asociadas a este microorganismo y las tasas de mortalidad en entornos hospitalarios, nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las principales infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC y cuál es su perfil de resistencia según la revisión bibliográfica?

El propósito de la investigación fue recopilar información relevante sobre *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC, identificándola como el principal agente etiológico en patologías con resistencia a carbapenémicos. Esta temática cobra especial importancia debido al significativo crecimiento de cepas de este tipo, lo cual complica notablemente el tratamiento de estas enfermedades.

El principal objetivo de este estudio fue investigar las principales infecciones asociadas a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC mediante revisión bibliográfica, describiéndolos en 3 acápites:

- Destacar las infecciones más frecuentes causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC mediante una revisión bibliográfica.
- Analizar el patrón de resistencia antimicrobiana en cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas asociadas a infecciones a través de una revisión documental.
- Distinguir las pruebas fenotípicas y otros métodos utilizados para la identificación de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Características, virulencia y cuadros clínicos

K. pneumoniae, es un bacilo Gram negativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae, destaca como la especie clínicamente relevante dentro del género, desempeñando un papel crucial como causa de enfermedad e infección oportunista. Este microorganismo reside en el intestino humano como parte de la microbiota normal y puede colonizar la nasofaringe. Además, exhibe una alta adaptación al entorno hospitalario, siendo capaz de sobrevivir prolongadamente en las manos del personal de salud¹².

Como organismo oportunista, solo puede causar daño al huésped cuando alcanza tejidos normalmente estériles o afecta a individuos inmunocomprometidos. Los factores clave que contribuyen a la virulencia de esta bacteria incluyen el lipopolisacárido, los sideróforos, las proteínas de membrana externa, los pili y la cápsula, los cuales le permiten a la bacteria ingresar y multiplicarse en el huésped¹³.

La cápsula, compuesta principalmente por glucosa, galactosa, fucosa, manosa, ramnosa y ácidos urónicos, desempeña un papel fundamental al permitir que la bacteria evite la respuesta inmunológica, inhibiendo la fagocitosis. Esta confiere una notable resistencia a la desecación y protección contra la fagocitosis mediada por polimorfonucleares y macrófagos¹⁴.

Esta bacteria presenta estructuras filamentosas no flagelares que facilitan su adherencia a superficies bióticas y abióticas, denominadas pili de cuales existe el pilus tipo 1, el pilus "*E. coli* common pilus" y el pilus tipo 3, cada uno con funciones específicas, como la adherencia a células del epitelio renal y la formación de biopelículas¹⁵.

El LPS, con actividad endotóxica debido al lípido A, activa los macrófagos e induce una respuesta inflamatoria. Las cadenas de polisacárido del antígeno "O" facilitan la adherencia inicial y proporcionan resistencia al microorganismo contra la actividad bactericida del suero. Los sideróforos son otra contribución importante a la virulencia de este microorganismo al permitirle captar hierro en condiciones limitantes en el huésped, siendo el hierro esencial para el crecimiento bacteriano y funciones metabólicas esenciales¹⁶.

En cuanto a las proteínas de membrana externa, como OmpA, OmpK35 y OmpK36, desempeñan funciones vitales en la resistencia a péptidos catiónicos antimicrobianos, la evasión de la fagocitosis mediada por macrófagos alveolares y la regulación del transporte de moléculas hidrofílicas hacia el interior de la bacteria. La ausencia de estas porinas clave remodela la superficie bacteriana y aumenta la susceptibilidad a la fagocitosis¹⁷.

Mundialmente, las infecciones adquiridas en entornos hospitalarios se reconocen como un factor significativo que contribuye a la mortalidad y morbilidad. *K. pneumoniae* es responsable de diversas infecciones, tales como absceso hepático piógeno, tracto urinario, sanguíneas, neumonía y meningitis¹⁸. En países con recursos limitados, se enfrenta el

desafío del diagnóstico y confirmación de estas patologías hospitalarias, atribuidas a la ineficiencia en la prestación de servicios de salud exacerbada por dificultades económicas¹⁹.

Esta bacteria, ha generado una preocupación creciente en todo el mundo debido a su capacidad de resistir a muchos antibióticos de último recurso. En América Latina, al igual que en otras regiones, se han reportado casos de infecciones relacionadas con Kp-KPC, especialmente en entornos hospitalarios¹⁸. La prevalencia y la distribución de KPC pueden variar entre los países y las regiones de Latinoamérica. Factores como prácticas de salud, uso de antibióticos, medidas de control de infecciones y la capacidad de vigilancia epidemiológica pueden influir en la prevalencia de cepas resistentes¹⁹.

Factores de riesgo

La susceptibilidad a infecciones por esta bacteria está influenciada por diversas variables, que incluyen factores del patógeno, como sus características de virulencia y disminución de susceptibilidad a los antibióticos, factores intrínsecos del huésped, como la genética, la edad y el estado inmunológico, y factores externos, tales como el uso de antibióticos, la exposición ambiental, la nutrición y la presencia de condiciones como el alcoholismo²⁰.

Entre los factores externos se incluyen el uso de antibióticos y glucocorticoides, tratamientos de quimioterapia, procedimientos de trasplante, sesiones de diálisis, períodos de hospitalización y estancia en UCI, así como hábitos personales y procedimientos médicos invasivos como el uso de endoscopios, inyecciones hipodérmicas, cirugía percutánea e implantación. Estos procedimientos pueden contribuir a la alteración de la barrera mucosa en el lugar de colonización, permitiendo que el patógeno escape y establezca infecciones, o pueden proporcionar acceso directo a sitios del cuerpo, como en el caso de la intubación²¹.

Resistencia a antibióticos

La resistencia a los antimicrobianos sigue siendo uno de los principales desafíos para la salud a nivel global, con los países en desarrollo experimentando niveles significativos de resistencia a estos medicamentos¹¹. América Latina no escapa a esta problemática, y la creciente diseminación de bacterias resistentes plantea la amenaza de aumentar los fallos terapéuticos, incluso frente a antimicrobianos de último recurso^{22,23}.

Cada vez son más frecuentes las bacterias que muestran resistencia a múltiples antimicrobianos y que están vinculadas a enfermedades infecciosas en seres humanos. La OMS, destaca a esta bacteria multidrogorresistente de alta prioridad para la investigación¹¹, debido a su capacidad para acumular y diseminar genes de resistencia a los antimicrobianos, así como a su carga plasmídica elevada y a la amplia variabilidad en el contenido de guanina + citosina (G+C)²⁴.

No obstante, en los últimos años, se han incrementado los informes de este microorganismo con disminución de sensibilidad al manejo antibiótico en diversas partes

del mundo²⁵. Los mecanismos de resistencia surgen a raíz de alteraciones en la integridad de la membrana celular, afectando el anclaje con la bacteria²⁶.

Estas alteraciones pueden manifestarse a nivel del lipopolisacárido o mediante la perturbación iónica de la membrana, como cambios en los niveles de Mg⁺ y Ca⁺⁺²⁷. Estas modificaciones pueden derivar tanto de mutaciones en los genes cromosómicos como de genes de resistencia móviles transmitidos a través de plásmidos (mcr)²⁶.

