



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**“*KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A LOS CARBAPENÉMICOS EN
INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN
LATINOAMÉRICA”**

Requisito previo para optar por el título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Modalidad: Artículo Científico

Autor: Erazo Bravo Jennifer Dayana

Tutor: BqCl. Mg. Jaramillo Ruales Evelyn Katherine

Ambato-Ecuador

Septiembre 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutora del trabajo de investigación sobre el tema:

“KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A LOS CARBAPENÉMICOS EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN LATINOAMÉRICA” desarrollado por Erazo Bravo Jennifer Dayana, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre de 2023

LA TUTORA



BqCl. Mg. Jaramillo Ruales Evelyn Katherine

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión bibliográfica “***KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A LOS CARBAPENÉMICOS EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN LATINOAMÉRICA**” como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, Septiembre de 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
**JENNIFER
DAYANA ERAZO
BRAVO**

Erazo Bravo Jennifer Dayana

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Erazo Bravo Jennifer Dayana con CI: 1850283332 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “***KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A LOS CARBAPENÉMICOS EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN LATINOAMÉRICA***”, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Septiembre de 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
**JENNIFER
DAYANA ERAZO
BRAVO**

Erazo Bravo Jennifer Dayana

CI. 1850283332

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, BqCl. Mg. Jaramillo Ruales Evelyn Katherine con CI: 1003639844 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de TITULACIÓN “***KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A LOS CARBAPENÉMICOS EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN LATINOAMÉRICA***”, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Septiembre del 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
EVELYN KATHERINE
JARAMILLO RUALES

BqCl. Mg. Jaramillo Ruales Evelyn Katherine

CI: 1003639844

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación sobre el tema: “***KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A LOS CARBAPENÉMICOS EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN LATINOAMÉRICA**” de Erazo Bravo Jennifer Dayana, estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Septiembre de 2023

Para constancia firman.

.....

1er Vocal

.....

2do Vocal

.....

Presidente



Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 15 de julio de 2023

De mi mayor consideración:

Por medio de la presente, se certifica la aceptación luego de la revisión por pares del artículo científico "*Klebsiella pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos en infecciones intrahospitalarias, una revisión en Latinoamérica" de los autores Jennifer Dayana Erazo Bravo, Evelyn Katherine Jaramillo Ruales, en la revista **Salud, Ciencia y Tecnología**.

El artículo se encuentra publicado en el sitio web de la revista con el siguiente identificador persistente: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023478>

Cuando la maqueta del artículo se encuentre disponible en el sitio de la revista usted podrá compartir libremente el PDF en sus redes sociales científicas, blogs y/o repositorios institucionales, dado que el artículo se distribuye bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0.

La revista Salud, Ciencia y Tecnología es una revista científica, indexada en Scopus y CAB Abstracts, revisada por pares, con sistema de revisión a doble ciego. Su finalidad es promover la difusión de las publicaciones científicas derivadas de investigaciones nacionales o extranjeros.

Sin otro particular, en nombre de los editores de la revista le saludamos cordialmente y les enviamos nuestra felicitación por este logro académico.



Dr. William Castillo González

Editor Jefe - Revista Salud, Ciencia y Tecnología

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-920X>

Revista
indexada en:



Scopus



CAB ABSTRACTS



Crossref

DEDICATORIA

“Porque nada es imposible para Dios”

Lucas 1:37

El presente trabajo esta dedicado a mis padres Sandra y Pablo quienes a lo largo de mi vida me han dado las herramientas, amor, cuidados, reprimendas, pero sobre todo su apoyo incondicional para conseguir todos mis sueños, cumplir todas mis metas y sin ellos nada de esto sería posible; a mi hermana Victoria quien me ha acompañado los últimos trece años y ha hecho mi vida más amena con su presencia y su amor incondicional hacia mí; a mi Mami Mulla que desde el día uno creyó en mí y me dio su bendición para que en este largo camino me formé no solo como una excelente profesional si no también como una gran persona.

A mis primos Jorge y Alex que en los momentos malos nunca dejaron de confiar en mí y me inspiraron a ser mejor todos los días, mis tías Agu, Julia y mi tío Edmundo por acompañarme y darme su apoyo incondicional desde siempre.

A Moisés quien no estuvo desde el inicio, pero desde su llegada me ha inspirado a ser mejor, a soñar y ambicionar en grande, gracias por acompañarme incondicionalmente y enseñarme a confiar en mí mismo incluso cuando el camino sea difícil.

A mis cuatro amigos más cercanos (Dayanara, Ana, Angie y Andy) por hacer de este camino más sencillo y llevadero, por sacarme una sonrisa en los momentos más difíciles de la carrera y de la vida, gracias por ser parte de este camino.

A todos quienes mencione anteriormente les doy las gracias infinitas por confiar en mí incluso cuando yo no lo hacía, este logro es tan mío como suyo, los amo gracias infinitas.

ERAZO BRAVO JENNIFER DAYANA

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por permitirme vivir esta gran experiencia en la Universidad Técnica de Ambato en la Carrera de Laboratorio Clínico donde conocí y compartí con grandes personas, compañeros y profesionales. A mis queridos maestros de la Facultad de Ciencias de la Salud a quienes les dedico mi infinita gratitud por compartir sus conocimientos y formarme no solo como un excelente profesional si no también como una gran persona. A mi tutora BqCl. Mg. Katherine Jaramillo, no solo por su constancia y paciencia para el desarrollo de este trabajo, sino también por sus consejos que siempre fueron útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado, además le agradezco por haber infundido en mí el amor por esta hermosa carrera. Muchas gracias por sus palabras de aliento y por estar allí para guiarme con sus ideas que aportaron de manera significativa en mi proyecto de titulación.

