



Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*

Resistance mechanisms in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

Mecanismos de resistência em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*

Jenny Jackeline Merchán Reyes

jmerchan_3@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1297-6468>

Jonnathan Gerardo Ortiz

jonnathan.ortiz@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-6770-2144>

**Programa de Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico Molecular.
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca-Ecuador**

Recibido 14 de mayo 2021 / Arbitrado y aceptado 08 de junio 2021 / Publicado 13 de diciembre 2021

RESUMEN

La bacteria *Klebsiella pneumoniae* es la causante de infecciones intrahospitalarias multirresistentes, posee diversos mecanismos de resistencia como la producción de enzimas betalactamasas cuya acción afecta a los antibióticos betalactámicos. **Objetivo:** Caracterizar los mecanismos de resistencia presentes en aislados clínicos con *Klebsiella pneumoniae* identificados mediante métodos fenotípicos en el Hospital Monte Sinai desde enero de 2018 hasta agosto de 2020. **Materiales y métodos:** Estudio positivista con un enfoque cuantitativo de corte transversal descriptivo de diseño documental. La población estuvo conformada por 274 datos de aislados clínicos identificados con *Klebsiella pneumoniae*. Los cuales conformaron la totalidad de la muestra con un muestreo por cobertura total. Mismos que fueron recopilados de fuentes secundarias ingresados en la base de datos del departamento de Microbiología. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva. **Resultados:** *Klebsiella pneumoniae* mostró mayor frecuencia en el año 2020 con el 35%. Se identificó al mecanismo de resistencia BLEE con el 27,7% y carbapenemasas tipo KPC con el 7.7 %, con mayor presencia en el sexo masculino. Presentó una mayor resistencia a Penicilinas, una sensibilidad moderada a Cefalosporinas, Aminoglicósidos, Quinolonas y una alta sensibilidad a los Carbapenémicos, Tigeciclina y Colistina. Los aislados se clasificaron como multidrogosresistentes, con mayor frecuencia en Urocultivo, Aspirado bronquial, Líquido corporal, Punta de Catéter y Hemocultivo en áreas de Hospitalización, UCI y Neonatología. **Conclusiones:** Los mecanismos de resistencia de *K. pneumoniae* a los antibióticos son un hallazgo común en ambientes hospitalarios independientemente de sexo, servicio hospitalario o tipo de muestra, convirtiéndose en un problema de salud pública.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*; Betalactamasas; Carbapenemasa; Infección Hospitalaria; Resistencia a los betalactámicos

ABSTRACT

The bacterium *Klebsiella pneumoniae* is the cause of multiresistant intrahospital infections, it has various resistance mechanisms such as the production of beta-lactamase enzymes whose action affects beta-lactam antibiotics. **Objective:** To characterize the resistance mechanisms present in clinical isolates with *Klebsiella pneumoniae* identified by phenotypic methods at Monte Sinai Hospital from January 2018 to August 2020. **Materials and methods:** Positivist study with a descriptive cross-sectional quantitative approach to documentary design. The population consisted of 274 data from clinical isolates identified with *Klebsiella pneumoniae*. Which made up the entire sample with a total coverage sampling. The same ones that were collected from secondary sources entered in the database of the Microbiology department. Descriptive statistics were used for the analysis. **Results:** *Klebsiella pneumoniae* showed a higher frequency in 2020 with 35%. The ESBL resistance mechanism was identified with 27.7% and KPC-type carbapenemases with 7.7%, with a higher presence in males. It presented a greater resistance to Penicillins, a moderate sensitivity to Cephalosporins, Aminoglycosides, Quinolones and a high sensitivity to Carbapenems, Tigecycline and Colistin. The isolates were classified as multidrug resistant, more frequently in Urine culture, Bronchial aspirate, Body fluid, Catheter Tip and Blood culture in Hospitalization, ICU and Neonatology areas. **Conclusions:** The resistance mechanisms of *K. pneumoniae* to antibiotics are a common finding in hospital settings regardless of sex, hospital service or type of sample, becoming a public health problem.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*; beta-Lactamases; Carbapenemase; Hospital Infection; beta-Lactam Resistance