Las beta-lactamasas conforman un grupo altamente diverso de enzimas que descomponen antibióticos, otorgándoles diversos niveles de resistencia. En la actualidad, se han identificado más de 700 de estas enzimas, capaces de inactivar distintas familias de antibióticos beta-lactámicos en el espacio periplásmico antes de que estos entren en contacto con su objetivo molecular²⁸.

El mecanismo de acción de estas enzimas implica la hidrólisis del anillo beta-lactámico mediante la formación de un enlace no covalente, seguido de la adición de una molécula de agua. Al hidrolizar el anillo, el antibiótico beta-lactámico pierde sus propiedades y ya no puede unirse a las proteínas captadoras de penicilina (PBP, penicillin binding proteins)²⁸.

Estas PBP actúan como peptidasas en la fase final del ensamblaje del peptidoglicano, el componente principal de la pared celular bacteriana que confiere turgencia a la bacteria. Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) están asociadas con la resistencia a múltiples antibióticos, como aminoglucósidos, cloranfenicol, TMP/SMX y quinolonas²⁹.

Esta resistencia limita las opciones de tratamiento, especialmente en casos de infecciones graves causadas por cepas de enterobacterias productoras de BLEE, como bacteriemias, neumonías intrahospitalarias o peritonitis²⁹. Las carbapenemasas conforman una amplia categoría de enzimas clasificadas dentro de las β -lactamasas. Según la clasificación Ambler, que se basa en sus características estructurales y funcionales, estas enzimas se dividen principalmente en tres clases³⁰ (Anexo 1).

Las enzimas de la Clase A (Serin- β -lactamasas) exhiben un residuo de serina en su centro activo. Este grupo incluye, entre otras, a las KPC, NmcA, IMI, *Serratia Marcescens* Enzyme (SME), Guiana Extended-Spectrum (GES) y *Serratia fonticola* Carbapenemases (SFC). Algunas de estas enzimas están codificadas en cromosomas, mientras que otras residen en plásmidos. Estas enzimas poseen la capacidad de hidrolizar carbapenémicos y son parcialmente inhibidas por el ácido clavulánico³¹.

Clase B Metalo- β -lactamasas, las enzimas de esta clase utilizan un ion metálico como cofactor enzimático. Incluyen las New Delhi metallo β -lactamases (NDM) y las IMP. Tienen la capacidad de hidrolizar todas las β -lactamasas, excepto el aztreonam. Son inhibidas por el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pero no por el ácido clavulánico. Las bacterias que las expresan son predominantemente responsables de infecciones nosocomiales y presentan resistencia a múltiples fármacos³².

Clase D (Oxaciclinasas), estas enzimas tienen la capacidad adicional de hidrolizar oxaciclina y cloxacilina. Destacan dentro de este grupo las enzimas tipo OXA-48. En particular, OXA-48 y OXA-181 son notables por su limitada capacidad para hidrolizar carbapenémicos y cefalosporinas. Ni el ácido clavulánico ni el EDTA han demostrado ser eficaces para inhibir su mecanismo de acción³³.

Los genes asociados con la producción de carbapenemasas permiten la adquisición de una forma de resistencia estable, que puede propagarse mediante la expansión clonal y/o la transferencia genética horizontal a través de plásmidos. Debido a su facilidad de expansión y la elevada mortalidad asociada, las bacterias productoras de carbapenemasas requieren una supervisión minuciosa para prevenir su proliferación²⁶.

Además, en la mayoría de los laboratorios, los procedimientos necesarios para identificar las carbapenemasas aún no están implementados. La capacidad para distinguir entre microorganismos productores y no productores de carbapenemasas, así como la capacidad de diferenciar entre subgrupos, podría ser una herramienta valiosa tanto para el diagnóstico como para el tratamiento²⁰.

Situación epidemiológica

La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos ha estado supervisando la resistencia a los carbapenémicos en bacilos gramnegativos durante más de 15 años. En el período de 2006 a 2010, la disminución de la susceptibilidad a los carbapenémicos en este microorganismo se observaba de manera esporádica en algunos países. Desde 2010 hasta 2019, los países informaron un aumento gradual pero constante de este fenómeno, con una variabilidad significativa en su magnitud, alcanzando prevalencias superiores al 60% en algunas naciones³⁴.

Es crucial interpretar con precaución estas prevalencias elevadas, ya que puede existir cierto sesgo en la selección de cepas para la vigilancia². 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. Además, se mencionó la presencia de otras carbapenemasas como NDM, e en menor medida IMP y VIM⁶.

Para hacer frente a la amenaza de Enterobacterales resistentes a los antibióticos, se diseñaron y se incorporaron carbapenémicos en la gama terapéutica en la década de 1990⁸. Desde entonces, estos medicamentos se han utilizado extensamente como opción principal en el tratamiento antibiótico empírico. Sin embargo, esta estrategia ha resultado en un problema aún más significativo, ya que la práctica insuficiente de administrar estos fármacos ha propiciado el surgimiento de enterobacterias resistentes a carbapenems⁹.

Específicamente, la identificación del primer productor de carbapenemasa (NmcA) tuvo lugar en 1993 en un aislado clínico de *Enterobacter cloacae*⁹. El primer reporte de KPC se

realizó en el año 1996, en Estados Unidos, en un aislamiento de *K. pneumoniae*. Desde este primer reporte, a la fecha, se ha diseminado a nivel mundial⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio implica la realización de un cultivo bacteriano a partir de muestras clínicas. Las colonias de esta bacteria en medios específicos pueden ser identificadas por su aspecto morfológico característico. Bioquímicamente, presenta propiedades como catalasa positiva, oxidasa negativa y es inmóvil en forma de bastón³⁵. Las características generales incluyen bacilos Gram negativos no esporulados, anaerobios facultativos, fermentan la lactosa resultando en colonias rosadas y mucoides por la presencia de una cápsula de polisacárido en agar MacConkey³⁴.

Además, esta bacteria muestra positividad en las siguientes pruebas: Voges-Proskauer, citrato, lisina descarboxilasa, hidrólisis de urea, fermentación de diversos azúcares (D-glucosa, D-manitol, sacarosa, lactosa, D-sorbitol, celobiosa), hidrólisis de esculina, utilización de acetato y ONPG. Por otro lado, da negativo en la producción de indol, producción de sulfuro de hidrógeno (H₂S) en rojo de metilo, TSI ácido/ácido con gas (++) sin H₂S, arginina dihidrolasa, ornitina descarboxilasa y motilidad a 36 °C³⁵.

Se ha informado que algunos enfoques moleculares utilizan la reacción en cadena de la polimerasa múltiple para identificar genes cromosómicos como *bla_{SHV}*, *bla_{LEN}*, *bla_{OKP}* y sus genes de cadena lateral (*deoR*)³⁶. Es crucial controlar las fuentes de *hvKp* y *CRKP*. Existe un mayor empleo tanto de la prueba Carb NP y la identificación molecular para detectar enterobacterias productoras de carbohidrasa y KPC, especialmente en portadores asintomáticos de *CRKP*³⁶ (Anexo 2).

