

---

**ACADEMIA DE CIENCIA Y TECNOLOGIA.**

**ESPECIALIZACIÓN EN MICROBIOLOGIA CLÍNICA Y  
LABORATORIAL.**

**ALUMNA: Constanca Raquel Blasco Gavilán.**

**PROFESORA: Margarete T. Gottardo de Almeida.**

**AÑO 2023.**

---

## INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la salud humana, las infecciones intrahospitalarias, son un problema mundial, que requiere de enormes esfuerzos para disminuir las internaciones y las muertes por este problema( 1).

En ese sentido la Organización Mundial de la Salud ha considera a la generación de KP de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBL-KP) y KP resistente a carbapenem (CRKP) como un objetivo a vencer, dada su introducción, permanencia y extensión entre las infecciones de origen intrahospitalario (2).

Especies como especies de enterobacterias: *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y a diferentes especies de bacterias no fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*) han sido aislado es estudios que demuestran no solo la existencia, sino la resistencia y la dificultad para ser erradicadas, en algunos casos, sin éxito(3,4).

El transporte mediante la flora intestinal, via fecal de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasa (BLEE) de espectro extendido es un fenómeno frecuente y las interacciones epistáticas entre genes de resistencia, plásmidos y clones bacterianos contribuyen a optimizar la aptitud en entornos específicos como en la cría de animales de corral(5).

Entre las estrategias para vencer las infecciones intrahospitalarias, se encuentran antibioticos de amplio espectro como el carbapenem, que lastimosamente, también ha sido producto de resistencia por parte de bacterias como la *klebsiella* que cada vez muestra una mayor difusión y que afecta a diversos ecosistemas, por los cuales se trasmite(6).

Por tal motivo, entender el mecanismo, la distribución y presencia de bacterias resistentes a carbapenemasas, es una tarea fundamental en el entendimiento del comportamiento de la microbiología de agentes patógenos de gran impacto en la salud

## DESARROLLO

### Aspectos generales

Entre los principales patógenos intrahospitalarios las enterobacteriales resistentes a carbapenem (CRE) son un desafío global en medicina humana y salud pública. Cuando se presenta una infección con estos organismos resulta un verdadero desafío para el tratamiento y configuran altas tasas de mortalidad, dado que solo quedan unos pocos medicamentos alternativos para tratar las infecciones por CRE. Las CRE están catalogadas, por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, como una de las amenazas para la salud pública que requieren una acción urgente y agresiva(7).

En ese sentido datos del Programa de Vigilancia Global de CRE muestran que el porcentaje general de Enterobacteriales no susceptibles a meropenem aumentó de 2.7% en 2012-2014 a 3.8% en 2015-2017. La evidencia de resistencia a los carbapenémicos en bacterias gramnegativas generalmente son causados por expresión de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido o AmpC combinada con deficiencia de porina y producción de carbapenemasas. Este último es considerado el mecanismo más común encontrado en varias especies en Enterobacteriales(7).

A nivel mundial, en 2013, el 51,8% de los 6,3 millones de niños menores de cinco años fallecieron de enfermedades infecciosas, mientras que el 44% (276,1 millones) murieron durante el período neonatal. Este tipo de sepsis que se presenta en neonatos es la tercera causa principal de muerte neonatal, matando a 0,421 millones de neonatos en todo el mundo en 2013(8) .

La *K. pneumoniae* hipervirulenta (hvKP) es de interés mundial por su prevalencia y su capacidad de infección. . En los últimos años varios reportes han demostrado que las cepas de hvKP están surgiendo en la población pediátrica, causando enfermedades infecciosas potencialmente mortales(9) .

El uso indiscriminado extensivo de antibióticos en humanos y otras actividades agrícolas y ganaderas, ha incrementado las infecciones con organismos resistentes a múltiples fármacos (MDRO). Conjuntamente a este hecho, el desarrollo de medicamentos para tratar los MDRO se ha retrasado, lo que aumenta la amenaza de infecciones intratables para la población general(10).

### Características de los gérmenes

La *K. pneumoniae* puede caracterizarse por tipos Capsular K (al menos 77 serotipos) y lipopolisacáridos (LPS) tipos O (9 serotipos). En los centros de diagnóstico de todo el mundo ya se encuentra disponible el genotipado K para determinar los tipos capsulares de forma rápida y precisa, basándose en loci conservadores del locus *cps*, como *wzi*(9) .

Algunos de los genes ya identificados son *peg-344*, *rmpA*, *rmpA2*, *iroB* e *iucA*, se han identificado como estrechamente relacionados con la hipervirulencia. Los análisis bioinformáticos también mostraron que estos genes suelen estar presentes en un plásmido de virulencia grande y están fuertemente asociados con cepas de hvKP(9) .

Los genes *wb* es la plataforma de andamiaje para el genotipado O que posee principales determinantes genéticos y que contienen *wzm* y *wzt*. También estudios recientes han demostrado que una forma económica y fácil de tipificar cepas es la tipificación de bacteriófagos y la tipificación de despolimerasas que se consideran como bacteriófagos y despolimerasas de cápsulas derivadas de fagos que exhiben una alta especificidad para diferentes tipos capsulares(11) .