ERAZO BRAVO JENNIFER DAYANA

“*KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTES A LOS CARBAPENÉMICOS EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS, UNA REVISIÓN EN LATINOAMÉRICA”

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en infecciones intrahospitalarias en Latinoamérica, analizando su frecuencia y tendencia en países pertenecientes a América Latina. **Métodos:** Este estudio de tipo revisión bibliográfica, se llevó a cabo mediante una exhaustiva investigación en diversas bases de datos. Se extrajeron estudios de cohorte analíticos, descriptivos, metaanálisis y algunos ensayos clínicos relacionados con la presencia intrahospitalaria de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos y los genes responsables de esta resistencia. **Resultados:** Se seleccionaron 22 artículos extraídos de diversas bases de datos donde se hace mención a países latinoamericanos; además se identificó los porcentajes de resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* en estos países y su tendencia en relación a los años anteriores y durante la pandemia por COVID-19. **Conclusiones:** Se determinó la resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* como un problema de salud pública en Latinoamérica, considerado un limitante en el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por esta Enterobacteria, así mismo se identificó que KPC es el principal gen responsable de conferir dicha resistencia.

PALABRAS CLAVES: *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ENTEROBACTERIACEAE RESISTENTES A LOS CARBAPENÉMICOS, IMIPENEM, MEROPENEM, EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

"CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* IN NOSOCOMIAL INFECTIONS, A REVIEW IN LATIN AMERICA"

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the presence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in nosocomial infections in Latin America, and to analyze its frequency and tendency in Latin American. **Methods:** This study is a literature review, it was carried out through exhaustive research in different databases Analytical and descriptive cohort studies, meta-analysis and some clinical trials related to the presence of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and the genes responsible for this resistance were included. **Results:** Twenty-two articles were selected from different databases from Latin American countries; In addition, the percentages of resistance to carbapenemics in *K. pneumoniae* in these countries and its trend before and during the COVID-19 pandemic were identified. **Conclusions** Resistance to carbapenemics in *K. pneumoniae* was determined as a public health problem in Latin America, considered as a limiting factor in the treatment of patients with infections caused by this Enterobacterial. In addition, it was identified that KPC is the main gene responsible for carbapenem resistance.

KEYS WORDS: *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE, IMIPENEM, MEROPENEM, CLINICAL EPIDEMIOLOGY.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales causadas por *Klebsiella pneumoniae* se han convertido en un problema de salud pública, aumentando la mortalidad, morbilidad y estancias hospitalarias,¹ es un bacilo gram negativo perteneciente a la familia de los Enterobacterales, fermentador de lactosa y glucosa que forma parte de la microbiota intestinal normal del ser humano, por lo cual se lo considera un patógeno oportunista,² este bacilo al igual que otras bacterias gram negativas representan el 45% de infecciones de tipo comunitarias y un 30% de infecciones nosocomiales. Las infecciones por este microorganismo se asocian a pacientes inmunodeprimidos con largas estancias hospitalarias, en infecciones del tracto urinario, digestivo, sepsis generalizada, infecciones en tejidos blandos y en pacientes con neumonía sometidos a procesos invasivos como ventilación mecánica.³

El cultivo de *K. pneumoniae* se realiza en agares selectivos como el agar MacConkey y agar no selectivo como el agar Sangre; estos agares permitirán visualizar el crecimiento de las colonias, forma y características macroscópicas, entre las que se incluye su color rosado debido a la fermentación de lactosa, apariencia brillante causada por una capsula y olor por lo general dulce,² además se realizarán pruebas bioquímicas las cuales obtendrán los siguientes resultados: Ureasa (+), Indol (-), PH Alanina deaminasa (-), Citrato de Simmons (+), Manitol (+), Sacarosa (+), Salisilina (+), Rojo de metilo (-), Voges Proskauer (+).²

Para realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se utiliza el método de Kirby Bauer que se basa en la difusión de discos impregnados con antibióticos; por otro lado, para identificar la concentración mínima inhibitoria, se realiza el método de microdilución en caldo donde se observara la presencia o ausencia del crecimiento del microorganismo ante una determinada concentración del antimicrobiano, identificando la turbidez del medio.²

Este microorganismo presenta dos tipos de mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida,² la resistencia intrínseca forma parte natural del microorganismo,⁴ como a ampicilina y ticarcilina,⁵ por otro lado, la resistencia adquirida es la capacidad bacteriana para adaptarse a diversos ambientes y condiciones que podrían poner en riesgo la integridad de la bacteria,⁴ en este tipo de resistencia se puede encontrar mecanismos como intercambio de material genético a través de transformación, transducción, transposición, conjugación; expulsión de antibióticos mediante el uso de bombas de eflujo; hidrolización del antibiótico por medio de enzimas (carbapenemasas, betalactamasas); modificación del sitio activo evitando la penetración del

antibiótico (modificación ribosomal, alteración en la permeabilidad de la membrana, biofilm, sobreexpresión del sitio activo).

Los Enterobacteriales resistente a los carbapenémicos fueron detectados por primera vez en 1996 en Estados Unidos, sin embargo, ha sido en los años 2020-2022 donde se ha evidenciado su diseminación en gran medida debido al uso indiscriminado de antibióticos de alto espectro para combatir las infecciones asociadas a COVID-19,⁶ se ha logrado identificar genotipos comunes en Latinoamérica que se encuentran asociados a Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* como: KPC, VIM, OXA, IMP, NDM.⁷

Las diversas pruebas utilizadas para la identificación específica de una bacteria determinada se verán seguidas de un screening y pruebas confirmatorias de tipo fenotípico o genotípico; las pruebas automatizadas se basan en inmunocromatografía, métodos colorimétricos, citometría de flujo y diluciones en caldo, realizados en equipos tales como: Phoenix, Vitek, Sensititre, MicroScan, MALDI-TOF;^{2,8} además para la confirmación fenotípica de mecanismos de resistencia también se pueden utilizar técnicas como Test de Hodge modificado, Beta-Carba test, medios cromogénicos, discos combinados con inhibidores y algunas pruebas bioquímicas adicionales, estos métodos pueden tardar un promedio de 18 a 48 horas para su correcta lectura e interpretación.²

En esta revisión se describe la frecuencia de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en infecciones intrahospitalarias en Latinoamérica, su tendencia años antes y durante la pandemia por COVID-19 y los genes específicos que confieren dicha resistencia a carbapenémicos.