RESUMO

A bactéria *Klebsiella pneumoniae* é causa de infecções intra-hospitalares multirresistentes, possui diversos mecanismos de resistência como a produção de enzimas beta-lactamase cuja ação afeta os antibióticos beta-lactâmicos. **Objetivo:** Caracterizar os mecanismos de resistência presentes em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* identificados por métodos fenotípicos no Hospital Monte Sinai de janeiro de 2018 a agosto de 2020. **Materiais e métodos:** Estudo positivista com abordagem quantitativa transversal descritiva do design documental. A população consistia em 274 dados de isolados clínicos identificados com *Klebsiella pneumoniae*. O que constituiu toda a amostra com uma amostra de cobertura total. Os mesmos que foram coletados em fontes secundárias e cadastrados no banco de dados do departamento de Microbiologia. Estatísticas descritivas foram utilizadas para a análise. **Resultados:** *Klebsiella pneumoniae* apresentou maior frequência em 2020 com 35%. O mecanismo de resistência a ESBL foi identificado com 27,7% e carbapenemases do tipo KPC com 7,7%, com maior presença no sexo masculino. Apresentou maior resistência às Penicilinas, sensibilidade moderada às Cefalosporinas, Aminoglicosídeos, Quinolonas e alta sensibilidade aos Carbapenêmicos, Tigeciclina e Colistina. Os isolados foram classificados como multirresistentes, com maior frequência em Urologia, Aspirado Brônquico, Fluido Corporal, Ponta de Cateter e Hemocultura em Hospitalização, UTI e Neonatologia. **Conclusões:** Os mecanismos de resistência de *K. pneumoniae* aos antibióticos são um achado comum em ambientes hospitalares independentemente do sexo, serviço hospitalar ou tipo de amostra, tornando-se um problema de saúde pública.

Palavras-Chave: *Klebsiella pneumoniae*; Betalactamases; Carbapenemase; Infecção Hospitalar; Resistência aos beta-lactâmicos

INTRODUCCIÓN

La bacteria *Klebsiella pneumoniae* es un bacilo gram negativo, agente causal de infecciones intrahospitalarias de difícil tratamiento. Es la responsable de un gran número de afecciones las cuales pueden infectar desde: el tracto urinario, respiratorio, infecciones intraabdominales hasta casos de bacteriemia, debido a su ubicuidad. Sin embargo, el aumento significativo de *K. pneumoniae* multirresistente conlleva a serias consecuencias de morbimortalidad a nivel mundial (1,2).

El mecanismo de resistencia más notable de *K. pneumoniae* es la producción de betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar los antibióticos betalactámicos, acción que compromete su eficacia clínica y se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial (3,4). En la actualidad, los betalactámicos cobran gran importancia debido a su amplio mecanismo de acción frente a diversas bacterias, razón por la cual son los antibióticos más prescritos en el mundo y constituyen el 50% del consumo global (5–7).

Existe una creciente preocupación ya que *K. pneumoniae*, cuenta con diversos mecanismos de diseminación multifactoriales entre ellos: a). La propagación de cepas multirresistentes por mutación de genes ya existentes; b). obtención de nuevos genes de resistencia a través de diversos procesos: conjugación (vía plásmidos, integrones y transposones), traducción y transformación por transferencia horizontal (8,9).

Recientemente en 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una de las diez principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad. Como consecuencia al excesivo y mal uso de antimicrobianos que da como resultados patógenos farmacorresistentes. Debido a esto la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) clasifica a estos patógenos en multidrogosresistentes (MDR), extremodrogosresistente (XDR) o pandrogosresistentes (PDR) (10,11).

Investigaciones sobre la difusión de las betalactamasas específicamente de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) comenzaron su reporte a inicios de la década de 1990, sobre todo en la familia Enterobacteriaceae (12). En el 2002 se describió la primera enzima CTX-M en Sudamérica específicamente en Colombia, en aislamientos nosocomiales de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* que mostraban un fenotipo BLEE (13).

Un estudio realizado para el monitoreo de tendencias de resistencia antimicrobiana (SMART 2008 - 2009) en aislados de infecciones intraabdominales con *K. pneumoniae* recopilados en todo el mundo, dieron como resultado una tasa de detección de BLEE en América Latina del (34.6 %), Norte América (10%), Europa (19.7%), Asia (25.6%) y África (32.2%) (14). En este contexto, en un estudio posterior SMART (España 2016 - 2017) se evidenció una frecuencia para *K. pneumoniae* productora de BLEE del 34,5 %, en aislados de infecciones del tracto urinario de origen nosocomial (15).

Una investigación realizada en cultivos bacterianos de dos hospitales del Ecuador: el "Hospital Hesburgh" de Santo Domingo de los Colorados y el "Hospital Docente Pedro Vicente Maldonado" de Quito durante 2017 y 2018, demostró que el 43.9 % de *K. pneumoniae* era productora de BLEE (16).

Asimismo en el año de 1996, en Carolina del Norte se presentó el primer reporte de carbapenemasa tipo KPC, en aislados de *K. pneumoniae* y a la fecha, se han identificado

aislados productores de KPC en Europa, Asia, Medio Oriente, América Central y del Sur, África y Oceanía (17,18). Un estudio realizado en España desde 2009 hasta 2014 en aislados de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC mostro un porcentaje que va desde el 0.8 % en 2009 a 4.3% en 2013 evidenciado un aumento gradual en el número de aislados KPC (19).

