

Resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae*, Ecuador



Herrera Dutan, Edgar Vinicio; Andrade Campoverde, Diego; Reinoso Rojas, Yessenia Valeria

 **Edgar Vinicio Herrera Dutan**
edgar.herrera@ucuenca.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Diego Andrade Campoverde**
dandrade@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Yessenia Valeria Reinoso Rojas**
yessenia.reinoso2312@hotmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 4, núm. 12, 2021
editor@revistavive.org

Recepción: 14 Mayo 2021
Aprobación: 08 Junio 2021
Publicación: 04 Septiembre 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5413246014/>

Resumen: *Klebsiella pneumoniae* representa un gran desafío para los médicos y laboratoristas debido a su crecimiento acelerado, prevalencia en los entornos intrahospitalarios y la resistencia a los antibióticos. Este artículo, proporciona información sobre la vida evolutiva del microorganismo durante los últimos veinte años, así como puntos clave clínicos que se deben considerar para mejorar el manejo farmacológico del paciente, mediante la combinación de antibacterianos, conociendo los principales genes de resistencias y el mecanismo de virulencia. **Objetivo.** El objetivo de la presente investigación fue analizar la evolución de la resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* a partir de la prevalencia de los principales mecanismos de resistencia que este patógeno presenta en Ecuador, durante el periodo 2000-2020. **Materiales y métodos.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica de estudios observacionales, de resistencia antimicrobiana de cohorte retrospectivo. Con base a la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). **Resultados.** La evolución de *Klebsiella pneumoniae* durante los últimos veinte años destaca un incremento exponencial de los genes de resistencia KPC-2, NDM y OXA-48 distribuidos principalmente en las ciudades de Quito, Guayaquil, Cuenca y Esmeralda. El gen KPC-2 se encuentra presente en todas las ciudades que reportan resistencia antimicrobiana para *K. pneumoniae*, por lo tanto, es el gen de mayor prevalencia en el país causante de la falta de eficacia del tratamiento farmacológico. **Conclusión.** Se observa una rápida diseminación de los genes de virulencia y evolución en los mecanismos de resistencia reportados durante los veinte años de revisiones bibliográficas. Afectando geográficamente a las ciudades más importantes y de mayor tránsito poblacional. Además, hay una relación de los genes de mayor prevalencia (KPC-2) presentes mayoritariamente a nivel intrahospitalario. Estos hallazgos resaltan la importancia y duración de los programas de vigilancia epidemiológica y de resistencia antimicrobiana del Sistema de Salud.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, Resistencia a Antibióticos, farmacorresistencia bacteriana.

Abstract: *Klebsiella pneumoniae* represent a great challenge for doctors and laboratory workers due to their accelerated growth and prevalence in hospital settings and resistance to antibiotics. In this perspective article, it provides information on the evolutionary life of the microorganism during the last twenty years, as well as clinical key points that should be considered to improve the pharmacological management of the patient, through the combination of antibiotics, knowing the

main resistance genes and the mechanism as such. Given the importance of this information, a manuscript is made, which will be detailed below. **Objective.** The objective of this research was to analyze the evolution of antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* from the prevalence of the main resistance mechanisms that this pathogen presents in Ecuador, during the period 2000-2020. **Materials and methods.** A systematic review of the scientific literature of observational studies of antimicrobial resistance from a prospective cohort was carried out. Based on the PRISMA methodology. **Results.** the evolution of *Klebsiella pneumoniae* during the last twenty years highlights an exponential increase in the resistance genes KPC-2, NDM and OXA-48 distributed mainly in the cities of Quito, Guayaquil, Cuenca and Esmeralda. The KPC-2 gene is present in all cities that report antimicrobial resistance for *K. pneumoniae*, therefore, it is the most prevalent gene in the country, causing greater failure of drug treatment. **Conclusion.** A rapid dissemination of virulence genes and evolution in the resistance mechanisms reported during the twenty years of bibliographic reviews is observed. Geographically affecting the most important cities with the greatest population transit. In addition, there is a relationship of the KPC-2 genes with the highest prevalence, mainly present at the hospital level. These findings highlight the importance and duration of the epidemiological surveillance and antimicrobial resistance programs of the Health System.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, Resistance to Antibiotics, Bacterial drug resistance.