METODOS

Búsqueda de artículos

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los últimos cinco años de artículos relacionados a la presencia intra hospitalaria de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos y los genes causantes de la misma, en diferentes bases de datos como: Pubmed, Scopus, Google Scholar y repositorios de instituciones de educación superior; se hizo uso de términos MeSH como: (“carbapenemase”) OR (“Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae”) AND [“South American”], [“Latinoamérica”], (“resistant Enterobacteriaceae”), (“Klebsiella pneumoniae”), (“gene expresión”),[(“gene resistant”)]. Además, para el análisis de la resistencia por año se realizó una prueba *T-Student* para identificar la significancia de los datos obtenidos por medio del planteamiento de dos hipótesis una nula donde se menciona que no existe diferencia

significativamente estadística entre los valores de resistencia antes y durante la pandemia COVID-19 en cada país y una hipótesis alternativa que por el contrario menciona la existencia de valores estadísticamente significativos.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyeron estudios de cohorte analíticos, descriptivos, metaanálisis y algunos ensayos clínicos donde se estudiará infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en Latinoamérica; por el contrario, se excluyeron estudios que no se encuentre dentro de la región de Latinoamérica o aquellos estudios que reporten otros mecanismos de resistencia.

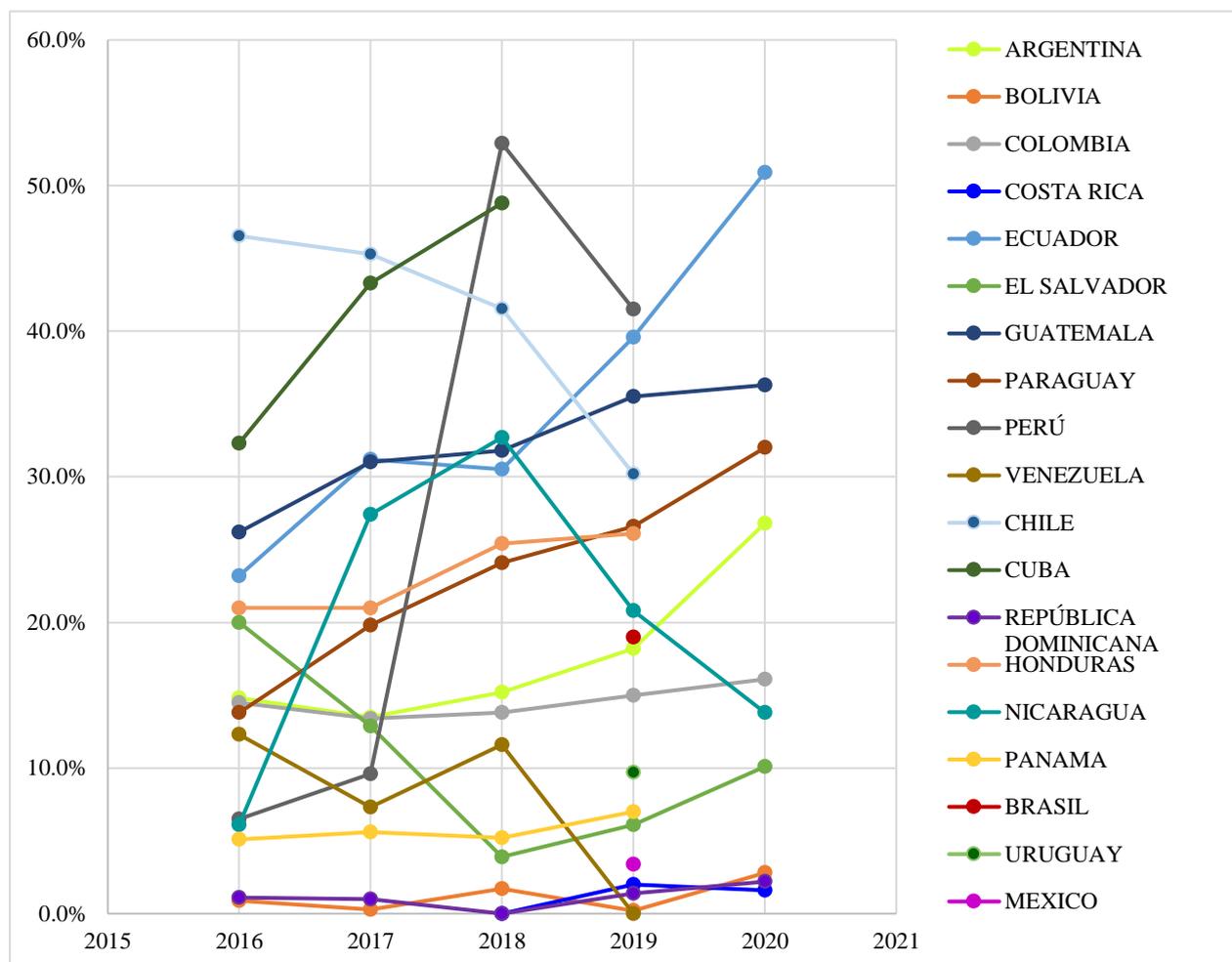
Selección de los Artículos

El proceso de selección de los artículos para la realización de este estudio se basó en la lectura analítica por parte de dos investigadores, asegurándose de que estos cumplan de manera estricta con los criterios de inclusión previamente mencionados.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en infecciones intrahospitalarias en Latinoamérica, seleccionando 22 artículos extraídos de bases de datos Pubmed, Scielo, Google Scholar, Scopus donde se hace mención a países latinos como: México, Guatemala, Costa Rica, Venezuela, El Salvador, Chile, Argentina, Uruguay, Paraguay, Brasil, Perú, Bolivia, Ecuador y Colombia (Tabla 1); además se identificó el porcentaje de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos como imipenem y meropenem, en diferentes países Latinoamericanos y su tendencia antes y durante la pandemia por COVID-19; estos datos fueron obtenidos desde los institutos de vigilancia de cada país y de la Organización Panamericana de la Salud.