De igual manera en América del Sur el primer reporte de KPC-2 fue realizado en Colombia en el año 2006 en *K. pneumoniae*. Por otra parte, en el año 2011 se publicó el primer reporte de un brote de KPC-3 en Colombia y actualmente, la presencia de cepas productoras de KPC se ha convertido en un problema endémico en este país (20). En Ecuador el primer reporte de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2 se dio en el Hospital Homero Castanier de la ciudad de Azogues en el año 2010 (21).

Estudios posteriores realizados en Ecuador en aislados multirresistentes de *K. pneumoniae* en los años 2012 – 2013, reveló que el 100% fue productor de KPC-2, en cambio la determinación de BLEE demostró que el 67% de los aislados fue positivo para CTX-M, el 100% para SHV y 93% fue positivo para TEM (22). De igual manera un estudio realizado en en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de Quito en los años 2016-2018 demostró la presencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC en el 33% de los aislados clínicos (23).

En los antecedentes anteriormente descritos, se evidencia un gran incremento

de infecciones por *K. pneumoniae* productora de betalactamasas que contribuyen a la resistencia a los antibióticos betalactámicos. Por consiguiente; se limita a los profesionales de la salud con escasas o nulas opciones terapéuticas frente a esta bacteria, alargando así la estancia hospitalaria y aumentando significativamente los costos para el sistema de salud nacional.

Por esta razón; resulta relevante conocer los principales mecanismos de resistencia en *K. pneumoniae*, la susceptibilidad antimicrobiana, perfil de resistencia y su clasificación según multidrogorresistente (MDR), extremodrogorresistente (XDR) y pandrogorresistente (PDR). De acuerdo con lo planteado el objetivo principal de la investigación fue caracterizar los mecanismos de resistencia presentes en aislados clínicos de *K. pneumoniae*, identificados mediante métodos fenotípicos a partir de su prevalencia en servicio hospitalario y tipo de muestra en un Hospital de la ciudad de Cuenca, Ecuador desde enero de 2018 hasta agosto de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio con un enfoque cuantitativo de corte transversal descriptivo de diseño documental. La población estuvo conformada por 274 datos de aislados clínicos identificados con *K. pneumoniae*, estos conformaron la totalidad de la muestra con un muestreo por cobertura total. Dicha información fue recopilada de fuentes secundarias ingresados en la base de datos del

departamento de Microbiología del Hospital Monte Sinaí de la ciudad de Cuenca desde enero de 2018 hasta agosto de 2020.

Criterios de inclusión

Registros de aislados clínicos identificados con *K. pneumoniae*, que presenten resistencia al menos a un antimicrobiano.

Datos de aislados clínicos identificados de manera fenotípica como productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), mediante test confirmatorio.

Datos de aislados clínicos identificados de manera fenotípica como productores de carbapenemasas del tipo KPC mediante Test de Hodge Modificado.

Criterios de exclusión

Registros de aislados clínicos que no tengan información completa o fuera del periodo de recolección.

Datos de aislados clínicos identificados con tipo de resistencia diferentes a las del estudio.

Procesamiento, análisis, resumen y presentación de la información

Los datos fueron recolectados en una ficha de registro secundaria en el programa Excel constituida por las siguientes variables: susceptibilidad antimicrobiana; categorización de la resistencia; producción de BLEE mediante métodos fenotípicos; producción de carbapenemasas de tipo KPC mediante métodos fenotípicos; servicio hospitalario, y tipo de muestra.

Para el análisis estadístico se generó una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics V21.0, se aplicó estadística descriptiva, análisis de frecuencia, prueba de chi-cuadrado, prueba z de comparación de proporciones, se usaron medidas de correlación entre las variables: servicio hospitalario, tipo de muestra, producción de BLEE, producción de carbapenemasas tipo KPC, susceptibilidad antimicrobiana y categorización de la resistencia.

Para la presentación de los resultados se utilizaron tablas de simple y doble entrada, tablas cruzadas y los gráficos se representan mediante el empleo de gráfico de barra.

Aspectos Éticos

Esta investigación está fundamentada en los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki Adendum Taipéi, Taiwán, octubre 2016. De esta manera se protegerá la privacidad de los datos de los pacientes de los cuales se obtuvieron los aislados bacterianos objetos de estudio, ya que serán manejados con estricta

confidencialidad y se resguardarán en una base de datos codificados en clave, para no vulnerar el derecho de ningún paciente, de igual manera no tendrán manejo público y no se harán nuevas investigaciones. A demás, dicha información no se utilizará con otros fines que no sean los de carácter investigativo, respetando para lo que fueron tomadas, que fue el diagnóstico clínico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde enero de 2018 hasta agosto de 2020 se reportaron 274 (100%) aislados clínicos de *K. pneumoniae*, cuya frecuencia por año fue de 87 (31,8%) aislados en 2018, de 91 (33,2%) en 2019, y de 96 (35%) en 2020, los cuales no presentan diferencias significativas según los resultados de la prueba X^2 ($X^2=0,445$; $p=0,800$). La distribución por sexo dio como resultado que 174 (63,5%) pertenecen del sexo femenino y 100 (36,5) al sexo masculino, mostrando diferencias significativas ($X^2=19,985$; $p=0,000$). (Ver Gráfico 1).