Resumo: *Klebsiella pneumoniae* representa um grande desafio para clínicos e laboratórios devido a seu crescimento acelerado, prevalência em ambientes hospitalares e resistência a antibióticos. Este artigo fornece informações sobre a vida evolutiva do microorganismo durante os últimos vinte anos, bem como pontos clínicos fundamentais a serem considerados para melhorar o manejo farmacológico do paciente, através da combinação de antibacterianos, conhecendo os principais genes de resistência e o mecanismo da virulência. **Objetivo.** O objetivo desta pesquisa foi analisar a evolução da resistência antimicrobiana em *Klebsiella pneumoniae* com base na prevalência dos principais mecanismos de resistência que este patógeno apresenta no Equador durante o período 2000-2020. **Materiais e métodos.** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica de estudos observacionais de resistência antimicrobiana em uma coorte retrospectiva. Com base na metodologia PRISMA (Preferred Report Items for Systematic Reviews e Meta-Analyses). **Resultados.** A evolução da pneumonia por *Klebsiella* durante os últimos vinte anos destaca um aumento exponencial dos genes de resistência KPC-2, NDM e OXA-48 distribuídos principalmente nas cidades de Quito, Guayaquil, Cuenca e Esmeralda. O gene KPC-2 está presente em todas as cidades relatando resistência antimicrobiana para a pneumonia *K.*, tornando-o o gene mais prevalente no país, causando a falta de eficácia do tratamento medicamentoso. **Conclusão.** Observa-se uma rápida disseminação dos genes de virulência e evolução nos mecanismos de resistência relatados durante os vinte anos de revisões de literatura. Geograficamente, as cidades mais importantes com o maior tráfego populacional são afetadas. Além disso, há uma relação dos genes mais prevalentes

(KPC-2) presentes principalmente a nivel intra-hospitalar. Estas descubiertas destacan a importância e a duração da vigilância epidemiológica e dos programas de resistência antimicrobiana no sistema de saúde.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, resistência aos antibióticos, resistência às drogas bacterianas.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana (RAM) es la capacidad de los microorganismos a resistir a la acción farmacológica de los antibióticos, misma que representa una grave amenaza para la Salud Pública nacional e internacional. En este contexto, numerosos estudios han evidenciado una relación directa entre el uso indiscriminado de antibióticos y las RAM, reportando un elevado índice de mortalidad como consecuencia de la evolución y generación de nuevos mecanismos de resistencia farmacológica (1-3). El Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ubicado en los Estados Unidos informa que el costo humano y económico de la RAM es muy elevado. Se estima que cerca de 2 millones de infecciones se producen por microorganismos multirresistentes a los antibióticos y cerca de 23.000 muertes al año. Estudios sugieren que el impacto a la economía y gastos públicos con relación a la resistencia de los antimicrobianos en países de bajo y mediano desarrollo podrían ser mucho mayores. Un informe revelado por el Ministro de Reino Unido ha proyectado que sin la ayuda de la comunidad internacional a los países de bajo desarrollo, se producirán alrededor de 10 millones de muertes por infecciones RAM para el año 2050, superando la mortalidad por cáncer y otras patologías, además de afectar significativamente la economía mundial (4,5).

América Latina refleja que, los microorganismos multidrogosresistentes y extremo drogoresistentes son la principal causa de las infecciones y muertes relacionadas a la atención hospitalaria. Por otro lado, los datos procedentes de la red de vigilancia RAM (RELAVRA) revelan un creciente desarrollo de la resistencia de bacterias intrahospitalarios, como *Klebsiella pneumoniae* (KPC), cuyo porcentaje de resistencia a los fármacos carbapenémicos está aumentando en Latinoamérica y el mundo desde principios del 2014, llegando a cifras del 21 % de resistencia en algunos casos (6,7).

En este sentido Brasil fue uno de los primeros países en reportar casos de resistencia antimicrobiana para *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC), en el año 2003. Posteriormente en el año 2005, Colombia y Argentina reportaron otros casos de RAM para *K. pneumoniae*. Hasta el año 2019 todos los países latinoamericanos ha reportado casos de RAM, con diferentes mecanismos de resistencias (8).

Ecuador en el año 2010 dio conocer uno de los primeros casos de resistencia antimicrobiana para *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC-2, esta enzima inhibe la acción de los fármacos de tipo carbapenémicos. Hasta la fecha se han reportado innumerables investigaciones de RAM, para los cuales los microorganismos han desarrollado múltiples mecanismos

de resistencia, y entre los más preocupantes destacan: BLEE, KPC y, más recientemente, NDM y mcr-1 (9,8).