Khare et al.³⁷ utilizaron tres métodos fenotípicos de detección de enzimas carbapenemasas como la inactivación de carbapenem modificado (mCIM), difusión en disco de Kirby Bauer para meropenem y la prueba Carba NP con buena sensibilidad y especificidad para la identificación de la enzima.

El mCIM requiere una cepa aislada en agar Mueller-Hinton e incubadas 24 h a 36°C, para poder suspender 10 uL de la cepa en 400 uL de agua destilada estéril, después se sumerge un disco de 10 ug Meropenem y se incuba 2 h a 36°C. Posterior se coloca el disco en una placa de agar Mueller-Hinton sembrada con una cepa de *E. coli*, se incuba por 6 h a 36°C, y finalmente se interpreta los resultados con los parámetros del Instituto de Estándares Clínicos y de laboratorio. Se emplea una cepa American Type Culture Collection para realizar control positivo y negativo. La presencia de halo de inhibición corresponde a un resultado negativo para carbapenemasas, caso contrario es positivo³⁸ (Anexo 3).

Estrategias de control

Controlar eficazmente la infección por Kp-KPC implica la identificación y eliminación de la fuente de estas bacterias. Sin embargo, la identificación y eliminación de la fuente de

infección presenta desafíos significativos. En la mayoría de los hospitales, el método principal para detectar la presencia de esta bacteria sigue siendo el cultivo de muestras³⁶.

Para controlar su propagación desde su origen, es fundamental llevar a cabo pruebas exhaustivas de detección, identificación, educación e intervención multifactorial. La prevención de la exposición se logra identificando oportunamente a las personas infectadas y siguiendo precauciones estándar, que incluyen el uso de equipo de protección personal como batas, guantes y máscaras. La educación sobre la higiene de manos también desempeña un papel vital para los trabajadores médicos³⁹.

El uso de antibióticos debe ser rigurosamente regulada de acuerdo con las directrices y principios, especialmente al abordar el tratamiento empírico inicial. Éste debe adherirse a pautas específicas en la medida de lo posible, se debe seguir un enfoque racional y estandarizado en el uso de fármacos antimicrobianos, lo que implica indicaciones específicas, dosificación adecuada, duración suficiente, cambio prudente de antibióticos y la consideración de intervenciones adicionales como drenaje quirúrgico y extracción de implantes⁴⁰.

Prevención de la transmisión y la obstrucción de la ruta de propagación

Son fundamentales para controlar la diseminación de patógenos, como se mencionó anteriormente, el lavado de manos se considera la medida más crítica y práctica para evitar la propagación de microorganismos ya las manos del personal pueden contaminarse por contacto directo con pacientes o superficies contaminadas en entornos hospitalarios⁴¹.

El uso de procedimientos invasivos y dispositivos permanentes, como catéteres venosos centrales y tubos endotraqueales, debe evitarse y limitarse siempre que sea posible o utilizarse durante el menor tiempo posible⁴². En el caso de pacientes con dispositivos permanentes, se deben analizar muestras para detectar la presencia de patógenos bacterianos en áreas relevantes, como piel, orina, esputo y secreciones de heridas⁴³.

Para bloquear la transmisión entre pacientes, es esencial supervisar el cumplimiento de las precauciones de contacto y los resultados del cultivo de muestras, que deben comunicarse a los profesionales de la salud para tomar decisiones adecuadas y oportunas en casos de transmisión inesperada. Se deben seguir precauciones de contacto especialmente en poblaciones con alto riesgo de transmisión o aquellos que entran en contacto con individuos infectados⁴⁴.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.

Tipo de investigación

El siguiente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo, cualitativo de tipo revisión bibliográfica, la misma que abarca información de los últimos 10 años. Para la obtención de información se utilizaron bases de datos científicas como PubMed, Cochrane, Google Scholar, UptoDate, National Library of Medicine, así como guías y protocolos aprobados para su aplicación.

Nivel descriptivo: ya que se basó en la búsqueda de documentos publicados en revistas con impacto mundial indexadas en bases de datos científicas, cuyos resultados son descritos en este documento. Diseño: de tipo documental y no experimental, ya que se llevó a cabo sin la manipulación de variables y se basó más en la observación de los fenómenos y su análisis.

Secuencia temporal: es de corte transversal ya que el presente proyecto se desarrolló en un sólo momento y con un sólo grupo de resultados.

Cronología de los hechos: es retrospectivo debido a que en el proyecto se trabajó con diferentes fuentes principales y bases de datos ya existentes antes de la investigación que sirvieron para recopilar información sobre el tema de interés. Para la inclusión de artículos para esta revisión se tomó en cuenta que se traten de infecciones asociadas a esta bacteria productora de enzimas KPC, según de criterios de inclusión y exclusión.

Métodos de estudio

Se realizó un análisis y síntesis de los datos de investigados para obtener información concisa, actual y precisa sobre el tema de revisión, así como evidencia de la necesidad de conocer información relevante para tener una idea real de la problemática relacionada con las infecciones causadas por la *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC.

Población

La población de estudio quedó conformada por 68 artículos científicos en los que se aborda el tema de “*K. pneumoniae* 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.

Criterios de inclusión

- Artículos que han sido publicados en los últimos 10 años.
- Artículos científicos que tengan información relevante con respecto al tema de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas
- Artículos que tengan validez científica en bases de datos reconocidas
- Estudios publicados en los idiomas inglés y español.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos que no aportaron a la temática del presente documento
- Artículos a los que no se pudo tener acceso al texto completo
- Artículos en sitios web sin valor científico
- Artículos que tienen más de 10 años de antigüedad.

Métodos teóricos

Las fuentes de información primarias y secundarias obtenidas de la revisión bibliográfica fueron evaluadas mediante métodos de análisis y síntesis.