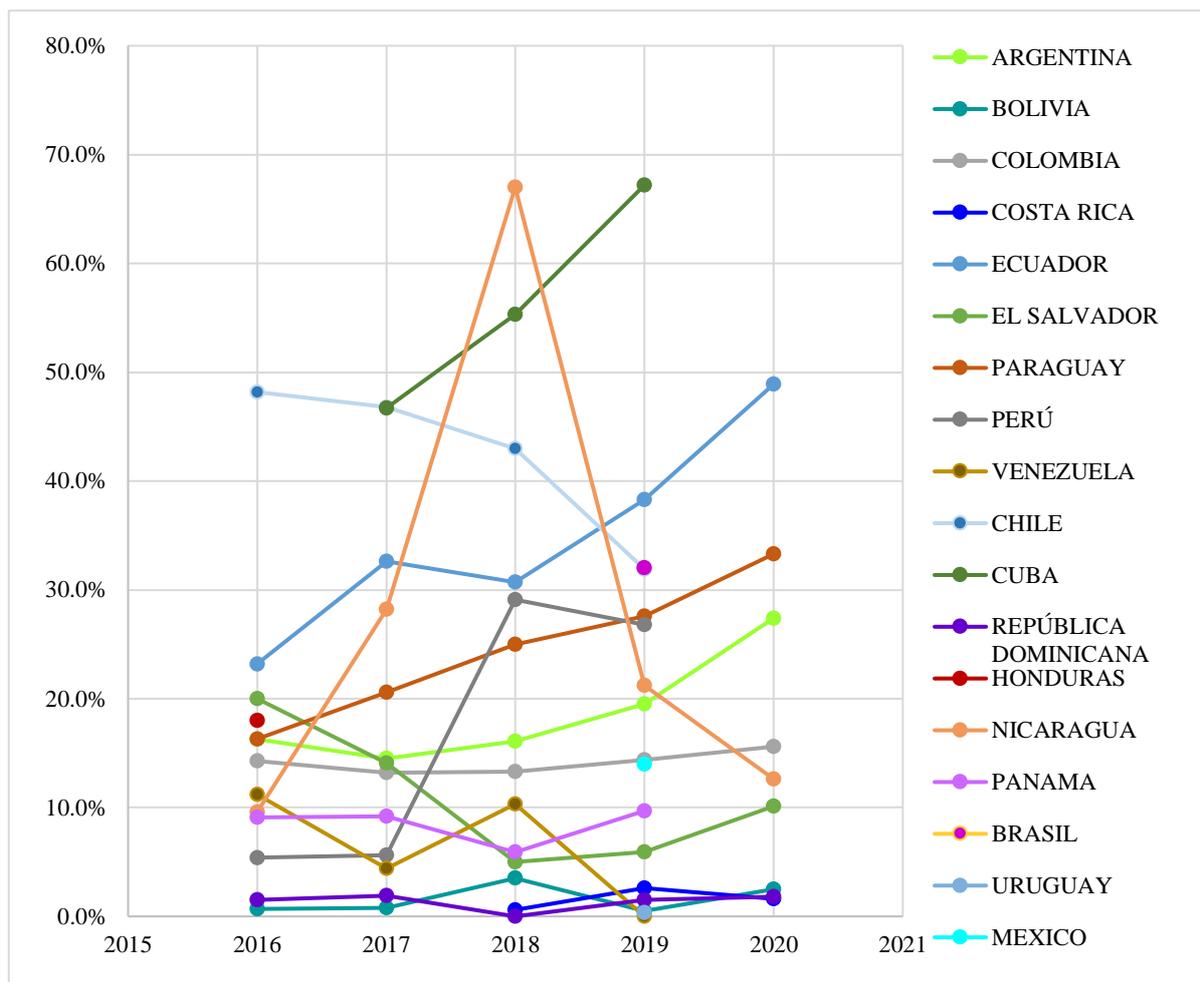
Figura 1. Reporte de resistencia a imipenem en *K. pneumoniae*



Fuente: Elaboración propia *: t-Student $p < 0.05$ (estadísticamente significativo, tomando en cuenta la población reportada de cada año por país). **Extraído de:** “Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA)” (9)

Los reportes de resistencia a imipenem antes y durante la pandemia por COVID-19 representados en la **Figura 1**, describe que Perú en el año 2018 presenta un elevado pico de resistencia (52,9%) y años durante la pandemia se reporta una ligera disminución (41,5%); Ecuador así mismo en años anteriores a la pandemia refleja valores entre 30-40% no obstante durante la pandemia aumentó la resistencia a un 50,9%, por otro lado en países como Republica Dominicana, Bolivia y Panamá se observan valores porcentuales bajos, incluso muchos de ellos por debajo del 10% y cinco por ciento manteniendo estos mismos en periodos anteriores y posteriores a la infección ocasionada por COVID-19

Figura 2. Reporte de Resistencia a meropenem en *K. pneumoniae*



Fuente: Elaboración propia *: t-Student $p \leq 0.05$ (estadísticamente significativo, tomando en cuenta la población reportada de cada año por país). **Extraído de:** “Centros de Referencia Nacional de Cada País” y “Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA)” (9)

En el caso de las resistencias a Meropenem representadas en la se puede observar que Nicaragua en el año 2018 presenta un pico elevado en el porcentaje de resistencias (67%), no obstante en los años pertenecientes a la pandemia su resistencia a carbapenémicos es bajo con un porcentaje del 12,7 %; Ecuador, reporta un aumento del 18% de resistencia en los años de pandemia, en países como Paraguay y Argentina ocurre algo similar, pero con un porcentaje mucho menor de un seis por ciento aproximadamente entre los años relacionados a la pandemia por COVID 19, por otro lado países como República Dominicana, Bolivia y Costa Rica conservan porcentajes menores o iguales a cinco por ciento tanto en años anteriores como durante la pandemia.