Alrededor de todo mundo existen diversos estudios sobre la RAM, sin embargo, en Ecuador donde las condiciones clínicas, ambientales y tecnológicas son diferentes. Las investigaciones se limitan a las elaborados por Iñiguez, et al. (10), donde identificaron por primera vez una cepa aislada de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo 2, las realizadas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) y el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) (Tamayo et al., 2016) en donde se revelan más casos de resistencia de microorganismo en los hospitales (11).

Por lo tanto, esta revisión tuvo como propósito generar información actualizada, sobre los principales mecanismos de resistencia en Ecuador. Además, la vigilancia de la RAM permite generar información relevante sobre los cambios de patrones de resistencia a los antimicrobianos. Con la consecuente generación de estrategias de prevención, control y orientación en la toma de decisiones en políticas públicas (10,11).

El objetivo de la presente investigación fue analizar la evolución de la resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* a partir de la prevalencia de los principales mecanismos de resistencia que este patógeno presenta en Ecuador, durante el periodo 2000- 2020

P	I	C	O
Población ecuatoriana	Resistencia antimicrobiana	Prevalencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mecanismos de resistencia

Tabla 1
Esquema de la pregunta pico

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica de estudios observacionales, de resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae*. Con base a la metodología PRISMA (Preferred Reportin Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (12). Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales y meta análisis en las bases de datos Medline (Pubmed), SciELO, Web of Science y Lilacs mediante los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y MesH (Medical Subject Headings): *Klebsiella pneumoniae*/*Klebsiella pneumoniae*; resistencia a Antibióticos; /resistance to Antibiotics; farmacorresistencia bacteriana /bacterial drugresistanc, identificados tras la formulación de la pregunta PICO, y con la ayuda de los operadores booleanos OR/O y AND/Y.

Se consideraron artículos en inglés y español, con combinaciones de términos. Abarcando artículos publicados desde enero de 2000 hasta diciembre de 2020, en idioma inglés o español. Fueron elegidos aquellos artículos primarios. La evaluación de la calidad de los artículos seleccionados, el análisis de la variabilidad, validez y fiabilidad de los artículos seleccionados fueron valorados por la metodología PRISMA en base a los de criterios de selección de búsqueda de bibliografía y selección de estudios, y a nivel de evidencia que estos presentaban.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran las siguientes características: estudios experimentales, estudios observacionales analíticos y descriptivos, estudios de casos y controles, y reporte de casos. Además, se incluyeron aquellos que se tenga libre acceso al documento completo en formato digital, en el periodo comprendido de los últimos veinte años y en idioma de publicación inglés, español.

El criterio de exclusión consistió, en el análisis del título de los artículos y la revisión del resumen, de los cuales se excluyeron aquellos artículos que presentaron: especies de bacterias diferentes a *K. pneumoniae*, estudios realizados en otras especies que no sean humanos, estudios experimentales realizados en pequeñas poblaciones de humanos, entrevistas, cartas, reseñas y estudios no relacionados con prevalencia y resistencia de *Klebsiella pneumoniae*. Para evaluar resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* a partir de la prevalencia de los principales mecanismos de resistencia, se realizó una búsqueda de información empleando combinaciones de términos y operadores booleanos en la búsqueda general de la base de datos; PubMed donde se obtuvo 27 artículos, Scopus 8 artículos y Scielo 10 artículos, dando un total de 45 artículos.

Siguiendo la metodología prisma de los 45 artículos se revisaron los duplicados, seleccionando 35 artículos, se eliminaron artículos de revisión sistemática, obteniendo 27 para el análisis. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se asignaron 22 artículos para revisión detallada del texto completo, seleccionando 16 artículos para la extracción y análisis de datos. Ver Figura 1

