



**Universidad
de La Laguna**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Importancia en salud pública de las cepas de
Klebsiella pneumoniae resistentes a los
antibióticos carbapenémicos.

Alumno

Samuel García Arzola

Tutora

Ángeles Arias Rodríguez

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	3-4
2. INTRODUCCIÓN.....	5-7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10-21
6.1 RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS.....	10-14
6.1.1 CRE PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS	12-14
6.1.2 CRE NO PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS	14
6.2 EPIDEMIOLOGÍA	14-18
6.3 FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN	18-21
7. CONCLUSIONES.....	22-23
8. BIBLIOGRAFÍA	23-30

1. RESUMEN

Introducción: *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria gramnegativa cuyas cepas resistentes suponen un riesgo para la salud de las personas debido a la dificultad de su tratamiento. España es uno de los países en el que existe un aumento de la resistencia a los carbapenémicos, lo que supone una gran preocupación en el ambiente hospitalario.

Objetivos: El objetivo principal de esta revisión ha sido profundizar sobre la importancia de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente a nivel hospitalario.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica a través de la base de datos de PubMed sobre *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos a nivel hospitalario.

Resultados: Los estudios demuestran la capacidad de generar resistencia a los carbapenémicos en los distintos centros hospitalarios del mundo, destacando la producción de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas (KPCs), Metallo-Beta-Lactamasas (MBLs) y oxacilinas (OXA-48), que son los principales mecanismos de resistencia. Esta bacteria produce neumonía, bacteriemia e infecciones asociadas al tracto urinario, sobre todo en personas inmunocomprometidas. La prevalencia e incidencia de infección por *Klebsiella pneumoniae* es variada, destacando el aumento de la resistencia a carbapenémicos en varios países de la Unión Europea. Las medidas preventivas incluyen gestión de antimicrobianos y medidas higiénicas, entre otras.

Conclusiones: El aumento de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* pone el foco en la importancia de tener medidas eficaces para evitar su transmisión a nivel hospitalario, además de investigar en el desarrollo de nuevos fármacos, ya que esta bacteria multirresistente puede limitar las actuales opciones de tratamiento.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenémicos, resistencia, epidemiología, carbapenemasas, prevención, hospital.

ABSTRACT

Introduction: *Klebsiella pneumoniae* is a gram-negative bacterium whose resistant strains pose a health risk to individuals due to the difficulty in treating it with antimicrobial therapy. Spain is one of the countries where there is an increase in resistance, especially to carbapenems, one of the most effective antibiotics for treating this bacterium, which is a major concern in the hospital environment.

Objectives: The main objective of this review was to understand the importance of this multidrug resistant bacterium in the hospital setting.

Materials and methods: A bibliographic review was carried out through the PubMed database about carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a hospital setting.

Results: The studies show the ability to generate resistance to carbapenems in different hospitals worldwide. This resistance occurs through various mechanisms, with carbapenemases production predominating, including *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs), Metallo-Beta-Lactamases (MBLs) y oxacilinase (OXA-48). *Klebsiella pneumoniae* can cause pneumonia, bacteremia, and urinary tract infections, particularly in immunocompromised individuals. The prevalence and incidence of *Klebsiella pneumoniae* infection varies globally, with an increasing trend of carbapenem resistance in several European Union countries. Preventive measures include antimicrobial management and hygiene measures, among others.

Conclusions: The increasing resistance of *Klebsiella pneumoniae* over the years highlights the importance of having effective measures to prevent its transmission in the hospital setting, such as active outbreak surveillance or contact precautions. Additionally, research into the development of new drugs is warranted, as this bacterium can limit the available options for effective treatment.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenems, resistance, epidemiology, carbapenemases, prevention, hospital.

2. INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae es uno de los patógenos más comunes en clínica humana, y en los últimos años ha adquirido una gran relevancia en salud pública, siendo una fuente de infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital [1,2,3]. Se trata de una bacteria gramnegativa, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, encapsulada y anaerobia facultativa [4] que además de neumonías, también puede causar infecciones en el tracto urinario y del tracto biliar inferior, así como infecciones asociadas a bacteriemias [5].

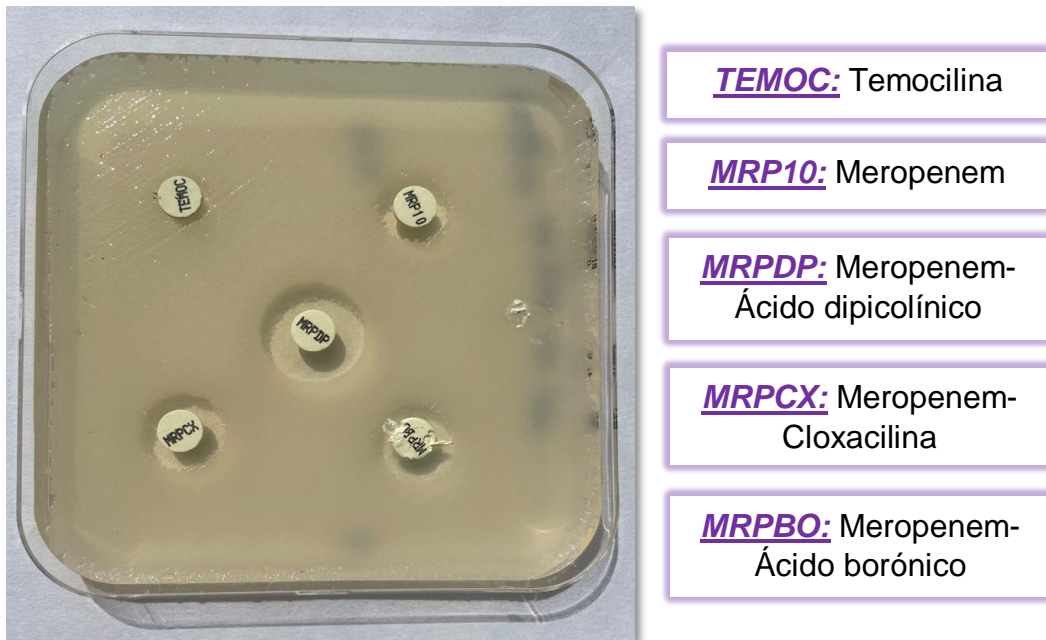
Hay tres tipos de cepas, en el que se incluyen las cepas oportunistas, las cepas hipervirulentas y las cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR), especialmente a los carbapenémicos. Las características MDR están estrechamente relacionadas con la resistencia codificada por genes de resistencia, principalmente plásmidos y elementos génicos transferibles [1,5], capaces de producir infecciones en pacientes hospitalarios que son difíciles de tratar con terapia antimicrobiana [6].