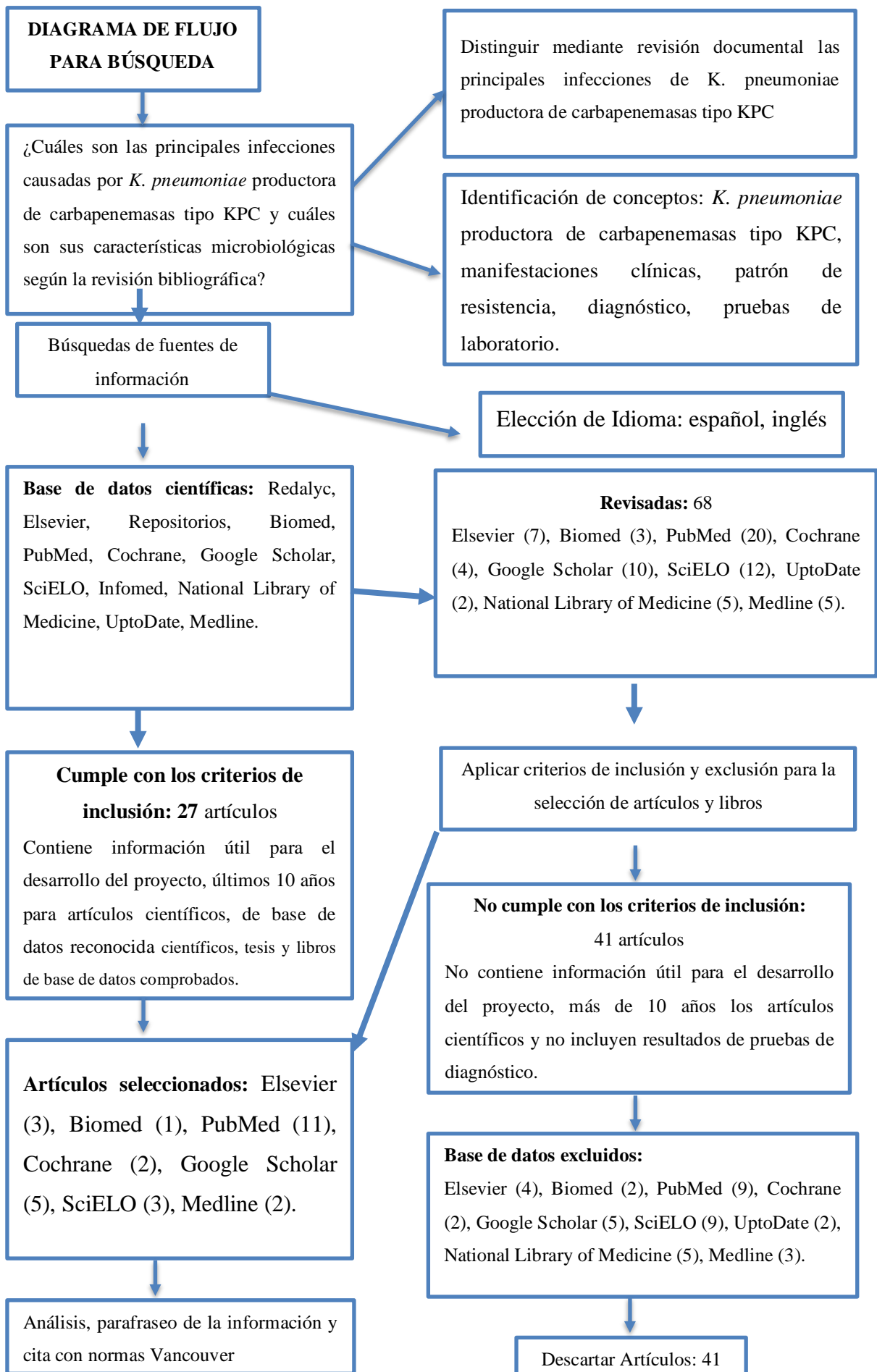
Técnicas y procedimientos

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.

Selección de descriptores o palabras clave

Para la búsqueda de información y documentos para la presente revisión se usaron los siguientes términos dentro de las bases: sepsis, infección, *Klebsiella*, carbapenemasas, resistente. La estrategia de búsqueda bibliográfica permitió la identificación de los documentos seleccionados, realizado en base al siguiente algoritmo:



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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. Los objetivos planteados para dar salida a la presente investigación se describen en 3 acápite:

- Destacar las infecciones más frecuentes causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC mediante una revisión bibliográfica.
- Analizar el patrón de resistencia antimicrobiana en cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas asociadas a infecciones a través de una revisión documental.
- Distinguir las pruebas fenotípicas y otros métodos utilizados para la identificación de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas.

Las infecciones más frecuentes causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC se observan en la tabla 1.

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.

Análisis e interpretación

Esta tabla presenta un resumen de los resultados obtenidos en diversos estudios sobre infecciones por Kp-KPC en distintos contextos clínicos. Se observa que no hay un lugar específico de infección preferido por estas bacterias, lo que sugiere que tienen la capacidad de causar infecciones significativas sin depender del sitio de colonización.

Discusión

Lespada et al.³ señalan la bacteriemia como la principal infección (73%), seguida por la ITU (14%) y la intraabdominal (13%). Por otro lado, Antequera et al.⁴⁶ informan que las afecciones más frecuentes fueron la ITU (48%), la respiratoria (20%) y la abdominal (13%). Asimismo, Brescini et al.⁴⁵ mencionan las siguientes patologías como las más frecuentes: infección del tracto respiratorio (32%), ITU (27%) e infección abdominal (12%).

Pintado et al.⁴³ identificaron las siguientes infecciones en pacientes con KPC como ITU (48%), neumonía (23%) y traqueobronquitis (7%). Pintos-Pascual et al.⁴⁸ reportaron que las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron la ITU (59%) respiratoria (15%) y bacteriemia primaria (2%).

Montúfar-Andrade et al.⁴⁹ identificaron en su estudio que las infecciones más comunes causadas por este agente etiológico fueron la bacteriemia (31%), la intraabdominal (23%), y la neumonía (17%). Por otro lado, Rojo et al.⁵⁰ destacaron la bacteriemia (38%), la ITU (25%), y las infecciones respiratorias (13%) como las principales. Por su parte, Perozo-Mena et al.⁵¹ 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 la tabla 2 se observa el patrón de resistencia antimicrobiana en cepas de este microorganismo.

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 Enterobacteriales 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 enterobacteriales productoras de carbapenemasas en pacientes con COVID-19”	Pintado, 2021 ⁴⁷	Estudio retrospectivo, unicéntrico, de casos y controles	54	Ertapenem Imipenem 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 Nitrofurantoína
“Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017”	Sacsaquispe-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

Análisis e interpretación

En esta tabla se analizan los patrones de resistencia de este microorganismo y otras enterobacterias productoras de carbapenemasas, identificando en algunas cepas asociadas a la producción de estas enzimas y se informa sobre la prevalencia de resistencia a diferentes carbapenémicos como Ertapenem, Imipenem y Meropenem en cada estudio.

Discusión

En el estudio de Lespada et al.³ reportan una resistencia a Meropenem con concentración mínima inhibitoria (CMI) ≥ 16 mg/L (97%). En este estudio se encontró que el uso de Meropenem 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 et al.⁴⁸ encontraron una disminución en la sensibilidad a los β -lactámicos, como Meropenem (7,8%) e Imipenem (6,8%), considerándose un porcentaje relativamente bajo, junto con Amikacina, sugiriendo esta última como una alternativa para el tratamiento. También observaron susceptibilidad para Ceftazidima/Avibactam, siendo un hallazgo positivo y sugiere una opción efectiva para dichas infecciones. Es importante destacar en un estudio llevado a cabo por Findlay⁶⁰ 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.⁴⁶ obtuvieron altos porcentajes a Ertapenem (63,8%) e Imipenem (63,3%) y en menor cuantía Meropenem. También Pintado et al.⁴⁷ destacan altas tasas de resistencia a Ertapenem (97,3%) e Imipenem (75,3%), CZA mostró una resistencia nula. Mientras que Tigeciclina (11,9%) y Amikacina (18,3%) presentaron menores porcentajes.

Bohórquez y Cevallos, 2022⁵⁵ refieren un índice de resistencia a los carbapenémicos y a la Amikacina en un 44% y 37% respectivamente. Ocampo et al. 2015⁵⁶ reportan un brote de este microorganismo cepa ST258 portador del gen *bla*_{KPC-3} con un perfil de multiresistencia 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.

La pandemia de COVID-19, ha contribuido al aumento de bacterias multiresistentes, 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 letalidad⁶¹. Oliveira et al.⁵⁷ en su evaluación de la susceptibilidad de 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.