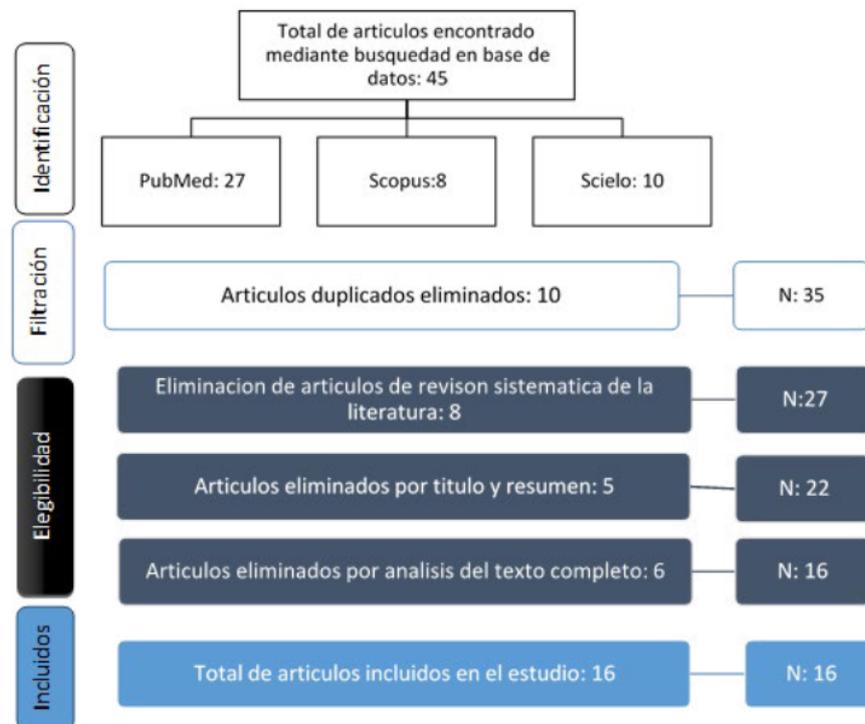


Figura 1

Diagrama de flujo de la revisión sistemática de la literatura según PRISMA

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Referencia	Reporte de resistencia	Tipo de estudio	Ciudad /provincia	Muestra biología	Gen	Patología	Hallazgo principal
(10)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en Ecuador	Reporte de un caso	Azogues	Cultivo de secreción purulenta	KPC-2	Cirugía por glioblastoma	Se presenta el primer reporte de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC tipo 2 en Ecuador
(13)	First case of New Delhi metallo- β -lactamase in <i>Klebsiella pneumoniae</i> from Ecuador. Anupdatefor South America	Reporte de un caso	Esmeraldas	Sangre	NDM-1 en un plásmido IncA/C	HIV	Este informe proporciona la primera evidencia de la circulación de NDM-1 albergada por un plásmido del grupo IncA/C aislado de un <i>K. pneumoniae</i> ST147
(14)	Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolated in Ecuadorian hospitals	Estudio de prevalencia	Hospital Vozandes, Quito, Ecuador	Muestras de orina y sangre	blaKpc, blaKpc-2, blaVIM, blaIMP	Neumonía ITU	Este estudio determina la prevalencia de β -lactamasas y los genes de resistencia de mayor frecuencia
(15)	Infecciones Urinarias en pacientes geriátricos por presencia de <i>Klebsiella</i> spp productoras de betalactamasas de espectro extendido	Estudio de prevalencia	Laboratorio Clínico "Solidario", Machala, Ecuador.	Muestras de orina	β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)	ITU	En este informe el agente causal de las infecciones bacterianas destaca <i>Klebsiella</i> spp.

Tabla 2

Resumen de casos reportado y estudios realizados en Ecuador en función a los mecanismos y genes de resistencia en *Klebsiella pneumoniae*

Cuatro de los estudios se realizaron la ciudad de Quito reportando los genes de resistencia blaKpc, blaKpc-2, blaVIM, blaIMP y blaOXA-48 el más reciente. Guayaquil por su parte reporta el gen de resistencia blaKpc ST 258, en la ciudad de Azogues reporta blaKpc-2, contrario a esto Esmeralda reporta el gen de resistencia NDM-1 siendo la primera evidencia de tipo New Delhi metalobetalactamasa que albergada por un plásmido del grupo IncA/C aislado de un *K. pneumoniae* ST147. Ver Tabla 2

A continuación se detalla una línea de tiempo desde el 2010 como primer caso reportado en la ciudad de Quito de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC tipo 2, tres años más tarde, 2013, Perú reporta el primer caso de *K. pneumoniae* tipo (KPC) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, para el mismo año en la ciudad de Quito se realiza una tipificación molecular de un gran brote nosocomial de bacterias productoras de KPC, con estos antecedentes se decide la Creación del sistema de Vigilancia RAM de Ecuador. En el año 2016, Ecuador reporta el primer caso de metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi en *Klebsiella pneumoniae*, y como último dato para el año 2020 reporta *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa OXA-48 Secuencia Tipo-307 en la ciudad de Quito. Ver Figura 2