Entendiendo esta diseminación mundial de prácticas de uso indiscriminado de antibióticos en varios escenarios biológicos diversos, se necesitan urgentemente nuevas estrategias para controlar la infección por CRKP(9) .

Internacionalmente, existen variaciones genéticas pertenecientes a clones muy prevalentes como CG258, que incluye el tipo de secuencia (ST) 258, ST11 y ST512. Las ST más prevalentes en el grupo clonal CG258 son ST512 y ST258. Las mismas cepas suelen estar relacionadas en la difusión de las carbapenemasas del KPC-2/KPC-3, especialmente en los Estados Unidos e Israel. Otros clones comunes de alto riesgo incluyen los pertenecientes a CG14/15, CG17/20, CG43, CG147 y ST101(12) .

La epidemiología de la carbapenemasa es dinámica, y por ejemplo el KPC-3 ST512 se ha aislado en Ecuador y más allá de haber sido reportado previamente, no se encontraron tipos de carbapenemasas OXA en un estudio en este país. Clínicamente su implicancia son significativas, ya que este conocimiento influye en la selección de antibióticos empíricos. Cabe destacar la aparición del blaKPC en países como en Italia, Argelia, Israel y España El gen -3 se ha relacionado con la propagación de ST512 y se ha relacionado con la coexistencia de varias subpoblaciones de *K. Pneumoniae* y se asocia particularmente con brotes(13) .

En una revisión sistemática al respecto se halló en dos estudios o 23 cepas neonatales de CRKP, donde la totalidad pertenecían a ST37, sin que se detalle los mecanismos de

resistencia a carbapenem. Otro estudio ha reportado una sola cepa CRKP de ST65, en la que la resistencia a los carbapenémicos se debió a la producción de la  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBL) TEM-53 en combinación con una disminución de la expresión de las porinas de la membrana externa OmpK35 y OmpK36(14) .

Esta diseminación se ve favorecida por otros mecanismo dado que se e recuperaron muestras positivas en carne y verduras, pero no se encontraron de mariscos o frutas en un estudio. Se encontró *E. coli* y/o *K. Pneumoniae* productoras de BLEE/AmpC en el 90% de submuestras de carne de pollo de granja de cría para consumo de la carne. Asi la secuenciación del genoma completo encontró una amplia colección de ST, replicones plásmidos y genes que confieren resistencia a múltiples fármacos. *BLA* CTX-M-15-productor de *K. Pneumoniae* ST307 se identificó en muestras de vegetales y carne. El tipo de plásmido IncFII exitoso se recuperó de vegetales y tipos IncFII e IncI1-Iy de muestras de carne. El análisis de la secuencia híbrida también reveló genes de betalactamasas localizados(15).

Durante un año en un hospital se vigiló todas las infecciones clínicas de KpSC (en todo el hospital) y el transporte (solo en la UCI) encontrando 303 infecciones en pacientes y colonización en 102 (incluidos 14 con infección clínica). Se identificó BLEE en 47 (15%) infecciones y 10 (10%) episodios de porte, lo que representa 49 pacientes únicos. Adicionalmente se realizó un cribado de BLEE + Enterobacteriaceae en pacientes de la UCI durante 3 meses del estudio identificó 25 aislados no KpSC para la comparación que representan 6 infecciones y 14 episodios de transporte rectal(16) .

### **Algunas estrategias para el combate**

De manera muy reciente la vacuna conjugada de proteínas polisacáridas de cepas de *K. Pneumoniae* es una esperanza, porque sugirieron que los polisacáridos capsulares (CPS) podrían ser objetivos prometedores para la vacuna *K. pneumoniae* . Los estudios también han demostrado que los tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-CPS disminuyeron significativamente la diseminación de *K. pneumoniae* en animales de experimento, lo que sugiere que podría ser otra estrategia efectiva contra la infección por *K. Pneumoniae*.(13)

Se han utilizado estrategias muy limitadas durante la epidemia del COVID-19 lo que ha enseñado a administrar ciertos aspectos en los edificios médicos existentes que debieron transformarse en términos de diseño para abordar nuevos desafíos(17) .

En la perspectiva del diseño arquitectónico integral y la salud pública, existen aún déficits de conocimiento teórico sobre elementos de diseño arquitectónico médico que reduzcan el riesgo de Infección Nosocomial(17) .

Los estudios anteriores se centran principalmente en la gestión hospitalaria y la gestión del comportamiento de seguridad, o en el análisis patológico desde la perspectiva de la epidemiología y las infecciones contagiosas. En el presente, no se han propuesto elementos de diseño arquitectónico sistemáticos, por lo que es imposible se puede construir un marco de evaluación para descubrir si el entorno espacial en los edificios médicos reduce el riesgo de infección intrahospitalaria o no. Sin embargo, con la mejora continua en la prevención y el control de las infecciones intrahospitalarias, el mecanismo de ocurrencia de las misma es de soporte multidisciplinario y no solamente desde el abordaje de la antisepsia o el control de tráfico(17) ..