Se logró identificar mediante de la prueba estadística *t-Student*, comparando años antes y durante la pandemia, que Colombia, Perú y Nicaragua, presentan un aumento de la resistencia a imipenem, estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$); Por otro lado, Perú y Nicaragua presentan un aumento de la resistencia a meropenem estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$); El resto de países latinoamericanos no mencionados confirmarían la hipótesis nula ($p > 0,05$), es decir, no presentaron un aumento de la resistencia a los carbapenémicos significativamente estadístico.

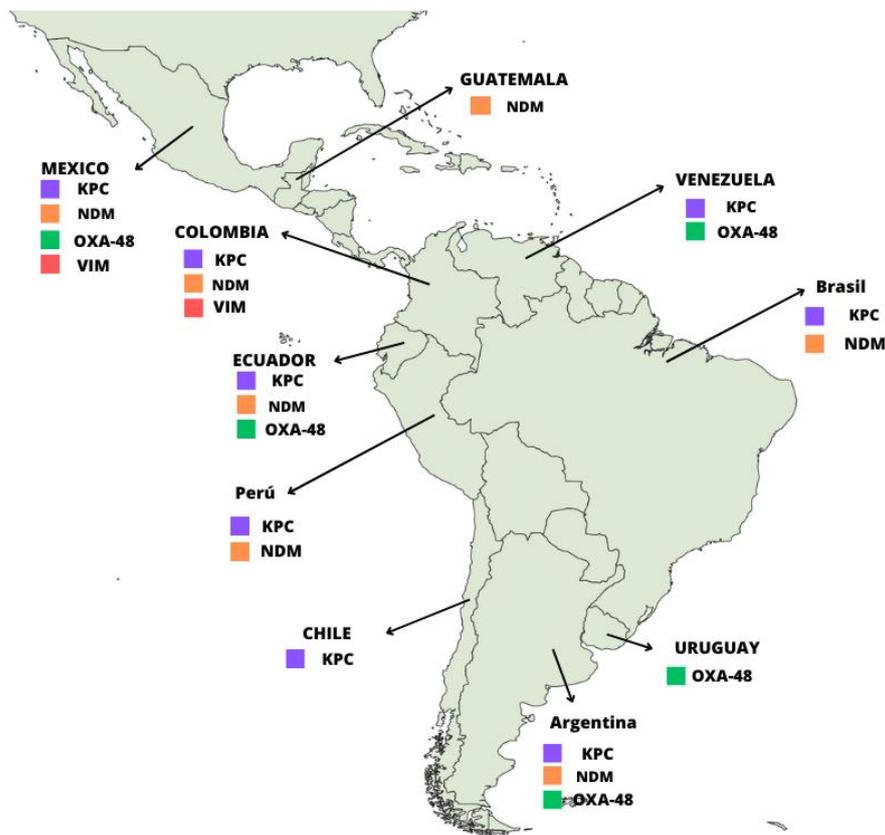


Figura 3. Distribución geográfica de genes de *K. pneumoniae* reportados en Latinoamérica.

Fuente: Elaboración propia

Además, se identificó los genes más descritos en Latinoamérica en *K. pneumoniae*, véase en la **Tabla 1**: KPC, NDM, VIM y OXA, estos fueron reportados con mayor frecuencia en países como Argentina, Brasil, Colombia, México y Ecuador y en menor medida en países como Bolivia, Uruguay, Paraguay, Venezuela y algunos países pertenecientes al Caribe; además es importante mencionar que no fue hasta los años 2020 y 2021, que se reportó por primera vez

variantes de genes que confieren resistencia a los carbapenémicos en países como Chile (OXA-48), Guatemala (OXA-48) y Belice (NDM).¹⁰

Se logró identificar mediante estudios publicados por países, la distribución de los genes que confieren resistencia a los carbapenémicos en Latinoamérica, como se describe en la **Figura 3**; Los países que reportan con mayor frecuencia la presencia de este microorganismo son Argentina y Brasil, donde Argentina reporta mayoritariamente la presencia del gen KPC¹¹ y en Brasil el gen KPC y NDM^{1,12,13}, otro país con alta frecuencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos es Colombia con un alta frecuencia de KPC y NDM;^{14,15} por otro lado, en México el gen más prevalente es NDM, sin embargo, también hay la presencia de genes como OXA, VIM y KPC;^{16,17} El análisis de artículos publicados en Ecuador, describen que el gen más frecuente es KPC, seguido de NDM, OXA-48, VIM e IMP;¹⁸ en países como Perú, Bolivia, Cuba, Costa Rica, Panamá, El Salvador, Nicaragua, Honduras, Venezuela, Guatemala, Uruguay, Paraguay el gen predominante es KPC seguido por NDM, OXA y por ultimo VIM.¹⁹⁻²³

Tabla 1. Reporte de publicaciones de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

País	Año de identificación	Tipo de muestra	Servicio	Frecuencia de mecanismos de resistencia (n=total de población estudiada)	Mecanismos de resistencia	Referencia
Brasil	2017-2018	Hisopado rectal	Cirugía (trasplante de órganos / medula ósea)	71 (n=80) 9 (n=80)	KPC-2 NDM-1	¹
Ecuador	2022	Hisopado Rectal	UCI	1 (n=1)	NDM	⁶
Ecuador	2016	Líquido ascítico	Oncología	1 (n=1)	OXA-48	²⁴
Brasil	2018-2021	Orina, Sangre, Secreción respiratoria, Hisopado Rectal, Lavado bronqueo alveolar, Secreción de heridas, fluidos peritoneales	UCI, Pacientes hospitalizados fuera de cuidados intensivos	8 (n=21) 13 (n=21)	NDM-1 NDM-7	¹²
Argentina Brasil	2018-2019	N/R	Consulta externa	12 12	NDM-1; KPC-2 KPC-2; NDM-1	²⁵ ²⁵
Uruguay	2019	Orina	Consulta externa y Hospitalizados	477	OXA-48	²³
Chile	2014-2017	Hisopado rectal	Hospitalizados	1	NDM-1	¹³
Argentina	2022	Orina, Aspirado traqueal, cultivo de catéter, hisopado rectal	UCI	6 6 6	KPC-115 KPC-3 KPC-31	¹¹