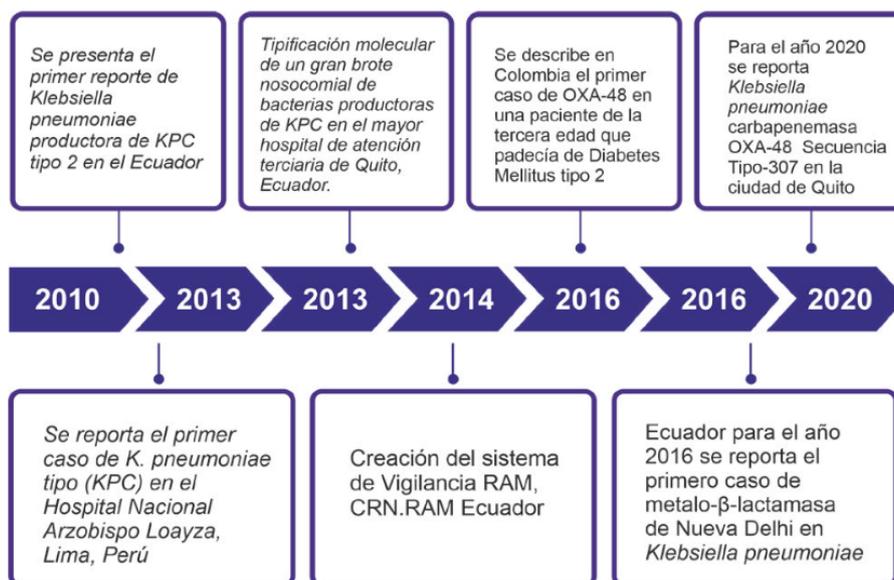


Gráfico 1

Línea de tiempo de evolución de resistencia antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae*

La Distribución geográfica de genes de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* se establece principalmente en las provincias de Pichincha, Guayas y Azuay, sin embargo, en la provincia de Esmeraldas se reporta *Klebsiella pneumoniae* de Nueva Delhi, considerado un gen de gran relevancia por la facilidad de crear mecanismos de resistencia antimicrobiana. Ver Figura 3.

Distribución geográfica de genes de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*
Casos reportados:

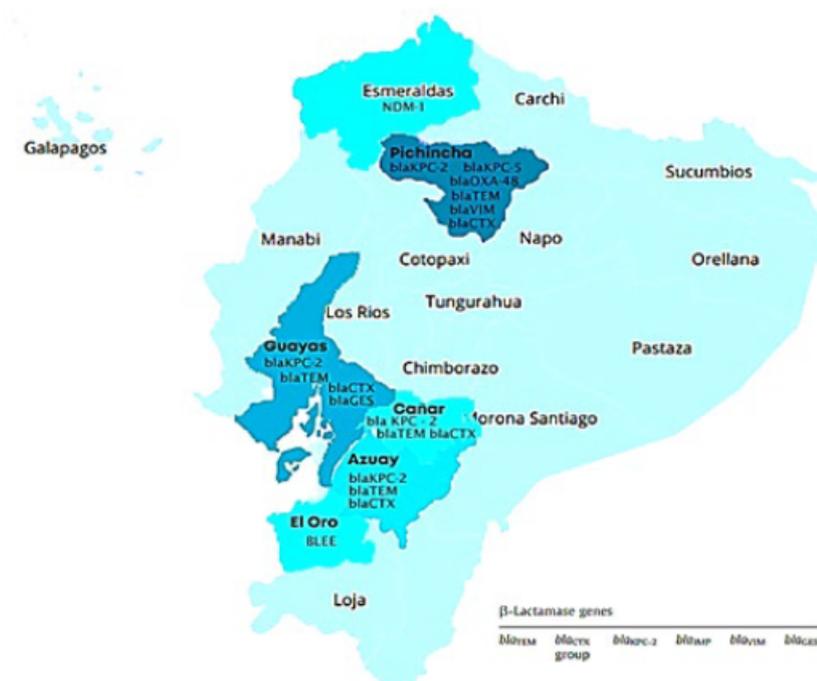


Gráfico 3

Distribución de los principales genes de resistencia en las provincias de Ecuador

Discusión

La resistencia antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae*, es una de las grandes preocupaciones de la red de Salud Pública, tanto de los países desarrollados y en vías de desarrollo, por lo tanto, es necesario una correcta información sobre el uso de antibióticos ya que esto optimizará el uso racional de los mismos, controlando las bacterias multirresistentes, y ayudando prevenir nuevas resistencias (20-22).