La presencia de carbapenemasas en los clones de alto riesgo MDR impulsan la aparición y dispersión de *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemasas, lo que provoca múltiples brotes en centros hospitalarios, como sucede en España [7].

Al cultivarlas en medio Müller-Hinton es posible observar los distintos halos de inhibición que corresponden a su mayor o menor sensibilidad antibiótica, y permiten la identificación de la carbapenemasa implicada utilizando distintos discos impregnados con diferentes antibióticos o inhibidores (Figura 1).

En este caso el ácido borónico inhibe la carbapenemasa de clase A, el ácido dipicolínico la de clase B y la cloxacilina que inhibe las beta-lactamasas AmpC [8]. Al medir el diámetro de las zonas de inhibición del carbapenémico solo en comparación del carbapenémico junto con el inhibidor es posible determinar el tipo de carbapenemasa/mecanismo de resistencia implicado.

Figura 1. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa positiva en medio de cultivo agar Müller-Hinton.

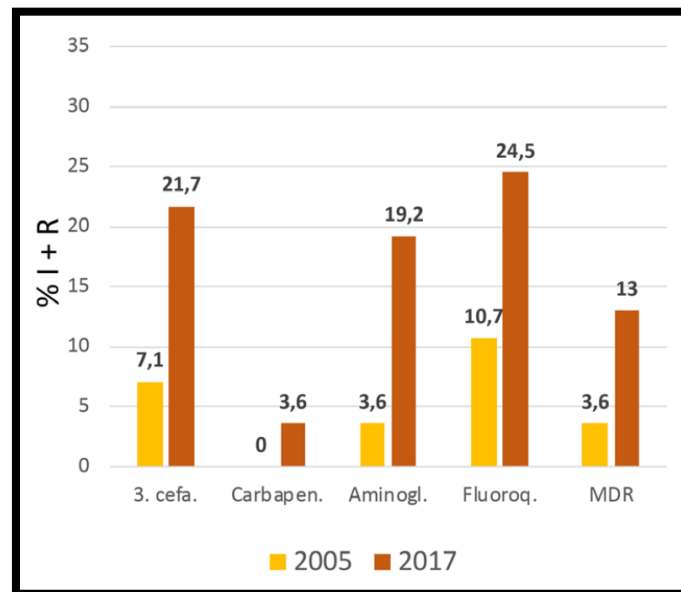


Fuente: Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, ULL 2023.

Esta bacteria multirresistente fue catalogada por la OMS como máxima prioridad para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, junto con otros patógenos, conocidos dentro del acrónimo ESKAPE [5,6] (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Enterobacter* y *Escherichia coli*). Estos patógenos provocan infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos y hospitalizados [6].

En España, la resistencia a los distintos antibióticos que se incluyen dentro del grupo ESKAPE ha aumentado a lo largo de los años. En el caso de *K. pneumoniae*, en la (Figura 2) se ha observado que el porcentaje de resistencia a los múltiples fármacos (MDR) ha crecido hasta un 13% [7].

Figura 2. Evolución de la resistencia antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en España.



Fuente: Sánchez-López et al., 2019 [7].

Los antibióticos carbapenémicos son de los agentes antimicrobianos más eficaces para el tratamiento de infecciones bacterianas graves, entre las que se incluye las de *K. pneumoniae*. La resistencia de estas bacterias a nivel mundial a esta clase de fármacos genera una alarmante preocupación en salud pública [9].

Klebsiella pneumoniae resistente a los antibióticos carbapenémicos (CRKP) se informó por primera vez en la década de 1990. Debido a la expansión de fenotipos resistente a antibióticos, a través de elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones, su tasa de mortalidad y de infección son significativamente más altos que los causados por infección con *Klebsiella pneumoniae* sensible a los mismos [1,10].

Este patógeno amenaza gravemente la salud humana y es un factor de riesgo independiente de infección nosocomial y muerte. La propagación de las cepas MDR se convierten en un problema urgente a resolver. Cómo prevenir y suprimir estas cepas y conocer los mecanismos de su infección y resistencia a los antibióticos se ha convertido en un desafío actual y un punto crítico de investigación [1,11].

3. JUSTIFICACIÓN

Klebsiella pneumoniae resistente a los carbapenémicos es una bacteria multirresistente que representa un riesgo para la salud pública debido a la facilidad para adquirir factores de resistencia. La alta incidencia en los últimos años de este patógeno en entornos hospitalarios y su supervivencia genera un factor importante en la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados, por lo que conocer las causas de su resistencia, la epidemiología y la prevención de esta bacteria es de gran interés en clínica y en investigación.

4. OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Estudiar la importancia en salud pública de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos.

Objetivos específicos:

1. Profundizar en los mecanismos de resistencia a los antibióticos carbapenémicos.
2. Conocer la epidemiología de estas bacterias a nivel hospitalario.
3. Conocer las principales medidas profilácticas para evitar su transmisión en el ámbito hospitalario.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre *Klebsiella pneumoniae* resistente a antibióticos carbapenémicos, utilizando la base de datos de Medline a través de la plataforma Pubmed.

Los criterios de inclusión fueron: Artículos de la base de datos de Pubmed, publicados entre 2013 y 2023, tanto en español como en inglés, y que pudiésemos consultar el artículo completo. Incluimos artículos de revisión y originales.

Los criterios de exclusión fueron: Artículos que no estuvieran relacionados con el tema a tratar, aquellos artículos que no pudiésemos consultarlo completo y aquellos que consideramos de poco interés una vez leído el resumen.

Se utilizaron los términos del Medical Subject Headings (MeSH), donde se usaron los diferentes filtros de búsqueda:

- **Mecanismos de resistencia a los antibióticos carbapenémicos:**
Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, resistance, mechanism, carbapenem, carbapenemase.