Colombia	2017-2018	Orina, Respiratorias, Sangre, Piel y tejidos blandos, abdomen.	Hospitalizados	159 (n=209) 2 (n=209) 2 (n=209)	KPC NDM VIM-1	
Colombia	2012-2017	Sistema renal, Vías respiratorias, Sangre, Tejidos blandos, Secreción abdominal, líquidos corporales, ulcera	Pacientes Ambulatorios y pacientes hospitalizados	21 (n=279) 3 (n=279) 5 (n=279) 1 (n=279) 4 (n=279)	KPC VIM-1 KPC- NDM KPC- VIM NDM	15
México	2020	Hemocultivos	Paciente hospitalizado	1 (n=1)	NDM-1	26
México	2016	Diversos cultivos de puntos infectados	Pacientes de UCI pediatría	1 (n=243) 1 (n=243)	KPC-2 NDM-1	16
México	2015	hemocultivos	Pacientes hospitalizados	10 (n=80)	NDM-1	17
Ecuador	2017	hemocultivos, cultivo de catéter central	Paciente hospitalizado	1 (n=1)	NDM	27
México	2019	Cultivo de acceso	UCI	1 (n=1)	KPC2	28
Venezuela México	2020	N/R	Pacientes Hospitalizados	N/R N/R	OXA-48	22
Argentina	2015-2017	Orina, Sangre, Aspirado Traqueal, hisopado rectal, piel y tejido blando, liquido abdominal, liquido cerebro espinal, heces	Gastroenterología, oncología, cardiovascular , trasplantes, urología, UCI, medicina interna	72 (n=76)	KPC-2	29
Argentina	2016	Orina	Pacientes Hospitalizados	18 (n=42)	KPC	30

Brasil	2014-2015	Sangre, Orina, Aspirado traqueal, Hisopado rectal,	UCI	111 (n=188)	KPC	31
Argentina	2013-	Hemocultivos	Pacientes	44(n=255)	KPC	21
Colombia	2014		Hospitalizados	44(n=255)	KPC	
Ecuador				44(n=255)	KPC	
Venezuela				44(n=255)	KPC	
Guatemala				4 (n=255)	NDM	
México			5 (n=255)	VIM		
Perú	2000-2019	Hemocultivos, Aspirado bronquial, Secreción de herida, Orina, Catéter venoso central, Secreción bronquial, Secreción abdominal	Pacientes Hospitalizados	39 (n=103) 61 (n=103)	KPC NDM	19
Ecuador	2018	Orina, Sangre, Secreción, Espudo, Aspirado Traqueal, Abscesos, Catéter, Fluidos Abdominales, Vagina, Liquido cerebro espinal, Liquido Pleural, Catéter Central	Hospitalizados y Ambulatorios	496 1	KPC NDM	32

En este estudio se ha analizado la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en infecciones intrahospitalarias en países latinoamericanos, así como sus tendencias antes y durante la pandemia por COVID-19, además se identificó que KPC, VIM, NDM y OXA son los genes más comunes que se encuentran distribuidos en Latinoamérica capaces de conferir resistencia a los carbapenémicos.²¹

América Latina, ha evidenciado un aumento de la resistencia a los carbapenémicos, una de las causas para que se presenten estos niveles de resistencia puede ser que los pacientes no logran acceder a una atención médica oportuna y recurren a fuentes no oficiales, páginas no verificadas, consulta popular y automedicación lo que supone un riesgo para el paciente y su entorno;¹⁰ Además, algunos países ya reportan coproducción de carbapenemasas lo que vuelve más difícil la terapéutica y resolución de infecciones con este tipo de microorganismo; en Argentina en el año 2021 se reportó un 57,69% de cepas de *K. pneumoniae* coproductoras de KPC + NDM,³³ así mismo Ecuador y Paraguay reportan por primera vez a *K. pneumoniae* productoras de doble carbapenemasas (KPC + NDM) durante el 2021, año que se asocia a la pandemia.¹⁰

Además, esta revisión permitió analizar, investigar y establecer la distribución de los genes responsables de conferir resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* como: KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), OXA (oxacilinasas) y NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) debido a la capacidad de modificación genética que forma parte de *K. pneumoniae* y le permite adaptarse a diversos ambientes o condiciones facilitando su supervivencia.^{14,34} En este mismo contexto la Organización Panamericana de la Salud hizo referencia a diversos factores que contribuyen a generar estas resistencias, entre los cuales se destaca el uso indiscriminado de antibióticos de alto espectro para tratar infecciones de tipo viral o por automedicación;^{10,35} Además, en el caso de países con alta densidad poblacional como Brasil, Argentina, Chile y Colombia la atención hospitalaria y el correcto control de infecciones juega un papel fundamental en la diseminación de estas cepas a nivel intrahospitalario donde la sobrepoblación de pacientes en las casas de salud y sus unidades de cuidados intensivos representa un peligro en épocas de COVID-19 siendo este un canal para la diseminación de cepas de *K. pneumoniae*.³⁵

Es por ello que, a través de los resultados de este estudio véase Tabla 1, nos permit ponderar a Argentina y Brasil como los principales países latinos con la presencia de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos siendo así este un gran problema en el sistema de salud debido a la limitación de las opciones terapéuticas, aumentando la mortalidad, morbilidad y estancias hospitalarias, representando así la brecha medica que significa no solo *K. pneumoniae* si no todas las bacterias resistentes a los carbapenémicos y los problemas actuales y futuros que ocasionan en una atención medica de calidad;^{3,10} por otro lado, países como Republica Dominicana, Panamá, Bolivia y Costa Rica presentan un menor porcentaje de resistencias relacionado a un oportuno sistema de vigilancia epidemiológica y atención médica, o del mismo modo se puede relacionar a estos porcentajes con la falta de detección por parte de las unidades de vigilancia de estos países.^{10,21}

Dentro de este estudio la principal limitación metodológica fue la falta de acceso a bases de datos en algunos países limitando la representatividad geográfica, la disponibilidad de datos actualizados y la inclusión de estudios no publicados. Esto, a su vez, puede limitar la capacidad de los médicos para tomar decisiones basadas en la evidencia y afectar negativamente la práctica médica al no contar con información completa y actualizada que permita ofrecer un tratamiento y diagnostico adecuado a los pacientes.