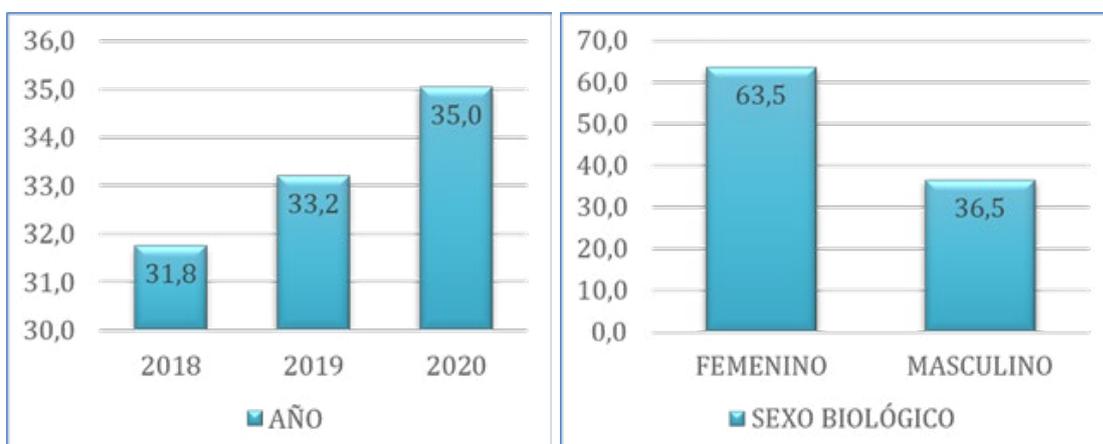


Gráfico 1. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* según año y sexo biológico.

Al clasificar los aislados según servicio hospitalario se observó crecimiento del patógeno en 144 (52,6%) muestras procedentes de Consulta Externa, 75 (27,4%)

de Hospitalización, 23 (8,4%) de UCI, 23 (8,4%) de Neonatología y 9 (3,3%) de Pediatría con diferencias entre las proporciones ($X^2=227,825$; $p=0,000$). (Ver Gráfico 2).

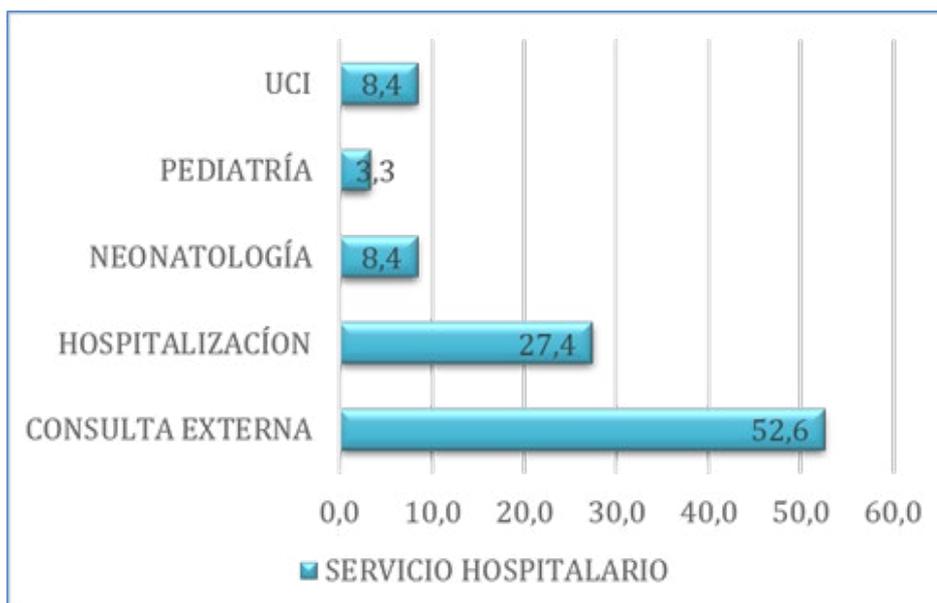


Gráfico 2. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* según servicio hospitalario

Las muestras de las que se aislaron con mayor frecuencia *K. pneumoniae* fueron: Urocultivos 151 (55,1%), Hisopado 27 (9,9%), Secreción corporal 19 (6,9%), Esputo 16 (5,8%), Hemocultivo 15 (5,5%), Líquido Corporal 15

(5,5%), Aspirado bronquial 11 (4,0%), Absceso 8 (2,9%), Punta de catéter 6 (2,2%), Sonda 4 (1,5%) y Fragmento óseo 2 (0,7%) con diferencias significativas ($X^2=723,146$; $p=0,000$). (Ver Gráfico 3).

