



Doi: <https://doi.org/10.70577/ASCE/497.515/2025>

Recibido: 2025-08-29

Aceptado: 2025-09-29

Publicado: 2025-10-13

Resistencia Antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC

Antimicrobial Resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Autores

Niurka Norelia Pogo A.¹

Medicina

<https://orcid.org/0009-0002-7352-7885>

npogol@utmachala.edu.ec

Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud

Universidad Técnica de Machala

Machala – Ecuador

Emily Mayerli Chamba C.²

Medicina

<https://orcid.org/0009-0002-8626-7728>

echamba6@utmachala.edu.ec

Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud

Universidad Técnica de Machala

Machala – Ecuador

Carina Alexandra Serpa A.³

Magister en Medicina Forense, Doctora en Ciencias Médicas

<https://orcid.org/0000-0002-3208-3133>

cserpa@utmachala.edu.ec

Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud

Universidad Técnica de Machala

Machala – Ecuador

Cómo citar

Pogo, N. N., Chamba, E. M., & Serpa, C. A. (2025). Resistencia Antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC. *ASCE MAGAZINE*, 4(4), 497–515.

Resumen

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas (KPC) representa uno de los principales desafíos en la práctica clínica debido a su alta capacidad de resistencia frente a múltiples antimicrobianos. En América Latina, su diseminación se intensificó en los últimos años, comprometiendo la eficacia terapéutica. El objetivo de este estudio fue analizar la resistencia antimicrobiana en *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y sus implicaciones terapéuticas mediante una revisión sistemática. Se realizó una revisión integrativa de literatura reciente de PubMed, SciELO y Elsevier, utilizando descriptores MeSH/DeCS y la metodología PRISMA. La resistencia se asoció principalmente con variantes alélicas del gen blaKPC (KPC-2 y KPC-3) y su diseminación por plásmidos conjugativos. En Ecuador se identificaron clones multirresistentes, principalmente ST258 y ST1199, que conservaron sensibilidad a colistina y tigeciclina; sin embargo, la aparición de mutaciones afectó la eficacia de ceftazidima-avibactam. El tratamiento de infecciones graves causadas por KPC requirió un enfoque personalizado basado en pruebas de susceptibilidad fenotípica y caracterización genotípica. Las terapias combinadas, el uso de nuevas moléculas como cefiderocol y estrategias alternativas como bacteriófagos mostraron resultados prometedores frente a cepas altamente resistentes. En conclusión, el manejo de estas infecciones debe sustentarse en una estrategia multidisciplinaria que integre diagnóstico microbiológico avanzado y uso racional de antimicrobianos. El fortalecimiento de la vigilancia microbiológica y la aplicación de políticas de control son esenciales para contener la expansión de cepas multirresistentes.

Palabras clave: Resistencia a los antimicrobianos; Infecciones bacterianas; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemasas; Terapia combinada.

Abstract

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) represents one of the main challenges in clinical practice due to its high capacity for resistance to multiple antimicrobial agents. In Latin America, its dissemination intensified in recent years, compromising therapeutic efficacy. The objective of this study was to analyze antimicrobial resistance in *K. pneumoniae* producing carbapenemases and its therapeutic implications through a systematic review. An integrative review of recent literature was carried out using PubMed, SciELO, and Elsevier databases, applying MeSH/DeCS descriptors and the PRISMA methodology. Resistance was mainly associated with allelic variants of the blaKPC gene (KPC-2 and KPC-3) and its dissemination through conjugative plasmids. In Ecuador, multidrug-resistant clones, primarily ST258 and ST1199, were identified; most remained susceptible to colistin and tigecycline. However, the emergence of allelic mutations affected the efficacy of ceftazidime–avibactam. Treatment of severe infections caused by KPC-producing strains required a personalized approach based on phenotypic susceptibility testing and genotypic characterization. Combined therapies, the use of new molecules such as cefiderocol, and alternative strategies including bacteriophage therapy showed promising results against highly resistant strains. In conclusion, the management of these infections should rely on a multidisciplinary strategy that integrates advanced microbiological diagnosis and rational antimicrobial use. Strengthening microbiological surveillance and implementing infection control policies are essential to contain the spread of multidrug-resistant strains.