Estas limitaciones pueden tener consecuencias negativas en la práctica médica, ya que los médicos dependen de la evidencia científica para tomar decisiones clínicas. Sin acceso a bases de datos completas y actualizadas, los médicos pueden enfrentarse a desafíos al seleccionar el tratamiento adecuado para pacientes con infecciones resistentes a los carbapenémicos. Esto puede llevar a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, así como a un mayor uso de antibióticos de amplio espectro, lo que contribuye al problema de la resistencia antimicrobiana.

En consecuencia, es fundamental abordar estas limitaciones y promover el acceso abierto a la información científica y las bases de datos en todos los países. Esto permitirá una revisión más completa y actualizada, así como una toma de decisiones clínicas más informada, lo que en última instancia mejorará la práctica médica y contribuirá a abordar el problema de la resistencia a los carbapenémicos de manera más eficaz.

CONCLUSION

Se determinó la resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* como un problema de salud pública en Latinoamérica, sobre todo en pandemia por la falta de recursos, donde las casas de salud se han visto afectados ocasionando problemas en el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo, cuya frecuencia de resistencia se identificó en mayor porcentaje en países con altas densidades poblacionales como Argentina, Brasil, Colombia, México, y Perú, por el contrario en países como República Dominicana, El Salvador, Costa Rica, Bolivia Guatemala y Panamá se evidenció una frecuencia baja de resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae*. Así mismo se encontró un común denominador en genes capaces de conferir resistencia a *K. pneumoniae* siendo KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) el más frecuente en diversos países latinos, seguido por genes como NDM, VIM, OXA e IMP. Por ello La resistencia a los carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* es una preocupación significativa en países en vías de desarrollo y tiene un impacto importante en la salud pública, debido a que los carbapenémicos son antibióticos de último recurso, utilizados cuando otros tratamientos han fallado.

En los países en vías de desarrollo, la resistencia a los carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* puede ser más prevalente debido a diversos factores. Estos incluyen el acceso limitado a los antibióticos más nuevos y más efectivos, el uso inapropiado y excesivo de antibióticos, la falta de regulación en la venta y distribución de medicamentos, la falta de infraestructura sanitaria adecuada y la falta de programas de control de infecciones, llevando a la rápida propagación rápidamente en entornos de atención médica, aumentando la carga de infecciones nosocomiales. Además, la resistencia a los carbapenémicos limita las opciones de tratamiento, lo que puede resultar en un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad.; además *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos también puede tener implicaciones en la comunidad, ya que estas bacterias pueden transmitirse entre personas y causar infecciones difíciles de tratar en entornos no hospitalarios, resultando en un aumento de las infecciones adquiridas en la comunidad y contribuir aún más a la carga de enfermedades.

En resumen, la resistencia a los carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* en países en vías de desarrollo representa un desafío significativo para la salud pública. La falta de opciones de tratamiento efectivas y la propagación de bacterias resistentes pueden tener un impacto negativo en la morbilidad y la mortalidad, así como en los costos de atención

médica. Es fundamental implementar estrategias integrales de control de infecciones, promover el uso racional de antibióticos, fortalecer los sistemas de salud y mejorar el acceso a opciones terapéuticas efectivas para abordar este problema de manera eficaz.

MATERIALES DE REFERENCIA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Raro OHF, da Silva RMC, Filho EMR, Sukiennik TCT, Stadnik C, Dias CAG, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* From Transplanted Patients in Brazil: Phylogeny, Resistome, Virulome and Mobile Genetic Elements Harboring bla KPC-2 or bla NDM1. *Front Microbiol.* 2020 Jul 15; DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01563>
2. Murray P, Roshental K, Pfaller M. *Microbiología médica*. Vol. 7. 2013. 109–350 p.
3. Reyes JA, Melano R, Cárdenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. *Braz J Infect Dis.* 2020 May 1; 24(3):231–238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.03.002>
4. Universidad Autónoma de Coahuila Facultad de Medicina Unidad Torreón. Mecanismos De Resistencia Intrínseca y Adquirida a Antibióticos En Bacterias. *Revista Medicina de Torreón.* 2016;8(2).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100 PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. Vol. 33. CLSI; 2023.
6. Gómez BJP, Pazmiño JPR, Quinde GSG, Viejo JFG, Amaguaña MJM, Neira ÉIR, et al. Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Patient with SARS-Cov-2 Pneumonia in an Intensive Care Unit in Guayaquil, Ecuador: A Case Report. *Am J Med Case Rep.* 2022;23. DOI: <https://doi.org/10.12659/AJCR.936498>
7. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert Emergence and increase of new combinations of carbapenemases in Enterobacterales in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica.* 2021; Available from: <http://www.paho.org/PAHO/WHO,2021>
8. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el uso correcto de los equipos automatizados para identificación bacteriana y su correspondiente prueba de susceptibilidad. 2011. 5–35 p.
9. Organización Panamericana de la Salud. Resistance percentages for selected pathogens [Internet]. Available from: <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/antimicrobial-resistance/571-amr-vig-en.html>
10. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2021 Oct 22;1–8. Available from: www.paho.org
11. Nicola F, Cejas D, González-Espinosa F, Relloso S, Herrera F, Bonvehí P, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 Resistant To Ceftazidime-Avibactam Producing KPC-31 and the Novel Variant KPC-115 during COVID-19 Pandemic in Argentina. *Microbiol Spectr.* 2022 Dec 21;10(6). DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03733-22>
12. Rodrigues YC, Lobato ARF, Quaresma AJPG, Guerra LMGD, Brasiliense DM. The Spread of NDM-1 and NDM-7-Producing *Klebsiella pneumoniae* Is Driven by Multiclonal Expansion of High-Risk Clones in Healthcare Institutions in the State of Pará, Brazilian Amazon Region. *Antibiotics (Basel).* 2021 Dec 1;10(12). DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121527>