- **Epidemiología de *Klebsiella pneumoniae*:**
Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, epidemiology, risk factor, infection, colonization, prevalence.

- **Prevención de *Klebsiella pneumoniae*:**
Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, prevention, guidelines, control, gram-negative, carbapenem-resistant.

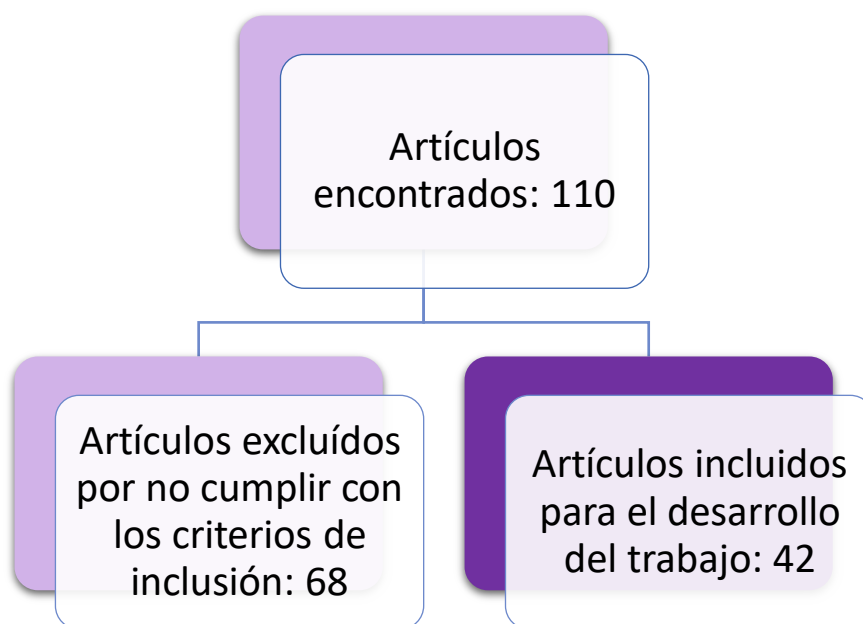
También se ha utilizado para el desarrollo del trabajo las guías de prevención publicadas por la Organización Mundial de la salud (OMS) y por el Centro para el Control de infecciones de USA (CDC)

- ✓ OMS: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf>
- ✓ CDC: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de esta búsqueda bibliográfica se encuentran en la [Figura 3](#), donde inicialmente se encontraron 110 artículos de los cuales 42 fueron finalmente incluidos.

Figura 3. Resultados de la búsqueda de artículos.



6.1 Resistencia a carbapenémicos.

La resistencia antimicrobiana se produce de forma natural con el tiempo a través de distintos mecanismos. El uso excesivo e inadecuado de antibióticos tanto en humanos como en animales da como resultado una aceleración de este proceso natural, lo que promueve su propagación [12].

Los carbapenémicos, incluyendo imipenem, meropenem y ertapenem, son actualmente considerados los antibióticos más efectivos en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacilos Gramnegativos [9,13]. Sin embargo, el gran número de cepas aisladas resistentes a carbapenémicos, tal y como se observa en la [Tabla 1](#), es una preocupación seria para el manejo de las infecciones por *K. pneumoniae*, ya que las alternativas de tratamiento son limitadas [14].

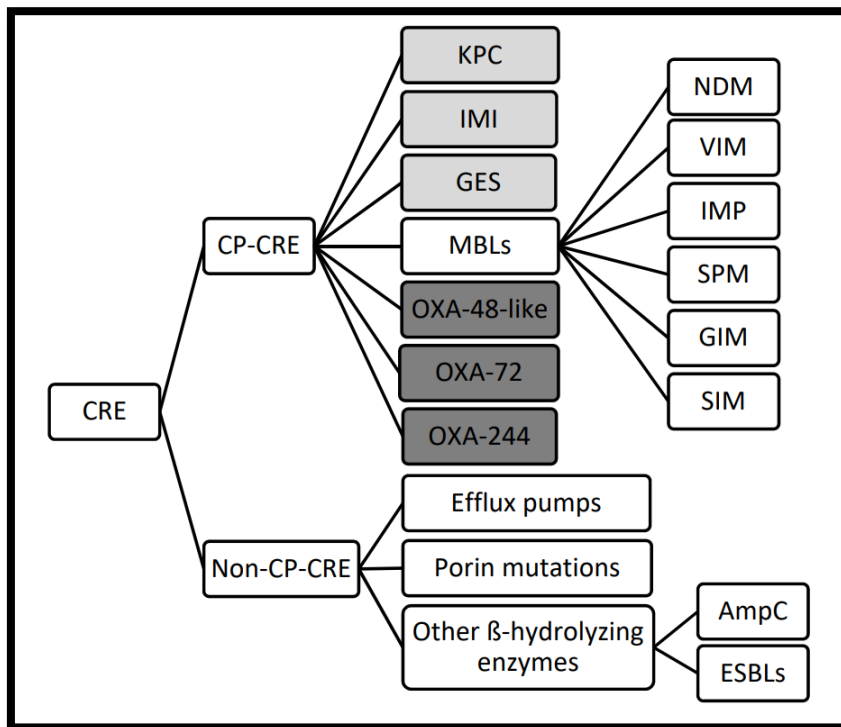
Tabla 1. Estudios sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los antibióticos carbapenémicos

ESTUDIO	LUGAR	TAMAÑO DE MUESTRA	RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	% RESISTENCIA
Hu et al., 2023 [1].	China (Wuhan)	45	Imipenem	100
Juan et al., 2020 [15].	Taiwán	134	Imipenem	5,2
			Ertapenem	24,6
Santos et al., 2020 [16].	Brasil	64	Imipenem	15,6
			Ertapenem	7,8
			Meropenem	17,2
Della Rocca et al., 2023 [14].	Italia	988	Imipenem	35,9
			Ertapenem	40,6
			Meropenem	33,6
Takei et al., 2022 [17].	Myanmar	46	Imipenem	92
			Meropenem	100
Zhu et al., 2022 [18].	China (Hangzhou)	62	Imipenem	98,4
			Meropenem	100

Generalmente, los mecanismos de resistencia de la familia *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos (CRE), de la cual pertenece *Klebsiella pneumoniae*, se dividen en dos grandes grupos: CRE productores de carbapenemasas (CP-CRE) y CRE no productores de carbapenemasas (Non-CP-CRE) (Figura 4) [19].