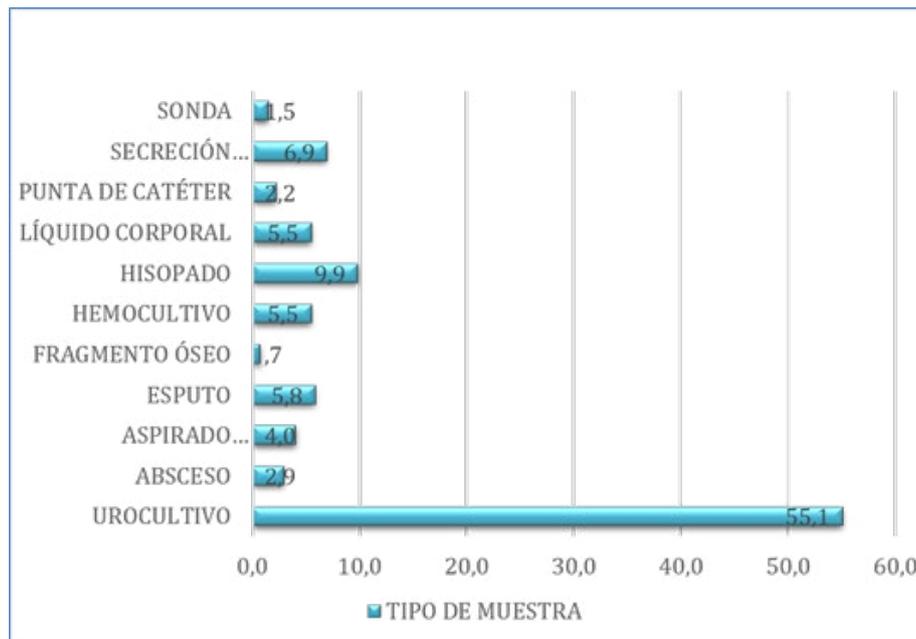


Gráfico 3. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* según tipo de muestra.

También se analizó el perfil de susceptibilidad de *K. pneumoniae*, reflejada en la Tabla 1, en la cual se puede apreciar que el grupo de las Penicilinas tienen una resistencia mayor al 50% de los antibióticos. En cambio, las Cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación muestran una sensibilidad mayor que el 50%, al igual que los antibióticos asociados a inhibidores de betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas.

Por otro lado, los antibióticos Carbapenémicos presentan más del 90% de sensibilidad, frente a *K. pneumoniae*, de mismo modo antibacterianos de amplio espectro como Tigeciclina y Colistina presentan una sensibilidad del 100%. Esto da como resultado la existencia de un solo perfil de resistencia que son los multidrogosresistentes (MDR), ya que no hubo ni extremodrogosresistentes (XDR) ni pandrogosresistentes (PDR) en este estudio.

Tabla 1. Perfil de susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae*

ANTIBIÓTICO	SENSIBLE %	INTERMEDIO %	RESISTENTE %
AMPICILINA	20,8	0,0	79,2
AMPICILINA SULBACTAM	55,8	3,3	40,9
CEFALOTINA	59,5	2,6	38,0
CEFUROXIMA	54,4	7,7	38,0
CIPROFLOXACINA	61,3	6,9	31,8
FOSFOMICINA	87,2	1,5	11,3
AMIKACINA	93,1	0,7	6,2

ANTIBIÓTICO	SENSIBLE %	INTERMEDIO %	RESISTENTE %
GENTAMICINA	77,4	0,7	21,9
NITROFURANTOÍNA	77,4	7,3	15,3
TRIMETROPRINSULFA	55,1	1,1	43,8
TIGECICLINA	100,0	0,0	0,0
PIPERACILINA TAZOBACTAM	76,6	2,9	20,4
ÁCIDO NALIDÍXICO	61,3	6,9	31,8
AMOXICILINA AC.CLAVULÁNICO	64,6	0,0	35,4
CEFOTAXIMA	63,9	0,0	36,1
CEFTAZIDIMA	63,9	0,7	35,4
CEFEPIME	69,3	0,7	29,9
ERTAPENEM	92,0	0,4	7,7
MEROPENEM	91,6	0,7	7,7
IMIPENEM	92,7	0,0	7,3
COLISTINA	100,0	0,0	0,0

Por otro lado, al revisar la base de datos de los mecanismos de resistencia de la bacteria en los aislados clínicos, se observó que la producción de enzimas betalactamasas, dio como resultado que el 76 (27,7%) eran betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el 21 (7,7%) carbapenemasas tipo KPC y el 177 (64,6%) fueron negativos, con diferencias

significativas ($X^2=137,088$; $p=0,000$). Además, se determinó el perfil de resistencia de la bacteriana, clasificando al 105 (38,3%) de los aislados como MDR y al 169 (61,7%) como negativos presentando diferencias entre las proporciones ($X^2=14,949$; $p=0,000$) (Ver Gráfico 4).