En sí, las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* no muestra un afinidad específica por un órgano o tejido, ya que era considerado como una bacteria saprofítica en el hombre colonizando la piel, nasofaringe y tracto gastrointestinal, sin embargo, a partir de los años 70, la epidemiología y amplio espectro de este microorganismo, cambió drásticamente cuando *Klebsiella pneumoniae* se estableció mayoritariamente en los ambientes intrahospitalarios, convirtiéndose en una de las principales causas de infecciones nosocomiales, aumentando la tasa de mortalidad y disminuyendo las opciones terapéuticas para su tratamiento (23,21,22).

Klebsiella pneumoniae era muy poco común para el año 2000 en Ecuador, sin embargo, en el años 2010, un trabajo realizado por Iñiguez et al., reportaron por primera vez una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) tipo 2(10), tratándose de un paciente de 24 años de edad de sexo masculino, sin antecedentes de viaje al exterior, que fue sometido a cirugía en la ciudad de Azogues, Hospital Homero Castanier. La identificación se realizó mediante PCR determinando la carbapenemasas tipo 2 y su mecanismo de resistencia. Tras este reporte se empezó a identificar más casos de resistencia en las principales ciudades del país.

Por su parte, para el año 2005, Colombia reporta su primer caso *Klebsiella pneumoniae* tipo (KPC)(24). Velásquez, et al, en el año 2013, reportaron el primer caso de *K. pneumoniae* tipo (KPC) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú, en una paciente diagnosticado con lupus eritematoso sistémico acompañado de insuficiencia renal (24). Cabe destacar que los tres casos, se trata de pacientes con patologías crónicas permaneciendo internado en hospitales por más de tres días, convirtiendo a *K. pneumoniae* como una bacteria de predominio intrahospitalario de grandes desafíos en el tratamiento clínico (25). Según Vera et al. 2017, aunque se trata de una misma enzima (KPC) están pueden tener diferentes mecanismos de resistencia y de espectro, dependiendo directamente de la localización molecular (20), para Pitout 2015, el predominio molecular en nuestra región es Tn4401, plásmidos de tipo IncFII, CC258(26).

A principios del año 2011 un nuevo mecanismo de resistencia para *K. pneumoniae* se empezó a reportar en Latino América, tratándose de la enzima New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1), iniciando con Guatemala y posteriormente, Colombia 2013, desde allí se han ido reportando casos de este tipo de resistencia en cada país (27). Álvarez et al., 2016, reportaron el primero caso de esta enzima metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi de *Klebsiella pneumoniae* en Ecuador tratándose de un paciente seropositivo VIH. La identificación del microorganismo se la realizó mediante secuenciación del ADN bacteriano, la caracterización del plásmido se desarrolló a través de la tipificación de replicones. Cabe destacar que este reporte representa las primeras evidencias

de genes de resistencia NDM-1 en el país y consecuente en la provincia de Esmeraldas (13).

Para el año 2016, Resurrección, reportaron el primer caso de *K. pneumoniae*, de tipo NDM en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Perú, identificando y caracterizando a través de tipificación molecular y genes de resistencia (28). Este estudio da mortalidad global alta de alrededor 55%, en contraste, el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) reporta una mortalidad del 41 al 55%, similares a los datos presentados por Resurrección et al., los estudios comparados presentan datos equiparables, ya sea por la cercanía culturales y ambientales de los dos países (28,27,29).

Contrario a esto para el año 2020 Villacís, reporta *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa OXA-48 secuencia Tipo-307 en la ciudad de Quito; se trata de un paciente de origen ucraniano con antecedentes de cáncer colorrectal, la identificación se lo realizó mediante la secuencia del multilocus según las recomendación del Instituto Pasteur. Cabe mencionar que la principal característica de carbapenemasa OXA-48 es capacidad de movilidad, y en particular este clon se lo relaciona con la presencia de elementos móviles (30,27). El genoma ST307 perteneciente *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas OXA-48 constituyes algunos genes de virulencia, lo que sugiere Villa et al., que este clon contiene viarias ventajas y una de ellas es la rápida diseminación a nivel intrahospitalarios (27,29).