Reyes y Ortiz⁵⁸ encontraron una respuesta intermedia a la Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Cefalotina, Ciprofloxacina y Fosfomicina. Esto se debe a la transmisión de plásmidos con genes de resistencia. Bustos-Moya et al.⁵⁹ 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.

Las pruebas fenotípicas y otros métodos utilizados en la identificación de Kp-KPC se describen en la tabla 3.

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 <i>blaKPC-2</i> ”	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.
“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. Determinación de la hidrólisis de imipenem. Moleculares (principalmente basados en PCR).
“Detección fenotípica de enterobacterias productoras de carbapenemasas y pruebas de hidrólisis antibiótica (carbapenémico) e inmunocromatográficas”	Khare, 2022 ³⁷	Estudio prospectivo	230	Prueba de Carba NP. 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
“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. Espectrometría de masas
“Detección de carbapenemasas en bacilos	Maglione, 2023 ⁶⁶	Experimental	119	Film-Array.

gramnegativos aislados de hemocultivos. Comparación de métodos e impacto en el cambio terapéutico”				Carba Blue.
“Métodos rápidos para la detección de carbapenemasas en Enterobacteriaceae”	Cabrera Monroy,2020 ⁶⁷	Revisión bibliográfica	21	Carba NP. Xpert Carba-R y PCR. Espectrometría de masas.
“Detección de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa en un hospital del norte del Perú”	Díaz-Sipión, 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

Análisis e interpretación

La tabla 3, 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.

Discusión

Ding et al.⁶² destacan limitaciones en métodos de detección de carbapenemasas como la prueba NG Carba5, RESIST-5 O.O.K.N.V, Rapidec Carba NP, mCIM y la prueba de sinergia de difusión en disco, al tratar de identificar algunas variantes de *bla*_{KPC} asociadas con la resistencia a CZA. Además, ciertas variantes de *bla*_{KPC-2} no pueden ser detectadas mediante mCIM o el método APB/EDTA, posiblemente relacionado con la mutación en *bla*_{KPC-2} que provoca pérdida de actividad carbapenemasa.

Khare et al.³⁷ utilizaron tres métodos fenotípicos de detección de enzimas carbapenemasas como la mCIM, difusión en disco para meropenem y la prueba Carba NP con buena sensibilidad y especificidad para la identificación de la enzima.

Miriagou et al.⁶³ informan que las pruebas de sinergia de discos combinados han sido ampliamente utilizadas debido a su practicidad y bajo costo. Sin embargo, señalan que los cambios en las poblaciones de bacterias productoras de carbapenemasas pueden afectar el rendimiento de estos ensayos. Investigaciones previas documentan la diseminación de cepas de este microorganismo que coexpresan KPC y metalo-betalactamasas VIM codificadas por sus integrones, representando aproximadamente el 5,5% de todos los aislados positivos para carbapenemasas.

Estos mismos autores también reportaron infecciones nosocomiales causadas por esta bacteria que coexpresan β -lactamasas KPC y VIM o IMP. Los productores de enzimas dobles pueden dar resultados negativos en pruebas de disco combinadas convencionales al no detectar una o ambas carbapenemasas^{37,63}.

En cambio, la prueba GeneXpert Carba-R, basada en qPCR, no se ve afectada por mutaciones genéticas y se recomienda realizar simultáneamente la susceptibilidad a CZA para guiar de manera más precisa la terapia antiinfecciosa clínica³⁷.

Por otro lado, Huang et al.⁶⁴ resaltan la utilidad del MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica, abarcando desde la resistencia antimicrobiana hasta la evaluación de la virulencia y la epidemiología. Se destaca la aplicación de la espectrometría de masas para identificar este microorganismo productor de carbapenémicos mediante la detección de actividad hidrolítica de carbapenemasas. Este método es capaz de prever la resistencia a los antibióticos incluso directamente a partir de hemocultivos positivos.

Mientras que Costa et al.⁶⁵ también subrayan la efectividad para identificar disminución de susceptibilidad a antimicrobianos a la espectrometría de masas, especialmente en escenarios de resistencia múltiple. Destacan que su protocolo es rápido y eficiente, permite el uso óptimo de fármacos disponibles y mejora el pronóstico de los pacientes, este método con un costo elevado a comparación de los fenotípicos.

Maglione et al.⁶⁶ exploran métodos de detección de carbapenemasas sin requerir equipos técnicos, como los métodos de detección de enzimas (Carba NP, Carba Blue, Rapidec) basados en la hidrólisis de los carbapenemes y el consecuente cambio de pH. La sensibilidad de estos métodos oscila entre el 85% y el 100%, mientras que la especificidad se sitúa entre el 91% y el 100%. Es relevante mencionar que el panel BCID2 está disponible y aborda la identificación de diversas enzimas de resistencia.

Cabrera⁶⁷ señala que 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.

Díaz-Sipi3n, et al. 2020⁶⁸ denota el uso en conjunto de distintos métodos para confirmar la presencia de Kp-KPC en aislados de pacientes hospitalizados, equipos automatizados como el Vitex 2 para el aislamiento, identificaci3n y an3lisis de susceptibilidad a pesar de su costo. Tambi3n destaca los m3todos fenot3picos por su facilidad y bajo impacto econ3mico como la sinergia a doble disco APB/EDTA-Cefotaxima/Cefoxitin y el test de mCIM/eCIM y las pruebas de inmunocromatograf3a r3pida KPC K-Set, similar a Carba5, ampliamente utilizadas para pronta determinaci3n.

La PCR, se considera el m3todo molecular tradicional m3s utilizado. Los sistemas en tiempo real m3ltiple, como Xpert Carba R, ofrecen tasas de sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Adem3s, se ha mencionado la utilidad de m3todos prote3micos, como la espectrometr3a de masas MALDI-TOF, para detectar carbapenemasas ⁶⁷.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Las principales infecciones asociadas a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas son las infecciones del tracto urinario, la neumonía y las traqueobronquitis. Estas infecciones son más frecuentes en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos que han recibido tratamiento antibiótico previo.

La detección de una infección por esta bacteria con resistencia múltiple y capacidad de producir carbapenemasas requiere una evaluación cuidadosa para instaurar un tratamiento antibiótico apropiado y temprano. La gravedad del problema se acentúa al considerar los altos niveles de resistencia a los carbapenémicos, como se evidencia en los estudios mencionados, lo que limita las opciones de tratamiento empírico y complica la gestión de las infecciones causadas por esta bacteria.

Aunque alternativas como Amikacina, Colistina y Tigeciclina podrían conservar cierta actividad, la resistencia a estas también se observa en bajo porcentaje, subrayando la necesidad de estrategias de tratamiento combinado y la exploración de nuevas opciones terapéuticas como Ceftazidima/Avibactam.