De todos estos mecanismos, el más importantes es la producción de carbapenemasas [20]. Esta amplia variedad de enzimas (Figura 4) pueden ser divididas en cuatro grupos según la clasificación Ambler: clase A, clase B, clase C y clase D beta-lactamasas [19,21].

Figura 4. Clasificación de los diferentes mecanismos de resistencia en CRE.



Light grey: Ambler class A, **White:** Ambler class B, **Dark grey:** Ambler class D

CRE: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; **CP:** carbapenemase producing; **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; **IMI:** Imipenem-hydrolyzing β -lactamase; **GES:** Guiana extended-spectrum β -lactamase; **MBLs:** Metallo- β -lactamase; **OXA:** oxacillinase; **NDM:** New Delhi metallo- β -lactamase; **VIM:** Verona integron-borne metallo- β -lactamase; **IMP:** Imipenem-resistant *Pseudomonas* carbapenemase; **SMP:** Sao Paulo metallo- β -lactamase; **GIM:** German imipenemase; **SIM:** Seoul imipenemase; **AmpC:** Type C ampicillinase; **ESBLs:** Extended-spectrum β -lactamase.

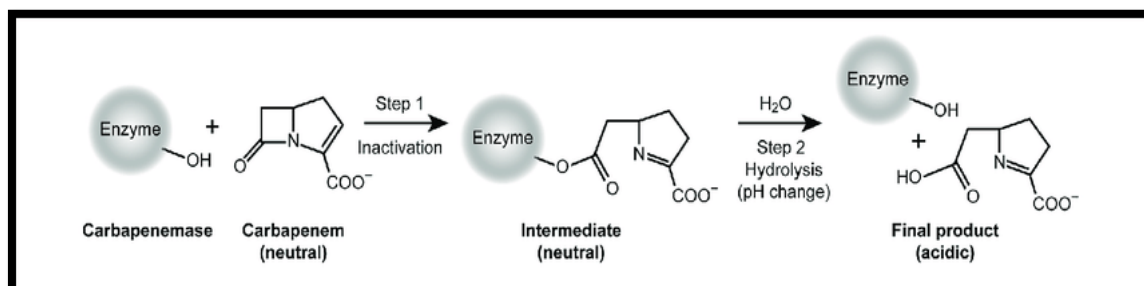
Fuente: Suay-García et al, 2019 [19]

6.1.1 Enterobacteriaceae resistente a carbapenémicos productores de carbapenemasas (CP-CRE)

Klebsiella pneumoniae carbapenemasas (KPCs) son las carbapenemasas más comunes de **clase A** que dan lugar a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (CRKP). Aunque se han detectado 54 variantes de KPC, las más prevalentes en el mundo son KPC-2 y KPC-3 [20].

Este tipo de enzima, codificada por plásmidos, produce una acilación en el antibiótico carbapenémico seguida de una hidrólisis, produciendo su inactivación (Figura 5). El ácido clavulánico puede inhibir parcialmente su acción [19].

Figura 5. Mecanismo de inactivación de antibióticos carbapenémicos producido por una carbapenemasa.



Fuente: Phaendler et al., 2020 [22]

El código genético de KPC es blaKPC, el cual puede ser transmitido por plásmidos [19] a otras cepas de *Klebsiella pneumoniae* a través de transposones [4,20], e incluso a otras bacterias del grupo ESKAPE como *Pseudomonas aeruginosa*, generando resistencia en las mismas [4].

En cuanto a las Metallo-beta-lactamasas (MBLs) (**clase B**), son enzimas que requieren Zinc en su sitio activo. Actualmente, New Delhi Metallo-Beta-Lactamasa (NDM) es la predominante en *Klebsiella pneumoniae*. Las bacterias con los genes NDM-1 fueron consideradas como superbacterias debido a su alta capacidad de transferencia horizontal, de carecer de inhibidores útiles y de tener amplias propiedades hidrolíticas que afectan a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos [4], excepto aztreonam, que pertenece a los monobactámicos [19,21].

El último grupo relevante son las OXA-48 (oxacilinasas) que pertenecen a la **Clase D**. Aunque esta carbapenemasa mediada por plásmidos tiene una actividad más débil, es capaz de hidrolizar la penicilina sin ser inhibida por inhibidores β -lactámicos, además de proporcionar un alto grado de resistencia cuando coexisten con otros mecanismos de resistencia [4,20,21].

De manera alarmante, cada vez se informan más cepas CRKP coproductoras de más de un tipo de carbapenemasa [20].

6.1.2 Enterobacteriaceae resistente a carbapenémicos no productores de carbapenemasas (Non-CP-CRE)

A parte de la producción de carbapenemasas, *Klebsiella pneumoniae* tiene otros mecanismos que ayudan a generar resistencia, como puede ser la producción de otro tipo de enzimas como las AmpC betalactamasas (**clase C**), que no son consideradas enzimas carbapenémicas tan importantes [23]. Estas enzimas no degradan los carbapenémicos, sino que forman un enlace con la molécula de carbapenem impidiendo que acceda a su objetivo [19,21].

Por otro lado, la activación de bombas de flujo, la modificación de la diana del agente antimicrobiano y la disminución de la permeabilidad a través de la pérdida de proteínas de la membrana externa con sobreexpresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) potencian la resistencia antimicrobiana [19,20,21].

6.2 Epidemiología de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemasas.

Las especies de *Klebsiella* se encuentra ampliamente distribuidas en la naturaleza, encontrándose comúnmente en el suelo, agua y otras superficies [24]. Sin embargo, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* ambientales son significativamente más susceptibles a los antibióticos que las clínicas, lo que sugiere que existe una presión selectiva en un entorno hospitalario [25].

En humanos, *K. pneumoniae* puede colonizar diferentes superficies de mucosas, como las vías respiratorias superiores y el intestino, pudiendo llegar a causar infección en personas inmunocomprometidos como por ejemplo en personas que han recibido glucocorticoides, diabéticas e incluso aquellas que han recibido trasplantes de órganos [4]. Este progreso podría llevar a cabo enfermedades graves como neumonía, bacteriemia o infecciones asociadas al tracto urinario (ITU) [25,26].