Vanegas, describe en Colombia el primer caso de OXA-48 en una paciente de la tercera edad que padecía de Diabetes Mellitus tipo 2. Para ambos casos los pacientes tenían un historial médico de haber sido intervenido quirúrgicamente, esto hace sospechar que la diseminación del microorganismo prevalece a nivel hospitalario y posiblemente las áreas de quirófano son las de mayor frecuencia (31)

CONCLUSIÓN

La resistencia microbiana representa un gran problema de nivel de los sistemas de salud ya sea por aumento de la alta tasa de mortalidad o falla en el terapia farmacológica, aumentando la estancia hospitalaria, y consecuentemente generando un significativo el gasto público de los hospitales, por lo tanto, el establecer medidas de control y prevención, así como la detección precoz en el diagnostico son una estrategia clave para disminuir la propagación de este tipo de cepas resistentes. Además, se debe controlar la rápida propagación de los genes de resistencia, así como uso racional de los antibióticos en los profesionales de la salud y los hábitos de prescripción ya que en actualidad *Klebsiella pneumoniae* es considerado un problema emergente de Salud a nivel mundial con tendencia a seguir desarrollando mecanismos de resistencia a antimicrobianos.

En cuanto la evolución de la resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae*, se puede rescatar que este microorganismo ha avanzado mucho desde su primer reporte en 2010, hasta su último reporte en el año 2020, ya sea generando nuevos mecanismos de resistencia o reforzando los mismo. Además, es importante tomar en cuenta que la rápida propagación de la resistencia a antimicrobiana se le atribuye a la variabilidad de los genes de virulencia y la velocidad diseminación en los ambientes intrahospitalarios, convirtiendo a

Klebsiella pneumoniae tipo KPC-2 la de mayor prevalencia comparada con otras especies.

Finalmente, los principales reportes de esta investigación se realizaron en las grandes ciudades, Quito, Guayaquil y Cuenca, ya sea por facilidad de los equipos de diagnóstico o la ubicación de los centros de investigación, lo que genera una mayor accesibilidad comparada a las otras ciudades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Septimus EJ. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach [Internet]. Vol. 102, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [cited 2020 Dec 15]. p. 819–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126573/>
2. Chacón-Jiménez L, Rojas-Jiménez K. Resistencia a desinfectantes y su relación con la resistencia a los antibióticos (Resistance to disinfectants and their relationship with antibiotic resistance). 2020.
3. Nolte O. Antimicrobial Resistance in the 21st Century: A Multifaceted Challenge. Protein Pept Lett [Internet]. 2014 Mar 25 [cited 2020 Dec 15];21(4):330–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164264/>
4. Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. Rev Méd Urug [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 15];33(4):277–84. Available from: http://www.rmu.org.uy/revista/proximo/rmu33-4_889_camou-alarma.pdf
5. Rochford C, Sridhar D, Woods N, Saleh Z, Hartenstein L, Ahlawat H, et al. Global governance of antimicrobial resistance [Internet]. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2020 Dec 15]. p. 1976–8. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final_paper_
6. da Silva JB, Espinal M, Ramón-Pardo P. Resistencia a los antimicrobianos: Tiempo para la acción [Internet]. Vol. 44, Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health. Pan American Health Organization; 2020 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498292/>
7. Organización Panamericana de la Salud. Magnitud y tendencias de la resistencia a los antimicrobianos en Latinoamérica. RELAVRA 2014, 2015, 2016. Informe resumido - OPS/ OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/magnitud-tendenciasresistencia-antimicrobianos-latinoamericarelavra-2014-2015-2016>
8. INSPI. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública Reporte de Datos de Resistencia a los Antimicrobianos. INSPI. 2019
9. Resurrección-Delgado C, José Montenegro-Idrogo J, Chiappe-Gonzalez A, Vargas-Gonzales R, Cucho-Espinoza C, Henry Mamani-Condori D, et al. *Klebsiella pneumoniae* NUEVA DELHI METALOBETALACTAMASA EN *Klebsiella pneumoniae* NEW DELHI METALO-LACTAMASE IN A PERUVIAN NATIONAL HOSPITAL. Perú Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):261–8.
10. Iñíguez D., Zurita J., Alcocer I., Ortega D., Gómez A., Maldonado L. *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en Ecuador. 2012 [cited 2020 Dec 15]; Available from: <http://pucespace.puce.edu.ec:80/handle/23000/579>