Los métodos fenotípicos de susceptibilidad desempeñan un rol principal en la identificación de cepas de este microorganismo productoras de KPC. Estas pruebas son conocidas por su rapidez, simplicidad y economía, lo que las convierte en herramientas accesibles para cualquier laboratorio clínico. Aunque son efectivas, existen alternativas como las pruebas genotípicas, basadas en la detección de genes específicos y las pruebas proteómicas como espectrometría de masas. A pesar de estas últimas ser más específicas, son también más complejas y costosas. En general, se emplean para confirmar los resultados obtenidos mediante las pruebas fenotípicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. julio de 2015;70(7):2133-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900159/>
2. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. marzo de 2017;15(3):277-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915487/>
3. Lespada MI, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badía M, Rodríguez C. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. febrero de 2019 [citado 7 de junio de 2022];32(1):15-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372954/>
4. Herrera Dutan EV, Andrade Campoverde D, Reinoso Rojas YV. Resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae*, Ecuador. *Vive Revista de Salud* [Internet]. diciembre de 2021;4:36-49. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-32432021000300036&nrm=iso
5. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. abril de 2001;45(4):1151-61.
6. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. febrero de 2021;19(2):197-213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813566/>
7. Izquieta Pérez L, INSPI. 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. 11 de marzo de 2021;8.
8. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. septiembre de 2008;62 Suppl 1:i1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684701/>
9. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. mayo de 1993;37(5):939-46.
10. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. octubre de 2012;55(7):943-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752516/>

11. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis.* agosto de 2014;18(4):421-33.
12. Costa R. *Klebsiella pneumoniae*. Hospital Evita Pueblo De Berazategui. Prov. de Buenos Aires. *REIE.* 2016;11:19-21.
13. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiology.* 2014;9(9):1071-81. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.14.48>
14. Nypaver CM, Thornton MM, Yin SM, Bracho DO, Nelson PW, Jones AE, et al. Dynamics of human complement-mediated killing of *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43(5):585-90.
15. Alcántar-Curiel MD, Blackburn D, Saldaña Z, Gayosso-Vázquez C, Iovine N, De La Cruz MA, et al. Multi-functional analysis of *Klebsiella pneumoniae* fimbrial types in adherence and biofilm formation. *Virulence.* 2013;4(2):129-38. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.22974>
16. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(4):589-603. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.11.4.589>
17. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen TL, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2011;55(4):1485-93.
18. Anderson KF, Lonsway JK, Rasheed J, Biddle B, Jensen LK. *Klebsiella pneumoniae* cause an array of infections. *Journal of Clinical Microbiology.* 2015;8:2723-5.
19. Eriksen D, Lian J, Zhao H. Inefficiency of health service delivery intensified by economic challenges. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;56(1).
20. 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(1):4.
21. Li S, Guo FZ, Zhao XJ, Wang Q, Wang H, An YZ, et al. Impact of individualized active surveillance of carbapenem-resistant enterobacteriaceae on the infection rate in intensive care units: a 3-year retrospective study in a teaching hospital of People's Republic of China. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1407-14.
22. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
23. Palma N, Pons MJ, Gomes C, Mateu J, Riveros M, García W, et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;11:28-33.
24. Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2018;45:131-9.

25. Longo LGA, de Sousa VS, Kraychete GB, Justo-da-Silva LH, Rocha JA, Superti SV, et al. Colistin resistance emerges in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):579-86.
26. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-8.
27. Zhu Y, Galani I, Karaikos I, Lu J, Aye SM, Huang J, et al. Multifaceted mechanisms of colistin resistance revealed by genomic analysis of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from individual patients before and after colistin treatment. *J Infect*. 2019;79(4):312-21.
28. Rosolli G, Arena F, Giani T. Mechanisms of Antibacterial Resistance. En: Jonathan Cohen, William G Powderly, Steven M Opal, ed *Infectious Diseases 4th edition*. 4th edition. Amsterdam; 2017.
29. Lirola Andreu L, Ávila Jiménez ÁF, Fernández Mariscal MA, Reinoso Espín Á, Martínez Martínez S. La resistencia bacteriana. Generalidades, carbapenemasas y actualidad: una revisión narrativa. 31 de mayo de 2022; Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/75043>
30. Ambler RP. Classification AMBLER. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-31.
31. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Curr Drug Targets*. 2016;17(9):1006-28.
32. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Rivera-Izquierdo C, López-Gómez J, Fernández-Martínez NF, Redruello-Guerrero P, et al. OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(1):89.
33. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8.
34. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;1-8. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51470>
35. Shahab L, Orlov Y, Zhou J, Lipovich L. Clinical diagnosis focuses more on nosocomial infections, community acquired pneumonia, rhinoscleroma, ozenea and urinary tract infection. *Medical Laboratory Science*. 2019;5(3):231-8.
36. Dortet L, Brécharde L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Strategy for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2441-5.
37. Khare AP, Gopinathan A, Leela KV, Naik S. Comparison of Three Phenotypic Methods of Carbapenemase Enzyme Detection to Identify Carbapenem-resistant Enterobacteriales. *J Pure Appl Microbiol*. 2022;16(4):2679-87. Disponible en:

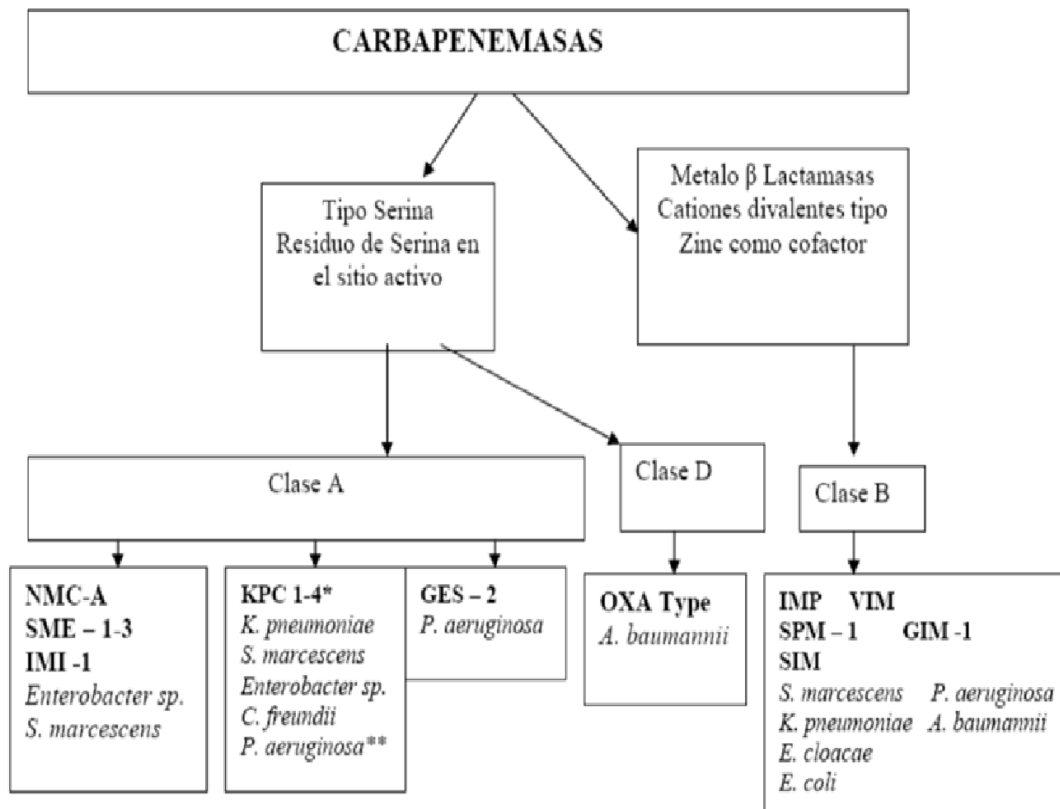
- <https://microbiologyjournal.org/comparison-of-three-phenotypic-methods-of-carbapenemase-enzyme-detection-to-identify-carbapenem-resistant-enterobacteriales/>
38. Reyes-Chacón JA, Villacís-Acuña JE, Chicaiza-Alomoto S, Satán-Salazar C, Salas-Iglesias S, Ushiña-Cueva L, et al. Inactivación del carbapenémico, un método alternativo para detectar carbapenemasa tipo KPC en Enterobacteriaceae. *Infectio*. 2017;21(4):251-4. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-93922017000400251&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 39. Kang JS, Yi J, Ko MK, Lee SO, Lee JE, Kim KH. Prevalence and Risk Factors of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Acquisition in an Emergency Intensive Care Unit in a Tertiary Hospital in Korea: a Case-Control Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(18):e140.
 40. Calfee DP. Recent advances in the understanding and management of Klebsiella pneumoniae. *F1000Res*. 2017;6:1760.
 41. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-33.
 42. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):842-50.
 43. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):e22-121.
 44. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:113.
 45. Brescini L, Morroni G, Valeriani C, Castelletti S, Mingoia M, Simoni S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of KPC-producing Klebsiella pneumoniae from bloodstream infections in a tertiary referral center in Italy. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):611.
 46. Antequera M. A, Sáez B. C, Ciudad S. M, García B. MJ, Moyano V. B, Rodríguez C. P, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Revista Chilena de infectología*. 2020;37(3):295-303. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182020000300295&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 47. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Escudero-Sanchez R, Gioia F, Herrera S, Vizcarra P, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriales infections in COVID-19 patients. *Infectious Diseases*. 2022;54(1):36-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1963471>
 48. Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Muñoz Rubio E, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas A, Ramos-Martínez A. [Epidemiology and clinical of infections and