Por un lado, las especies de *Klebsiella* han sido identificadas como la causa número tres de neumonía adquirida en el hospital en los Estados Unidos, definida como una neumonía que ocurre después de 48h de la admisión al hospital. Además, son la segunda causa principal de bacteriemias causadas por bacterias Gramnegativas, solo por detrás de *Escherichia coli* [25].

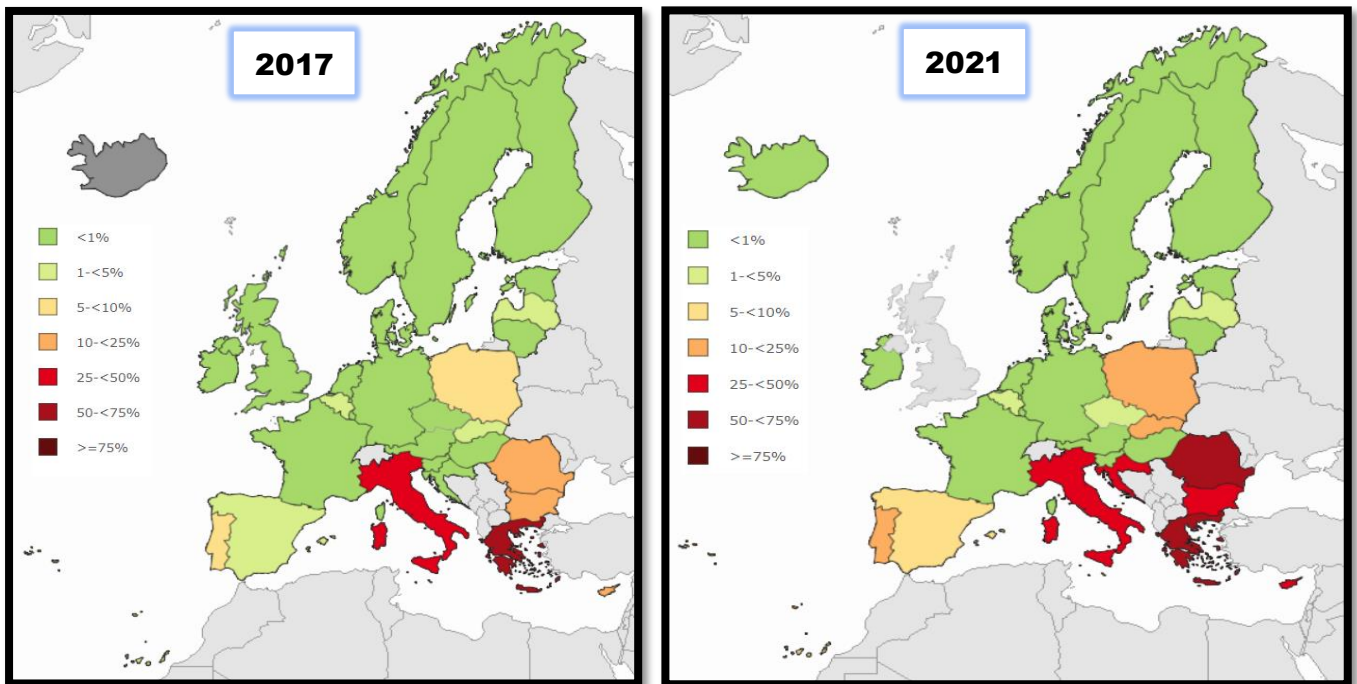
Por otro lado, el tracto urinario es el sitio más común de infección por *K. pneumoniae*. Cabe destacar que este tipo de infección pueden estar asociadas a catéteres por la facilidad de formar biofilms y adherirse a los mismos [25].

También son responsables de infecciones en el sitio quirúrgico. De hecho, en personas que han recibido un trasplante de riñón, hay estudios realizados en Europa y Asia que determinan que *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo microorganismo más común causante de ITU en este grupo de pacientes [27].

Las cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* asociadas con infecciones nosocomiales en los diferentes sitios corporales representan un patógeno oportunista endémico [27], que genera una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes, aumentando por tanto la estancia y los costes hospitalarios [16,28].

La resistencia a los carbapenémicos es una de las principales preocupaciones de salud pública ya que estos fármacos son la última línea de defensa en el tratamiento de bacterias que han desarrollado resistencia a otros medicamentos [24]. Según los datos publicados por la Unión Europea (Figura 6) se observa una tendencia ascendente de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antibióticos carbapenémicos, si comparamos los datos del año 2017 frente a los del 2021. Este aumento se ve claramente en países como Croacia, Rumanía o España, donde en este último el porcentaje de resistencia se sitúa sobre el 6%.

Figura 6. Porcentajes de *Klebsiella pneumoniae* resistente a antibióticos carbapenémicos en la Unión Europea.



Fuente: ECDC, 2022 [29].

Se han realizado diversas investigaciones para determinar la prevalencia e incidencia de colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (CRKP) en todo el mundo. Un metaanálisis reciente [24] muestra que la prevalencia de la colonización por CRKP a nivel mundial es del 0,13 al 22 % con una prevalencia combinada del 5,43 %, mientras que la incidencia de la colonización por CRKP varía del 2 % al 73 % con una incidencia combinada del 22,3 %. La revisión reveló que la colonización con *K. pneumoniae* es mayor en un entorno de atención médica, con una distribución variable en diferentes localidades, y que los genes de resistencia a los fármacos carbapenémicos también tienen una distribución inestable en diferentes áreas geográficas.

Por ello, hay que tener en cuenta que la tasa de colonización varía considerablemente entre individuos debido a su entorno y exposición a la

bacteria [4]. En este sentido, se han llevado a cabo distintas investigaciones acerca de la detección de Enterobacterias en diferentes poblaciones. Aunque los estudios realizados (Tabla 2) tienen enfoques diferentes, todos destacan la importancia de la vigilancia y el monitoreo para prevenir y controlar las infecciones causadas por bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, especialmente aquellas resistentes a los carbapenémicos.