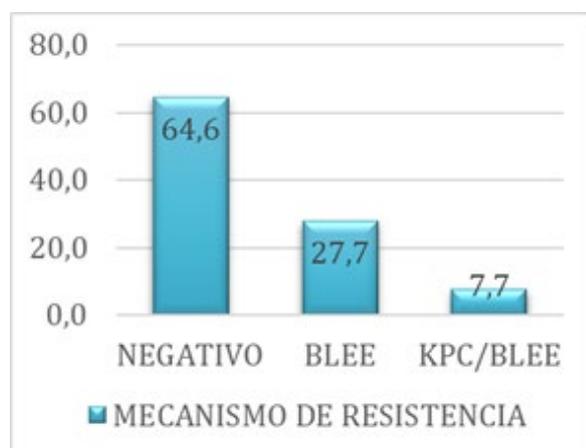


Gráfico 4. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* según mecanismo de resistencia y categorización de la resistencia.

Al realizar la comparación de proporciones de mecanismos de resistencia con las diferentes variables mismos que se detallan en la Tabla 2. La mayor proporción de KPC/BLEE fue en el año 2019 con 12,1% comparado con 7,3% en 2020 y 3.4% en 2018. El sexo masculino obtuvo mayor proporción de BLEE con 36,0% y KPC/BLEE con 12,0%.

Con respecto a servicio hospitalario, KPC/BLEE tuvo mayor proporción en Hospitalización con 10,7%, Neonatología con 4.3%, Pediatría

con 11.1% y UCI con 47,8%. Y por último en tipo de muestra se encontró proporciones significativas en Urocultivo que tiene el 26.5% con BLEE, Absceso el 25% con BLEE, Aspirado bronquial el 45,5% con KPC/BLEE, Fragmento óseo el 50% con BLEE, Hemocultivo el 40% con BLEE y 20% KPC/BLEE, Hisopado 25.9% con BLEE, Líquido corporal el 40,0% con BLEE, Punta de catéter el 66,7% con BLEE, Secreción corporal el 31.6% con BLEE y Sonda el 25,0% con BLEE y KPC/BLEE.

Tabla 2. Comparación de proporciones del mecanismo de resistencia según las variables año, sexo, servicio hospitalario y tipo de muestra.

		MECANISMO DE RESISTENCIA			TOTAL
		NEGATIVO	BLEE	KPC/BLEE	
AÑO	2018	58a 66,7%	26a 29,9%	3a 3,4%	87 100,0%
	2019	57a 62,6%	23a 25,3%	11b 12,1%	91 100,0%
	2020	62a 64,6%	27a 28,1%	7a, b 7,3%	96 100,0%
	TOTAL	177 64,6%	76 27,7%	21 7,7%	274 100,0%
SEXO	FEMENINO	125a 71,8%	40a 23,0%	9a 5,2%	174 100,0%
	MASCULINO	52b 52,0%	36b 36,0%	12b 12,0%	100 100,0%
	TOTAL	177 64,6%	76 27,7%	21 7,7%	274 100,0%

	MECANISMO DE RESISTENCIA			TOTAL	
	NEGATIVO	BLEE	KPC/BLEE		
SERVICIO HOSPITALARIO	CONSULTA EXTERNA	107a 74,3%	37a 25,7%	0a 0,0%	144 100,0%
	HOSPITALIZACIÓN	43b 57,3%	24a 32,0%	8b 10,7%	75 100,0%
	NEONATOLOGÍA	15a, b 65,2%	7a 30,4%	1b 4,3%	23 100,0%
	PEDIATRÍA	7a, b 77,8%	1a 11,1%	1b, c 11,1%	9 100,0%
	UCI	5c 21,7%	7a 30,4%	11c 47,8%	23 100,0%
	TOTAL	177 64,6%	76 27,7%	21 7,7%	274 100,0%
	UROCULTIVO	104a 68,9%	40a, b 26,5%	7a, b 4,6%	151 100,0%
ABSCESO	6a, b, c 75,0%	2a, b, c 25,0%	0a, b, c, d 0,0%	8 100,0%	
ASPIRADO BRONQUIAL	4c, d 36,4%	2a, b 18,2%	5e 45,5%	11 100,0%	
ESPUTO	14a 87,5%	1b 6,3%	1a, b, c, d 6,3%	16 100,0%	
TIPO DE MUESTRA	FRAGMENTO ÓSEO	1a, b, c, d 50,0%	1a, b, c 50,0%	0a, b, c, d, e 0,0%	2 100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de MECANISMO DE RESISTENCIA, categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

Discusión

La bacteria *Klebsiella pneumoniae* se ha convertido en uno de los principales patógenos productores de betalactamasas en ambientes intrahospitalarios con altas tasas de morbimortalidad a nivel mundial. Según el reporte de datos del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública la resistencia a los antimicrobianos en Ecuador para *K. pneumoniae* es del 21% en aislados hospitalarios registrados por el CRN-RAM – INSPI en 2018 (24).