- colonizations caused by Enterobacterales producing carbapenemases in a tertiary hospital]. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(2):122-9.
49. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaño CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio.* 2016;20(1):17-24. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939215000831>
 50. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Puente Fuertes L, Cervero M. Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in a university hospital in Spain. Case-control study. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(5):427-34.
 51. Perozo-Mena A, Castellanos-González M, Ling E, Gómez L, Ginestre M, Rincón G. Presencia de carbapenemasa tipo KCP en aislados clínicos de *K. pneumoniae* de pacientes de unidades de cuidados intensivos. *Kasmera.* 2016;44:44-52. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222016000100007&nrm=iso
 52. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Doyle TB, Sader HS. Prevalence of carbapenemase genes among carbapenem-nonsusceptible Enterobacterales collected in US hospitals in a five-year period and activity of ceftazidime/avibactam and comparator agents. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(5):dlac098.
 53. Gómez-Gamboa L, Perozo-Mena A, Lugo J, Bermúdez-González J, Zabala I, Morales E. Carbapenemasas KPC en Enterobacteriaceae aisladas en un Hospital de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera.* 2014;42:89-104. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222014000200002&nrm=iso
 54. Sacsquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H. Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35:259-64. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2018.v35n2/259-264/#>
 55. Bohórquez YJF, Cevallos DFS. Caracterización del perfil microbiológico en pacientes con diagnóstico de infecciones nosocomiales en un centro único. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil.* 2022;3(5):23-30. Disponible en: <https://www.revistaclinicaguayaquil.org/index.php/revclinicaguaya/article/view/99>
 56. Ocampo AM, Vargas CA, Sierra PM, Cienfuegos AV, Jiménez JN. Caracterización molecular de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín, Colombia. *biomedica.* 2015;35(4). Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2610>
 57. Oliveira D, Torres L, Colmenares J. Evaluación de la susceptibilidad a colistín y meropenem en *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas - KPC. *Boletín Venezolano de Infectología.* 2020;31(1):37-41. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_bvi/article/view/19718

58. Reyes JJM, Ortiz JG. Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*. Revista de Investigación en Salud VIVE . 2021;4(12):443-56. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5413246028/html/>
59. Bustos-Moya G, Josa-Montero D, Perea-Ronco J, Gualtero-Trujillo S, Ortiz-Aroca J, Novoa-Bernal Á, et al. 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. 2016;20(1):25-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939215000806>
60. Findlay J, Poirel L, Juhas M, Nordmann P. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(9):e0089021.
61. Gysin M, Acevedo CT, Haldimann K, Bodendoerfer E, Imkamp F, Bulut K, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2021;20(1):64. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00468-1>
62. Ding L, Shi Q, Han R, Yin D, Wu S, Yang Y, et al. Comparison of Four Carbapenemase Detection Methods for blaKPC-2 Variants. Microbiol Spectr. 2021;9(3):e0095421.
63. Miriagou V, Tzelepi E, Kotsakis SD, Daikos GL, Bou Casals J, Tzouveleki LS. Combined disc methods for the detection of KPC- and/or VIM-positive *Klebsiella pneumoniae*: improving reliability for the double carbapenemase producers. Clin Microbiol Infect. septiembre de 2013;19(9):E412-415.
64. Huang Y, Li J, Wang Q, Tang K, Li C. Rapid detection of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China based on MALDI-TOF MS. J Microbiol Methods. 2022;192:106385.
65. Costa A, Figueroa-Espinosa R, Martínez JA, Fernández-Canigia L, Maldonado MI, Bergese SA, et al. MALDI-TOF MS-Based KPC Direct Detection from Patients' Positive Blood Culture Bottles, Short-Term Cultures, and Colonies at the Hospital. Pathogens.2023;12(7):865. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/12/7/865>
66. Maglione G, Soloaga R, Carrion N, Diez A, Salinas A, Ratti S, et al. Detección de carbapenemasas en bacilos gram negativos aislados de hemocultivos. Comparación de métodos e impacto en el cambio terapéutico. Hospital Naval. 2023;1:22.
67. Cabrera Monroy N. Métodos de detección rápida de carbapenemasas en Enterobacteriaceae. [España]: Universidad de la Laguna, Facultad de ciencias.; 2020.
68. Díaz-Sipión R, Guerrero-Mendoza M, Carrilo-Liza R, Ventura-Flores R. Detección de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en un hospital del norte del Perú. Rev Cuerpo Med HNAAA. 2020;13(3):303-6. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/742>