Tabla 2. Estudios de prevalencia e incidencia de *Klebsiella pneumoniae*

Referencia	Tipo de estudio	Lugar	Tamaño de muestra	Prevalencia/Incidencia
Han et al., 2017 [31]	Estudio de prevalencia puntual	Estados Unidos	3846	Prevalencia: 24,6% CRKP
Palacios-Baena et al., 2016 [32]	Estudio de ingreso hospitalario	España	245	Incidencia: 74%
Tsereteli et al., 2018 [33]	Estudio observacional de casos y controles	Georgia	46	Prevalencia: 43,5% CRKP
Humayun et al., 2018 [34]	Estudio de vigilancia y monitoreo	Pakistán	277	Incidencia: 37%
Hu et al., 2020 [10]	Estudio observacional retrospectivo	China	30862	Prevalencia: 15,8% CRKP

Todos los estudios tuvieron lugar en diferentes hospitales. Por un lado, en EE. UU., la investigación se enfocó en la identificación de CRKP, donde se encontró que casi el 25% de los aislamientos de *K. pneumoniae* provenientes de 64 regiones geográficas diferentes presentaban resistencia a los carbapenémicos [30,31].

Por otro lado, el estudio de España se centró en la detección de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, dando como conclusión que el organismo más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (74%) y las carbapenemasas detectadas fueron OXA-48 (74%), metalo- β -lactamasa (MBL) (24%) y KPC (2%) [30,32].

En el caso de Georgia, casi la mitad (43,5%) presentó resistencia a carbapenémicos (CRKP) y la carbapenemasa predominante fue la OXA [33]; En Pakistán, un estudio detectó 103 positivos sobre un total de 277 muestras clínicas (37%), de los cuales 8 cepas (7,7%) presentaron resistencia a los múltiples fármacos [34]; Finalmente, en China se hizo un estudio observacional retrospectivo desde el 2008 al 2018, encontrándose que la prevalencia de CRKP aumentaba del 2,5 % al 15,8 % en 2018, con una media de 30862 muestras analizadas [10].

En los diferentes centros de atención médica a largo plazo en todo el mundo tales como hospitales, unidades de cuidados intensivos o residencias de ancianos, la colonización y/o infección presentan similitudes, pero no son exactamente iguales, pudiendo estar asociadas con ciertas localidades geográficas específicas [30,35].

6.3 Factores de riesgo

La susceptibilidad a la infección por *K. pneumoniae* depende de diversas variables que incluyen [4,35,36]:

- I. Variables del patógenos, como la virulencia y la resistencia a los antibióticos
- II. Factores intrínsecos del huésped, como la genética, edad y estado inmunológico.
- III. Factores extrínsecos, como el uso de antibióticos, duración de la estancia en la UCI, el uso de procedimientos invasivos, entre otros.

Se ha demostrado que varios factores de virulencia contribuyen a la capacidad infecciosa de *K. pneumoniae*. Entre estos factores se encuentran la cápsula, el lipopolisacárido, la adhesina y los sideróforos [4]. Por ejemplo, la presencia del

gen *iutA*, que codifica la formación del receptor sideróforo aerobactina, está implicado en la virulencia de la bacteria e interfiere con el sistema inmunológico del huésped, asociándose significativamente con una mayor mortalidad [36].

6.4 Prevención

Comprender que la colonización es un paso crítico en el desarrollo de una infección nos da una razón importante para identificar a los pacientes que están colonizados por la bacteria [25]. La rápida y global propagación de CRKP se ha convertido en una preocupación importante en las instalaciones de atención médica. Las infecciones con estas cepas son difíciles de erradicar y tienen opciones de tratamiento limitadas. Por lo tanto, determinar la posibilidad de una infección por CRKP en una etapa temprana a través de los factores de riesgo y tomar medidas preventivas razonables podría ser útil para reducir la tasa de incidencia, la carga de la enfermedad y así mejorar los resultados del tratamiento [37].

Es importante por ello fortalecer la capacidad microbiológica, la vigilancia epidemiológica y el registro de nuevos casos de CRE en centros para poder monitorear la situación epidemiológica. De esta manera, si fuera necesario, se pueden ajustar de manera oportuna las estrategias de prevención implementadas para combatir CRE [38].

En este sentido, existen varios documentos para prevenir y controlar infecciones producidas por enterobacterias en entornos de atención a la salud. Entre ellos nos encontramos las guías (Tabla 3) emitidas por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la publicada por la Organización Mundial de la Salud (WHO) [39].

Tabla 3. Medidas de control de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos.

Medidas	<u>CDC (2015) [40]</u>	<u>ECDC (2017) [38]</u>	<u>WHO (2017) [41]</u>
Higiene de manos	+	+	+
Gestión de antimicrobianos	+	+	-
Educación del personal de atención médica	+	-	-
Minimizar el uso de dispositivos invasivos	+	-	-
Precauciones de contacto	+	+	+
Aislamiento o agrupamiento del paciente	+	+	+
Agrupamiento de enfermeras	+	+	-
Vigilancia activa de pacientes	+	+	+
Cribado de contactos	+	+	-
Limpieza ambiental	+	-	+

Nota: “-“ no significa su ausencia en la guía, sino que no se ha destacado como medida independiente.

Fuente: Wu et al., 2019 [39].

Entre las medidas de control destacamos:

- Higiene de manos. Un estudio demostró que el 17% del personal de la UCI portaba *Klebsiella spp.* en sus manos [42] y que estas cepas probablemente estaban relacionadas con pacientes colonizados o infectados residentes en la unidad [38,40,41].
- Gestión de antimicrobianos. Identificar la exposición a los antibióticos como un factor de riesgo para la infección por CRKP podría ayudar a optimizar su manejo [43]. La implementación de protocolos de uso de antibióticos ha demostrado ser fundamental para lograr los objetivos de su uso apropiado y limitar el uso innecesario, logrando así mejorar los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos.

Cabe destacar que existen muchos artículos que demuestran que la exposición previa a medicamentos antimicrobianos es un fuerte factor de riesgo para la colonización e infección debido a la resistencia que pueden llegar a generar las bacterias [38,40,42]. Además, la detección del fenotipo o genotipo de la carbapenemasa es un gran valor para predecir la susceptibilidad de la bacteria a los carbapenémicos, permitiendo mejorar los resultados clínicos [44].