11. Tamayo R, Satán C, Villavicencio F, Grupo Whonet Ecuador, Reyes J, Cárdenas P, et al. Secuencias tipo de *Klebsiella pneumoniae* KPC aisladas de muestras invasivas en Hospitales del Ecuador [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wpcontent/uploads/2016/08/poster-final1.pdf>
12. Urrútia G, Bonfilll X. La declaración prisma: Un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la revista Española de salud pública [Internet]. Vol. 87, Revista Española de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2013 [cited 2020 Dec 22]. p. 99–102. Available from: <http://www.prisma>
13. Romero-Alvarez D, Reyes J, Quezada V, Satán C, Cevallos N, Barrera S, et al. First case of New Delhi metallo- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Ecuador: An update for South America. *Int J Infect Dis*. 2017 Dec 1;65:119–21.
14. Zurita J, Alcocer I, Ortega-Paredes D, Barba P, Yauri F, Iñiguez D, et al. Carbapenemhydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ecuadorian hospitals. *J Glob Antimicrob Resist*. 2013;1(4):229–30.
15. Yuste Ara JR, del Pozo JL, Carmona-Torre F. Infecciones del tracto urinario. *Med*. 2018 Mar 1;12(51):2991–9.
16. Villacís JE, Reyes JA, Castelán-Sánchez HG, Dávila-Ramos S, Lazo MA, Wali A, et al. OXA-48 Carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 in Ecuador. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2021 Mar 13];8(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32204571>
17. Reyes J, Cárdenas P, Tamayo R, Villavicencio F, Aguilar A, Melano RG, et al. Characterization of bla KPC-2 -Harboring *Klebsiella pneumoniae* Isolates and Mobile Genetic Elements from Outbreaks in a Hospital in Ecuador. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Mar 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217245/>
18. Soria-Segarra C, Soria-Segarra C, Catagua-González A, Gutiérrez-Fernández J. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in intensive care units in Ecuador: Results from a multicenter study. *J Infect Public Health*. 2020 Jan 1;13(1):80–8.
19. Prado-Vivar MB, Ortiz L, Reyes J, Villacis E, Fornasini M, Baldeon ME, et al. Molecular typing of a large nosocomial outbreak of KPC-producing bacteria in the biggest tertiary-care hospital of Quito, Ecuador. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Mar 26];19:328–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116967/>
20. Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, CarrascoAnabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jun 2];34(5):476–84. Available from: www.sochinf.cl
21. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, Koraqi A, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*. 2015 Nov 12;20(45).
22. Chopra I, Schofield C, Everett M, O'Neill A, Miller K, Wilcox M, et al. Treatment of healthcare-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. Vol. 8, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2008. p. 133–9.
23. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Dec 1;32(S4):41–8.

24. Velásquez J, Hernández R, Pamo O, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R, et al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú Carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae*. First case of type KPC carbapenemase in Peru [Internet]. Vol. 26, Rev Soc Peru Med Interna. 2013 [cited 2021 Jun 5]. Available from: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/214>
25. Luo K, Tang J, Qu Y, Yang X, Zhang L, Chen Z, et al. Nosocomial infection by *Klebsiella pneumoniae* among neonates: a molecular epidemiological study. *J Hosp Infect*. 2021 Feb 1;108:174–80.
26. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance [Internet]. Vol. 59, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology; 2015 [cited 2021 Jun 5]. p. 5873–84. Available from: [/pmc/articles/PMC4576115/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2576115/)
27. Villacís JE, Reyes JA, Castelán-Sánchez HG, Dávila-Ramos S, Lazo MA, Wali A, et al. OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 307 in Ecuador. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jun 2];8(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7143988/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33143988/)
28. Resurrección-Delgado C, MontenegroIdrogo JJ, Chiappe-Gonzalez A, VargasGonzales R, Cucho-Espinoza C, MamaniCondori DH, et al. *Klebsiella pneumoniae* New Delhi metallo-lactamase in a Peruvian national hospital. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Apr 1;34(2):261–7.
29. Cejas D, Elena A, Guevara Nuñez D, Sevilla Platero P, De Paulis A, Magariños F, et al. Changing epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Argentina: Emergence of hypermucoviscous ST25 and high-risk clone ST307. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Sep 1;18:238–42.
30. Bonomo RA. β -Lactamases: A focus on current challenges. Vol. 7, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2017.
31. Vanegas JM, Ospina WP, Felipe HigueraGutiérrez L, Natalia Jiménez J. First reported case of an OXA-48-producing isolate from a Colombian patient. Vol. 6, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2016. p. 67–8.