En este estudio la frecuencia de *K. pneumoniae* y de los mecanismos de resistencia, son similares a un estudio realizado en Paraguay por Kennedy et al., (25) El cual identificó la producción de BLEE y Carbapenemasas en aislamientos clínicos. Esta bacteria posee diversos mecanismos de diseminación multifactoriales entre ellos la mutación y la transferencia horizontal de nuevos genes, capaces de causar multiresistencia.

El sexo masculino es más susceptible a tener mecanismos de resistencia de *K. pneumoniae*, debido a múltiples patologías clínicas entre ellas la inmunosupresión, infecciones del tracto urinario complicadas, pielonefritis y el uso inadecuado de antibióticos. Lo cual difiere de otros estudios como el realizado por Blanco et al., (26) o de Echeverry et al., (27) en los cuales el sexo femenino tienen el mayor porcentaje de infecciones multiresistentes debido a esta bacteria.

La existencia de Carbapenemasas tipo KPC en UCI es similar a los resultados obtenidos por otros estudios como el realizado por Fernández et al., (1) o el de Su et al., (28). Se conoce que la causa más frecuente de esta diseminación es la transmisión de plásmidos que llevan a la colonización de estos servicios hospitalarios.

En consideración con la presencia de BLEE y KPC en muestras hospitalarias este tiene gran similitud con el estudio realizado por Asencio et al., (29). Puesto que su presencia es bastante común en pacientes críticos e inmunocomprometidos que tienen tratamientos con antibióticos de amplio espectro, que conlleva a la resistencia bacteriana.

Con respecto a Tigeciclina y Colistina estos son antibióticos de última línea utilizados ante la presencia de patógenos multiresistentes, en este estudio los aislados clínicos presentan una alta sensibilidad a estos antibióticos. A diferencia del estudio realizado en Perú por Naomi et al., (30) los cuales mostraron resistencia a la Colistina pudiendo deberse a mutaciones o por diseminación de plásmidos con genes de resistencia.

La presencia de *K. pneumoniae* multidrogorresistente en este estudio se debe principalmente a mutación de genes ya existentes o la obtención de nuevos fragmentos de ADN a través de plásmidos, integrones y transposones. La cual se diferencia del estudio realizado en Japón por Nishida y Ono (31) los cuales identificaron un aislado de *K. pneumoniae* productor de KPC pandrogorresistente. En el mismo, al realizar la secuenciación del genoma completo encontraron un plásmido que transportaba fosA3, rmtB, bla CTX-M-65, bla SHV-12, bla KPC-2 y una mutación del gen mgrB, otorgándole resistencia a los carbapenémicos al igual que a Colistina y que conllevan a infecciones nosocomiales graves.

CONCLUSIÓN

La bacteria *K. pneumoniae* multidrogorresistente son un hallazgo común en ambientes hospitalarios como lo demuestra la presente investigación, misma que identificó betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas tipo KPC, dichos mecanismos tienen gran relevancia en el área hospitalaria cuya incidencia muestra un aumento al pasar de los años y ocurre de manera diferencial de sexo, áreas hospitalarias y muestras clínicas.

Convirtiéndose en un problema de salud pública que aumenta significativamente la morbimortalidad de los pacientes y deja al personal de salud sin opciones terapéuticas. Por ello es necesario tener una vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en los diferentes hospitales del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández M, Martínez C, Santos G, Morán P, Fernández A, Costa M. Brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido en una unidad de cuidados intensivos neonatales: factores de riesgo y medidas de prevención clave para su erradicación en tiempo récord. *Anales de Pediatría*. 2019;91(1):13-20. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403318303618>
2. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):252-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521338/>
3. Falco A, Barrios Y, Torres L, Sandra L, Takiff H. Epidemiología molecular de aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemasas tipo KPC provenientes de dos hospitales públicos en los estados Carabobo y Zulia, Venezuela. *Investigación Clínica*. 2017;58(1):003-21. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0535-51332017000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Expósito L, Alvarez L, Bermellón S, Morales Y, Drullet M, Expósito Boue LM, et al. *Klebsiella pneumoniae* aisladas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Revista Información Científica*. 2018;97(5):966-76. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-99332018000500966&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Fuertes L, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):427-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194862/>
6. Serra M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2017;16(3):402-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Organización Mundial de la Salud. OMS | Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo. WHO. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>
8. Blair J, Webber M, Baylay A, Ogbolu D, Piddock L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435309/>
9. Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I, Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I. Clonal dissemination of KPC-2 in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infection*. 2020;24(1):42-9. Disponible en: http://www.scielo.org/co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-93922020000100042&lng=en&nrm=iso&tlng=en
10. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
11. Jiménez M, Galas M, Corso A, Hormazábal J, Duarte 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;43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6705331/>