- Precauciones de contacto. El principal objetivo es reducir el riesgo de transmisión de microorganismos entre pacientes y el personal sanitario. Una vez que se detecta una infección o portación de bacterias multirresistentes en pacientes hospitalizados, existen opciones para evitar su propagación, como por ejemplo el traslado a habitaciones separadas (aislamiento o agrupamiento de pacientes) en salas generales con personal de enfermería (agrupamiento de enfermeras) designado exclusivamente responsable de la cohorte [38,40,41,42].

7. CONCLUSIONES

1. *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno que en los últimos años ha adquirido una gran relevancia debido a su capacidad de adquirir resistencia a los carbapenémicos, grupo de antibióticos efectivo para tratar infecciones graves.
2. Esta resistencia ocurre por distintos mecanismos, donde predomina la producción de carbapenemasas que hidrolizan el antibiótico carbapenémico, destacando *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPCs), Metallo-beta-lactamasa (MBLs) y oxacilinasas OXA-48. Además, la presencia de genes de resistencia transmitidos por plásmidos facilita la propagación de resistencia.
3. A nivel mundial se está generando un aumento de la resistencia a los carbapenémicos, estando España entre los países con mayor prevalencia de cepas resistentes dentro de la Unión Europea.
4. La infección por *Klebsiella pneumoniae* puede producir neumonía, bacteriemia o infecciones asociadas al tracto urinario. Las personas inmunodeficientes son más susceptibles de adquirir esta bacteria, aunque cualquiera puede sufrir infección.
5. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos es un factor importante en la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados, produciendo un aumento de la estancia hospitalaria y de los costes derivados de su tratamiento.
6. La educación del personal sanitario, la higiene de manos y ambiental, las precauciones de contacto, la vigilancia activa de pacientes, junto con la gestión adecuada de antimicrobianos son fundamentales para la prevención de estas bacterias multirresistentes a nivel hospitalario.

7. La investigación es fundamental en el control de esta bacteria resistente, para desarrollar nuevos tratamientos, optimizar la eficacia de los fármacos existentes, desarrollar terapias alternativas, y mejorar las estrategias de prevención y control.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Hu, F., Lin, M. L., Mou, J. L., Feng, J. H., Huang, K., Lao, Y. J., Cheng, J., & Lin, J. (2023). Molecular and Clinical Characteristics of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates at a Tertiary Hospital in Wuhan, China. *Infection and drug resistance*, 16, 65–76. <https://doi.org/10.2147/IDR.S397975>
2. Chen, J., Yang, Y., Yao, H., Bu, S., Li, L., Wang, F., Chen, F., & Yao, H. (2022). Prediction of Prognosis in Adult Patients With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 818308. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.818308>
3. Wang, B., Pan, F., Wang, C., Zhao, W., Sun, Y., Zhang, T., Shi, Y., & Zhang, H. (2020). Molecular epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a paediatric hospital in China. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 93, 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.009>
4. Chang, D., Sharma, L., Dela Cruz, C. S., & Zhang, D. (2021). Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Frontiers in microbiology*, 12, 750662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
5. Arato, V., Raso, M. M., Gasperini, G., Berlanda Scorza, F., & Micoli, F. (2021). Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4042. <https://doi.org/10.3390/ijms22084042>

6. Wyres, K. L., & Holt, K. E. (2018). *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Current opinion in microbiology*, 45, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.04.004>
7. Sánchez-López, J., & Cantón, R. (2019). Current status of ESKAPE microorganisms in Spain: Epidemiology and resistance phenotypes. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 32 Suppl 2(Suppl 2), 27–31
8. Red de Laboratorios para la Vigilancia de los Microorganismos Resistentes (RedLabRA). Detección fenotípica de enterobacterias productoras de carbapenemasas y pruebas de hidrólisis antibiótica (carbapenémico) e inmunocromatográficas. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/DiagnosticoMicrobiol%C3%B3gicoyProgramasVigilancia/Documents/RedLabRa-I-003-01.%20Protocolo_fenotipo_carba.pdf
9. Kumar, S., Anwer, R., & Azzi, A. (2023). Molecular typing methods & resistance mechanisms of MDR *Klebsiella pneumoniae*. *AIMS microbiology*, 9(1), 112–130. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2023008> sdi
10. Hu, Y., Liu, C., Shen, Z., Zhou, H., Cao, J., Chen, S., Lv, H., Zhou, M., Wang, Q., Sun, L., Sun, Q., Hu, F., Wang, Y., & Zhang, R. (2020). Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008-2018. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 1771–1779. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1799721>
11. Dai, G., Xu, Y., Kong, H., Xie, W., & Wang, H. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and associated clinical outcomes. *American journal of translational research*, 13(6), 7276–7281.

12. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 10(10), 1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
13. Su, C., Wu, T., Meng, B., Yue, C., Sun, Y., He, L., Bian, T., Liu, Y., Huang, Y., Lan, Y., & Li, J. (2021). High Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* Infections in Anhui Province: Clinical Characteristic and Antimicrobial Resistance. *Infection and drug resistance*, 14, 5069–5078. <https://doi.org/10.2147/IDR.S336451>
14. Della Rocca, M. T., Foglia, F., Crudele, V., Greco, G., De Filippis, A., Franci, G., Finamore, E., & Galdiero, M. (2022). Antimicrobial resistance changing trends of *Klebsiella pneumoniae* isolated over the last 5 years. *The new microbiologica*, 45(4), 338–343.
15. Juan, C. H., Fang, S. Y., Chou, C. H., Tsai, T. Y., & Lin, Y. T. (2020). Clinical characteristics of patients with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan and prevalence of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains: a retrospective study. *Antimicrobial resistance and infection control*, 9(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0660-x>
16. Santos, A. L. S. D., Rodrigues, Y. C., Melo, M. V. H., Silva Dos Santos, P. A., Oliveira, T. N. D. C., Sardinha, D. M., Lima, L. N. G. C., Brasiliense, D. M., & Lima, K. V. B. (2020). First Insights into Clinical and Resistance Features of Infections by *Klebsiella pneumoniae* among Oncological Patients from a Referral Center in Amazon Region, Brazil. *Infectious disease reports*, 12(3), 110–120. <https://doi.org/10.3390/idr12030021>
17. Takei, S., Lu, Y. J., Tohya, M., Watanabe, S., Misawa, S., Tabe, Y., Miida, T., Mya, S., Tin, H. H., Tada, T., & Kirikae, T. (2022). Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates Producing NDM-Type Metallo- β -Lactamase in Myanmar. *Microbiology spectrum*, 10(4), e0067322. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00673-22>