13. Quezada-Aguiluz M, Opazo-Capurro A, Lincopan N, Esposito F, Fuga B, Mella Montecino S, et al. Novel Megaplasmid Driving NDM-1-Mediated Carbapenem Resistance in *Klebsiella pneumoniae* ST1588 in South America. *Antibiotics* (Basel). 2022 Sep 1; 11(9). DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091207>
14. Remolina G. SA, Conde M. CE, Escobar C. JC, Leal C. AL, Bravo O. JS, Saavedra R. SY, et al. Carbapenemases produced in *Klebsiella* spp., and *Pseudomonas aeruginosa* in six hospitals in Bogotá - Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38(5):720–723. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000500720>
15. Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin-Leyes F, Arzuza-Ortega L, Maestre-Serrano R, Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin-Leyes F, et al. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38(2):189–196. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000200189>
16. Aquino-Andrade A, Merida-Vieyra J, Arias De La Garza E, Arzate-Barbosa P, De Colsa Ranero A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. *BMC microbiol.* 2018 Apr 19; 18(1) 38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1166-z>
17. Toledano-Tableros JE, Gayosso-Vázquez C, Jarillo-Quijada MD, Fernández-Vázquez JL, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, et al. Dissemination of bla NDM-1 Gene Among Several *Klebsiella pneumoniae* Sequence Types in Mexico Associated With Horizontal Transfer Mediated by IncF-Like Plasmids. *Front Microbiol.* 2021 Mar 25; 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611274>
18. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos Resumen Ejecutivo. 2022.
19. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama of carbapenemases in Peru. *Rev Panam Salud Publica.* 2020 Sep 1; 44(1) 61. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
20. Carrasco-Anabalón S, Vera-Leiva A, Quezada-Aguiluz M, Morales-Rivera MF, Lima CA, Fernández J, et al. Genetic Platforms of blaCTX-M in Carbapenemase-Producing Strains of *K. pneumoniae* Isolated in Chile. *Front Microbiol.* 2018 Mar 6; 9, 324. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00324>
21. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *PLoS One.* 2016 Apr 1; 11(4). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154092>
22. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jan 1; 33(1). DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-19>
23. Salazar C, Antelo V, Vieytes M, Dávila C, Grill F, Galiana A, et al. First detection and origin of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* ST15 harboring OXA-48 in South America. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022 Sep 1; 30:480–484. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.08.005>
24. Villacís JE, Reyes JA, Castelán-Sánchez HG, Dávila-Ramos S, Lazo MA, Wali A, et al. microorganisms OXA-48 Carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 in Ecuador. *Microorganisms journal.* 2020; 8(435). DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030435>
25. Vásquez-Ponce F, Dantas K, Becerra J, Melocco G, Esposito F, Cardoso B, et al. Detecting KPC-2 and NDM-1 Coexpression in *Klebsiella pneumoniae* Complex from Human and Animal Hosts in South America. *Microbiol Spectr.* 2022 Oct 26; 10(5). DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01159-22>

26. Bocanegra-Ibarias P, Camacho-Ortiz A, Garza-González E, Flores-Treviño S, Kim H, Perez-Alba E. Aztreonam plus ceftazidime-avibactam as treatment of NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a neutropenic patient: Last resort therapy? *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Dec 1; 23:417–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.019>
27. Romero-Alvarez D, Reyes J, Quezada V, Satán C, Cevallos N, Barrera S, et al. First case of New Delhi metallo- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Ecuador: An update for South America. *Int J Infect Dis*. 2017 Dec 1; 65:119–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.10.012>
28. Aguilar-Zapata D, Duran-Bedolla J, López-Jácome LE, Barrios-Camacho H, Garza-Ramos U, Valdez-Vázquez R. *Klebsiella pneumoniae* K2 producer of pyogenic liver abscess associated with biliary communication. *J Infect Dev Ctries*. 2022 Sep 1; 16(9):1524–1529. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.15914>
29. Cejas D, Elena A, Guevara Nuñez D, Sevilla Platero P, De Paulis A, Magariños F, et al. Changing epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Argentina: Emergence of hypermucoviscous ST25 and high-risk clone ST307. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Sep 1; 18:238–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.06.005>
30. Sanctis G De, Ferraris A, Ducatzenzeiler L, Benso J, Fernández-Otero L, Angriman F, et al. Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistín: un estudio de cohorte retrospectivo. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(3):239–245. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000300239>
31. Rossi Gonçalves I, Ferreira ML, Araujo BF, Campos PA, Royer S, Batistão DWF, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*. 2016 Dec 1; 94(4):322–329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>
32. Satán C, Satyanarayana S, Shringarpure K, Mendoza-Ticona A, Palanivel C, Jaramillo K, et al. Epidemiology of antimicrobial resistance in bacteria isolated from inpatient and outpatient samples, Ecuador, 2018. *Rev Panam Salud Publica*. 2023 Apr 19; 47:14. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.14>
33. Servicio Antimicrobianos E. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGIA BOLETIN INFORMATIVO Nro. 4-Abril 2021. 2021. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/category/alerta/>
34. Marquez C, Ingold A, Echeverría N, Acevedo A, Vignoli R, García-Fulgueiras V, et al. Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Uruguay: infection control and molecular characterization. *New Microbes New Infect*. 2014 May 1; 2(3):58–63. DOI: <https://doi.org/10.1002/nmi2.40>
35. Organización Panamericana de la Salud. El impacto de la COVID-19 en la resistencia antimicrobiana [Internet]. 2021. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-impacto-covid-19-resistencia-antimicrobiana>