- 12.** Guzmán M, Labarca J, Villegas M, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 1 de julio de 2014;18(4):421-33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867013002845>
- 13.** Villegas M, Correa A, Perez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, et al. CTX-M-12 β -Lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate in Colombia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(2):629-31. Disponible en: <https://aac.asm.org/content/48/2/629>
- 14.** Hawser SP, Bouchillon S, Lascols C, Hackel M, Hoban D, Badal RE, et al. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Intra-Abdominal Infections and Molecular Characterization of Ertapenem-Resistant Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3917-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147618/>
- 15.** Cantón R, Loza E, Aznar J, Castillo F, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(2):145-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761824/>
- 16.** Ross J, Larco D, Colon O, Coalson J, Gaus D, Taylor K, et al. Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. 2020;5(1). Disponible en: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/144>
- 17.** Chen LF, Anderson DJ, Paterson DL. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance. *Infect Drug Resist*. 2012;5:133-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055754/>
- 18.** Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(3):277-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915487/>
- 19.** Brañas P, Villa J, Viedma E, Mingorance J, Orellana MA, Chaves F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Madrid: Successful establishment of an OXA-48 ST11 clone. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;46(1):111-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857915001132>
- 20.** Lopez J, Correa A, Navon S, Correa A, Torres J, Briceño DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect*. enero de 2011;17(1):52-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20219078/>
- 21.** Iñiguez D, Zurita J, Alcocer I, Ortega D, Gómez AM, Maldonado L. *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. *Rev Fac Cien Med (Quito)*. 2012;37(1-2):40-3. Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1087
- 22.** Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I. Diseminación clonal de KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. *Infect*. 2020;24(1):42. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/826>
- 23.** Urresta EEM, Polo VAV, Martínez AGC, Araque XLO. Carbapenemasas y sensibilidad a los antibióticos no β -lactámicos en *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en un hospital de tercer nivel de complejidad. Quito – Ecuador. *Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM*. 2019;18(2):52-7. Disponible

en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/541>

24. *gaceta_ram2018.pdf*. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf

25. Kennedy C, Estigarribia G. Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay. *Infectio*. 2020;25(2):84-8. Disponible en: <http://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/924>

26. Blanco V, Maya J, Correa A, Perenguez M, Muñoz J, Mota G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2016;34(9):559-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061630/>

27. Echeverri L, Rueda Z, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Revista chilena de infectología*. 2012;29(2):175-82. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182012000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

28. Su S, Li C, Zhao Y, Yu L, Wang Y, Wang Y, et al. Outbreak of KPC-2-Producing *Klebsiella*

pneumoniae ST76 Isolates in an Intensive Care Unit and Neurosurgery Unit. *Microb Drug Resist*. 2020;26(9):1009-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150494/>

29. Asencio M, Vaquero M, Muñoz C, Pitera J, Carrera Ó, Carmona PA, et al. Diseminación monoclonal de *Klebsiella pneumoniae* productora de CTX-M-15 multiresistente. Impacto de las medidas para controlar el brote. *Rev Esp Quimioter*. junio de 2018;31(3):237-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166255/>

30. Naomi A, Vargas M, Ymaña B, Soza G, Pons M. Resistencia a la colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogosensible del período 2015-2018 en un instituto materno perinatal de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 3 de febrero de 2021;37:716-20. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpmpesp/2020.v37n4/716-720/es/>

31. Nishida S, Ono Y. Genomic analysis of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 identified in Japan in 2016. *Int J Antimicrob Agents*. abril de 2020;55(4):105854. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770626/>

Conflicto de intereses: Ninguno declarado por los autores.

Financiación: Ninguna declarada por los autores.

Agradecimiento: Ninguno manifestado por los autores

ACERCA DE LOS AUTORES

Jenny Jackeline Merchán Reyes. Licenciada en Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. Maestrante en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, Universidad Católica de Cuenca. Laboratorista Clínica, Laboratorio del Hospital Monte Sinaí. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Jonnathan Gerardo Ortiz. Químico Farmaceuta, Universidad Católica de Cuenca. Master en Bacteriología y Micología, Universidad de la Habana. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Coordinador Académico de la Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, UCACUE. Tutor de prácticas de Biología Molecular y Bacteriología. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.