## CONCLUSION

Las bacterias productoras de carbapenemasas, están distribuidas en todo el mundo debido a la implementación de estrategias para la cría de ganado que incluyen el uso indiscriminado de estos productos.

La prevalencia y la mortalidad son una preocupación constante de los servicios de salud, dada la capacidad de mutar e intercambiar plásmidos y mutar genéticamente.

Existen cepas que se pueden encontrar tanto en América como en países del Asia, lo que configura una prueba de la alta transmisión a nivel mundial por múltiples factores.

Se han realizado aislamientos de estas bacterias en unidades de cuidados intensivos en varios países del mundo, como también en animales y plantas en otros estudios que se han realizado.

Existen estrategias prometedoras, pero aún sigue constituyendo un desafío para los sistemas de salud y para los investigadores a nivel mundial.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zhou J, Chen S. Knowledge, Attitudes, and Practices of NICU Doctors and Nurses Toward Prevention and Control of Nosocomial Infection With Multidrug Resistant Organism. *Front Pediatr.* 2022;10(April).
2. Wang N, Zhang W, Zhang Z. Long Term Characteristics of Clinical Distribution and Resistance Trends of Carbapenem-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Infections: 2014–2022 [Response to Letter]. *Infect Drug Resist.* 2023;16(March):1599–600.
3. Gutiérrez-Durán OA, Hoyos-Pulgarín JA. Riesgo de infección en pacientes oncológicos colonizados por bacterias productoras de p-lactamasas de espectro extendido y enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev Chil infectología.* 2022;39(1):20–8.
4. Joseph L, Merciecca T, Forestier C, Balestrino D, Miquel S. From *klebsiella pneumoniae* colonization to dissemination: An overview of studies implementing murine models. *Microorganisms.* 2021;9(6).
5. Bello Gonzalez T d. J, Kant A, Dijkstra Q, Marcato F, van Reenen K, Veldman KT, et al. Changes in Fecal Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacterales in Dutch Veal Calves by Clonal Spread of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2022;13(June).
6. Ferreira RL, Da Silva BCM, Rezende GS, Nakamura-Silva R, Pitondo-Silva A, Campanini EB, et al. High prevalence of multidrug-resistant *klebsiella pneumoniae* harboring several virulence and  $\beta$ -lactamase encoding genes in a brazilian intensive care unit. *Front Microbiol.* 2019;10(JAN).
7. Barroso M do V, Silva CR da, Benfatti LR, Gozi KS, Andrade LK de, Andrade LN, et al. Characterization of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and affected patients of a pediatric hospital in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023;106(2).
8. Microbiol C, Ding Y, Wang Y, Hsia Y, Sharland M, Heath PT. Systematic review of carbapenem - resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0334-9>
9. Wang J, Ma R, Pan F, Wu Y, Pan Y, Liu Y, et al. The Molecular Epidemiology of Prevalent *Klebsiella pneumoniae* Strains and Humoral Antibody Responses against Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae* Infections among Pediatric Patients in Shanghai. *mSphere.* 2022;7(5):1–11.
10. Malchione MD, Torres LM, Hartley DM, Koch M, Jesse Goodman. Carbapenem and Colistin Resistance in Enterobacteriaceae in Southeast Asia: Review and Mapping of Emerging and Overlapping Challenges Marissa D Malchione, MS. *Int J Antimicrob Agents* [Internet].

2019;54(4):62. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857919302080>

11. Vaez H, Sahebkar A, Khademi F. Iran : a systematic review and meta-analysis Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Iran : a systematic review and meta-analysis. *J Chemother* [Internet]. 2018;0(0):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1533266>
12. Teo JQ-M, Tang CY, Tan SH, Chang HY, Ong SM, Lee SJ-Y, et al. Genomic Surveillance of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from a Major Public Health Hospital in Singapore. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):1–16.
13. Claudia S, Carmen S, Andrés D, Marcela M, Kerly C, Bryan BM, et al. Risk factors associated with colistin resistance in carbapenemase - producing Enterobacterales : a multicenter study from a low - income country. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2023;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00609-8>
14. Id YH, Yang Y, Id YF, Id QF. Prevalence and clonal diversity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* causing neonatal infections : A systematic review of 128 articles across 30 countries. 2023;1–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004233>
15. Kurittu P, Khakipoor B, Aarnio M, Nykäsenoja S, Brouwer M, Myllyniemi AL, et al. Plasmid-Borne and Chromosomal ESBL/AmpC Genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Global Food Products. *Front Microbiol*. 2021;12(February):1–19.
16. Hawkey J, Wyres KL, Judd LM, Harshegyi T, Blakeway L, Wick RR, et al. ESBL plasmids in *Klebsiella pneumoniae*: diversity, transmission and contribution to infection burden in the hospital setting. *Genome Med* [Internet]. 2022;14(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01103-0>
17. Xiong L, Sheng G, Fan ZM, Yang H, Hwang FJ, Zhu BW. Environmental Design Strategies to Decrease the Risk of Nosocomial Infection in Medical Buildings Using a Hybrid MCDM Model. *J Healthc Eng*. 2021;2021:5534607.