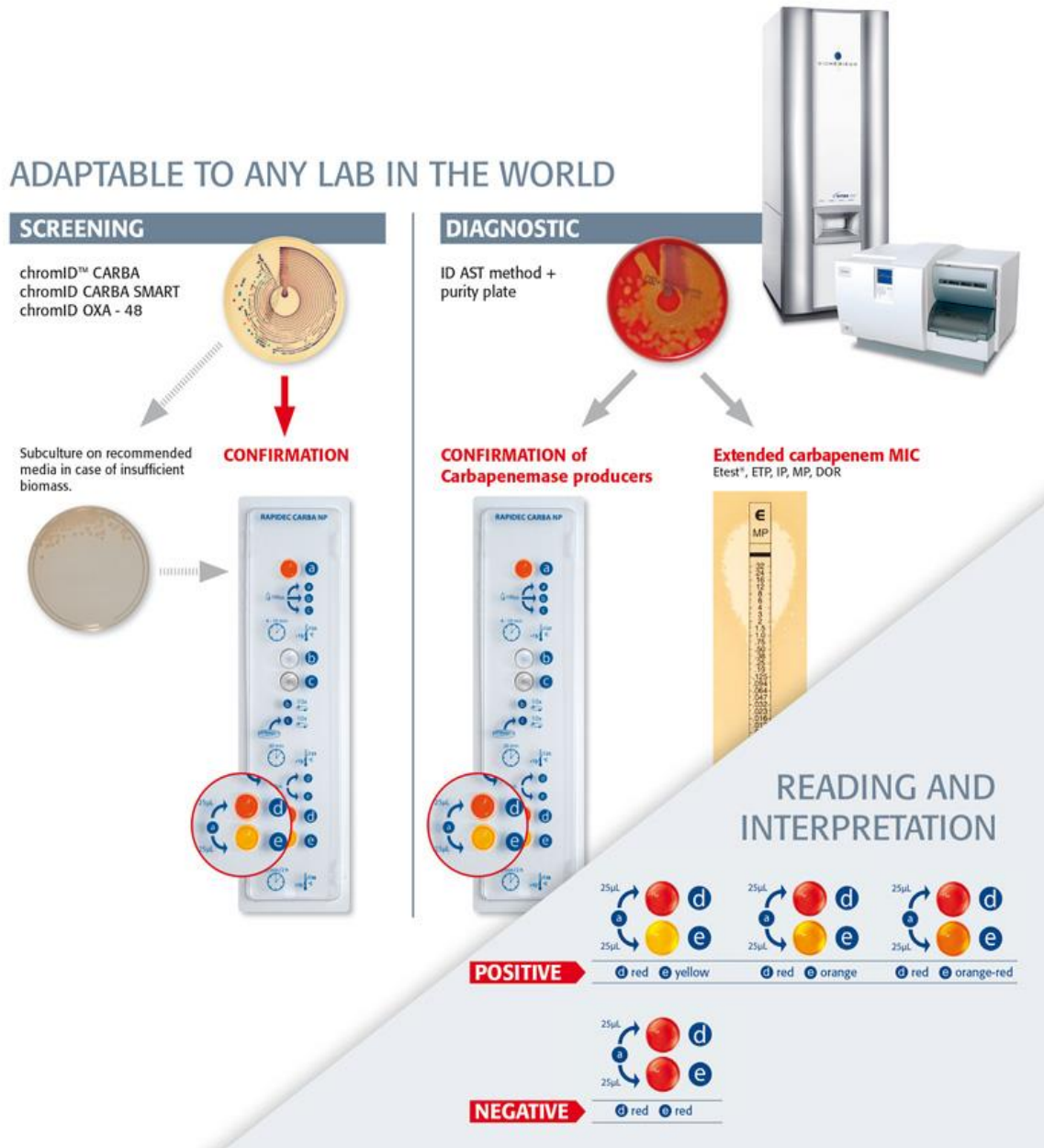
ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de las carbapenemasas.



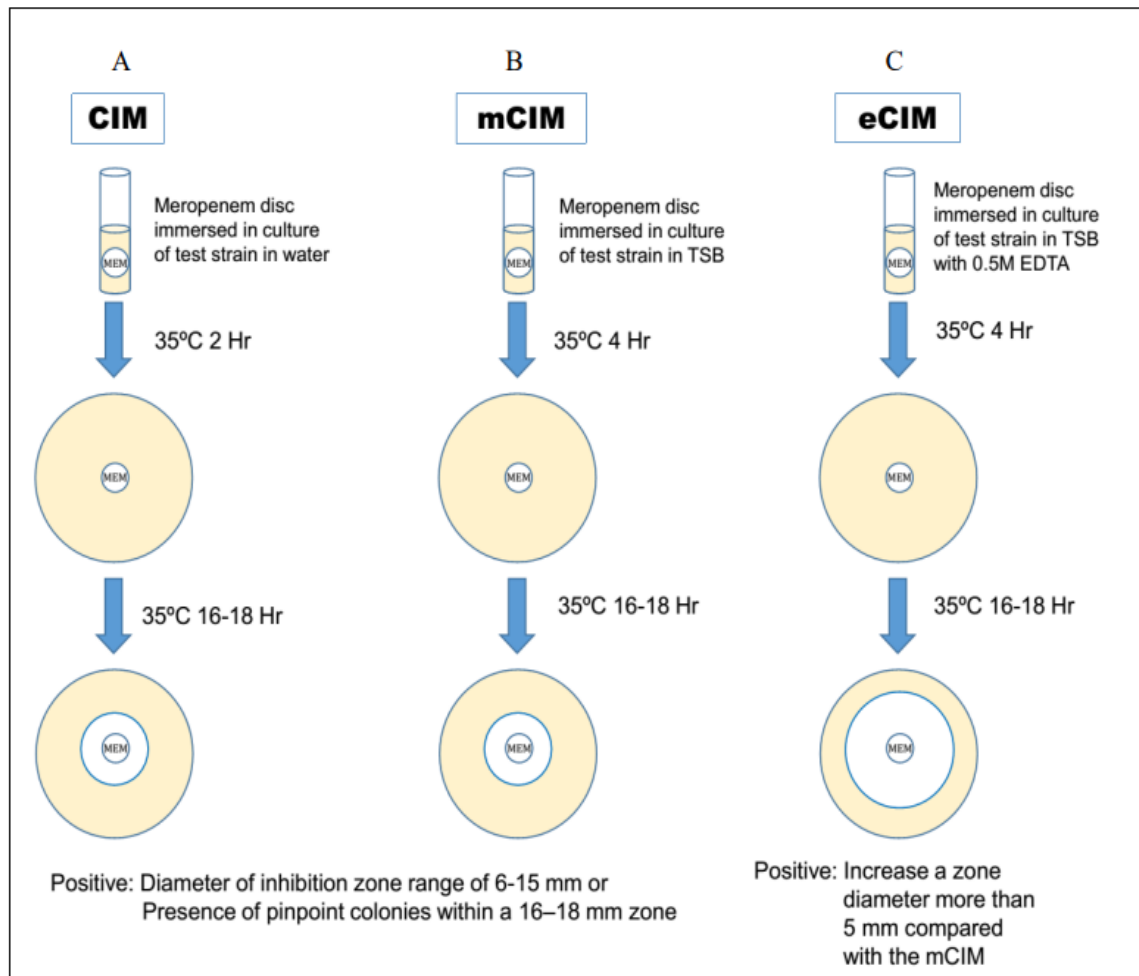
Fuente: Tafur J., Torres J. 2011. <https://bit.ly/3umjSCo>

Anexo 2. Detección de KPC mediante Carba NP



Fuente: Biomerieux RAPIDEC® CARBA NP

Anexo 3. Detección de KPC mediante mCIM



Fuente: Thirapanmethee K., 2020