18. Zhu, J., Chen, Y., & Yang, X. (2022). Antibiotic Resistance, Molecular Characteristics and Risk Factors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Clinical Isolates. *Infection and drug resistance*, 15, 6671–6680. <https://doi.org/10.2147/IDR.S383010>
19. Suay-García, B., & Pérez-Gracia, M. T. (2019). Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(3), 122. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>
20. Lan, P., Jiang, Y., Zhou, J., & Yu, Y. (2021). A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of global antimicrobial resistance*, 25, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.020>
21. Karampatakis, T., Tsergouli, K., & Behzadi, P. (2023). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(2), 234. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020234>
22. Pfaendler, Hans & Schmidt, Hans-Ulrich & Freidank, Heike. (2020). The Novel CarbaLux Test for Carbapenemases and Carbapenem Deactivating AmpC Beta-Lactamases. *Frontiers in Microbiology*. 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.588887>
23. Pitout, J. D., Nordmann, P., & Poirel, L. (2015). Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(10), 5873–5884. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>
24. Tesfa, T., Mitiku, H., Edae, M., & Assefa, N. (2022). Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 11(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02110-3>

25. Martin, R. M., & Bachman, M. A. (2018). Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
26. Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., & Wang, H. (2020). The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6278. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>
27. Krawczyk, B., Wysocka, M., Michalik, M., & Gołębiewska, J. (2022). Urinary Tract Infections Caused by *K. pneumoniae* in Kidney Transplant Recipients - Epidemiology, Virulence and Antibiotic Resistance. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 861374. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.861374>
28. Hleba, L., Hlebová, M., Kováčik, A., Čuboň, J., & Medo, J. (2021). Carbapenemase Producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC): What Is the Best MALDI-TOF MS Detection Method. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1549. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121549>
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
30. Chen, H. Y., Jean, S. S., Lee, Y. L., Lu, M. C., Ko, W. C., Liu, P. Y., & Hsueh, P. R. (2021). Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Long-Term Care Facilities: A Global and Narrative Review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 601968. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.601968>
31. Han, J. H., Goldstein, E. J., Wise, J., Bilker, W. B., Tolomeo, P., & Lautenbach, E. (2017). Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Network of Long-Term Acute Care Hospitals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(7), 839–844. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw856>

32. Palacios-Baena, Z. R., Oteo, J., Conejo, C., Larrosa, M. N., Bou, G., Fernández-Martínez, M., González-López, J. J., Pintado, V., Martínez-Martínez, L., Merino, M., Pomar, V., Mora-Rillo, M., Rivera, M. A., Oliver, A., Ruiz-Carrascoso, G., Ruiz-Garbajosa, P., Zamorano, L., Bautista, V., Ortega, A., Morales, I., ... GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI Group for CPE (2016). Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *The Journal of infection*, 72(2), 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.10.008>
33. Tsereteli, M., Sidamonidze, K., Tsereteli, D., Malania, L., & Vashakidze, E. (2018). EPIDEMIOLOGY OF CARBAPENEM-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN INTENSIVE CARE UNITS OF MULTIPROFILE HOSPITALS IN TBILISI, GEORGIA. *Georgian medical news*, (280-281), 164–168.
34. Humayun, A., Siddiqui, F. M., Akram, N., Saleem, S., Ali, A., Iqbal, T., Kumar, A., Kamran, R., & Bokhari, H. (2018). Incidence of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospital setting in Pakistan. *International microbiology: the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 21(1-2), 73–78. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0006-1> .
35. Effah, C. Y., Sun, T., Liu, S., & Wu, Y. (2020). *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
36. Vidal-Cortés, P., Martín-Loeches, I., Rodríguez, A., Bou, G., Cantón, R., Díaz, E., De la Fuente, C., Torre-Cisneros, J., Nuvials, F. X., Salavert, M., Aguilar, G., Nieto, M., Ramírez, P., Borges, M., Soriano, C., Ferrer, R., Maseda, E., & Zaragoza, R. (2022). Current Positioning against Severe Infections Due to *Klebsiella pneumoniae* in Hospitalized Adults. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(9), 1160. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091160>
37. Liu, P., Li, X., Luo, M., Xu, X., Su, K., Chen, S., Qing, Y., Li, Y., & Qiu, J. (2018). Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

- Infection: A Meta-Analysis. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 24(2), 190–198. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0061>
38. Magiorakos, A. P., Burns, K., Rodríguez Baño, J., Borg, M., Daikos, G., Dumpis, U., Lucet, J. C., Moro, M. L., Tacconelli, E., Simonsen, G. S., Szilágyi, E., Voss, A., & Weber, J. T. (2017). Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance and infection control*, 6, 113. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0259-z>
39. Wu, W., Feng, Y., Tang, G., Qiao, F., McNally, A., & Zong, Z. (2019). NDM Metallo- β -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clinical microbiology reviews*, 32(2), e00115-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-18>
40. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). 2015. Facility guidance for control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) November 2015 update. CDC, Atlanta, GA.
41. World Health Organization. 2017. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
42. Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Dancer, S. J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D. S., Cookson, B., & European Society of Clinical Microbiology (2014). ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20 Suppl 1, 1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>

43. Zhu, L., Liang, L., Hui, J., Lu, J., Yang, R., He, Q., Tian, N., Bai, T., & Li, X. (2023). Relationship between antibiotic exposure and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection within four types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*, S2213-7165(23)00033-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.02.020>
44. Zeng, M., Xia, J., Zong, Z., Shi, Y., Ni, Y., Hu, F., Chen, Y., Zhuo, C., Hu, B., Lv, X., Li, J., Liu, Z., Zhang, J., Yang, W., Yang, F., Yang, Q., Zhou, H., Li, X., Wang, J., Li, Y., ... Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association (2023). Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, S1684-1182(23)00036-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2023.01.017>