Keywords: Antimicrobial resistance; Bacterial infections; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemases; Combination therapy.

Introducción

La resistencia antimicrobiana actualmente se considera uno de los retos más importantes en la salud pública debido a los diferentes mecanismos de resistencia que han generado las bacterias. Las enterobacterias son unos de los principales patógenos responsables de las infecciones adquiridas en los hospitales y en la comunidad^{1,2}. Entre las enterobacterias que más se destaca por su capacidad de desarrollar resistencia es *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC (carbapenemasa). Esta bacteria multirresistente sintetiza enzimas denominadas betalactamasas que son capaces de inactivar antibióticos como penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos³. Esta cepa ha demostrado una resistencia casi total a los antibióticos betalactámicos, lo que limita severamente las opciones terapéuticas^{4,5}.

En este contexto, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), estima que cerca de 2.8 millones de personas se enferman cada año a causa de los microorganismos multirresistentes a los antibióticos, y aproximadamente 35 000 muertes al año⁶. De igual modo, en Latinoamérica una de las principales causas de atención hospitalaria son infecciones por microorganismos multidrogorresistentes. En Ecuador, el 2010 se reportó el primer caso de resistencia antimicrobiana por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC – 2, desde entonces se ha reportado numerosos casos de resistencia antimicrobiana hasta la fecha⁷.

Desde un enfoque macro, la resistencia bacteriana representa una amenaza mundial que compromete la eficacia de los tratamientos antimicrobianos generando altos costos a nivel sanitario y aumento de la morbilidad y mortalidad. A nivel meso, los centros hospitalarios se ven desafiados por el crecimiento de las cepas multirresistentes, por lo que se necesita mayor control hospitalario y estrategias terapéuticas. En plano micro, la bacteria *K. pneumoniae* ha demostrado tener la capacidad de resistir a múltiples antibióticos, dificultando el manejo de infección.

La emergencia y expansión de *K.pneumoniae* productora de KPC representa una amenaza directa para la eficacia terapéutica. La disminución progresiva de alternativas farmacológicas frente a estas cepas genera un alto impacto clínico, epidemiológico y económico. La ineficacia de los tratamientos convencionales genera un aumento de la morbimortalidad, la discapacidad y los costos hospitalarios, especialmente en pacientes críticos y entornos quirúrgicos⁸.

Por esta razón, resulta fundamental continuar investigando la resistencia antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC, dado a su alta morbimortalidad que ha provocado a nivel global desde que el reportó del primer caso en Ecuador. Esta bacteria ha demostrado tener la capacidad de evadir los diferentes tratamientos antibióticos, en especial los carbapenémicos, que fueron considerados durante los últimos años como el tratamiento ideal para infecciones producidas por bacterias multirresistentes.

El objetivo es analizar la resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, a través de una revisión sistemática, con el fin de identificar sus implicaciones terapéuticas y contribuir al conocimiento de nuevas estrategias antimicrobianas.

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 (Figura 1), la cual establece un conjunto de criterios para garantizar la exhaustividad y transparencia de los estudios.

El protocolo fue registrado en PROSPERO (CRD420251112076) el 29 de julio de 2025, definiendo con antelación la pregunta de investigación, los criterios de inclusión/exclusión, la estrategia de búsqueda y el plan de análisis.

Este estudio basado en el paradigma interpretativo, orientado a la obtención de conocimiento mediante el análisis y comprensión de la información científica previamente publicada. El diseño metodológico corresponde a una revisión integrativa de la literatura científica, de tipo documental, cualitativa, básica y no experimental, centrada en la recopilación, análisis y síntesis de publicaciones científicas secundarias. Esta modalidad permite una revisión teórica y analítica de la temática sin la necesidad de intervenir directamente con la población.

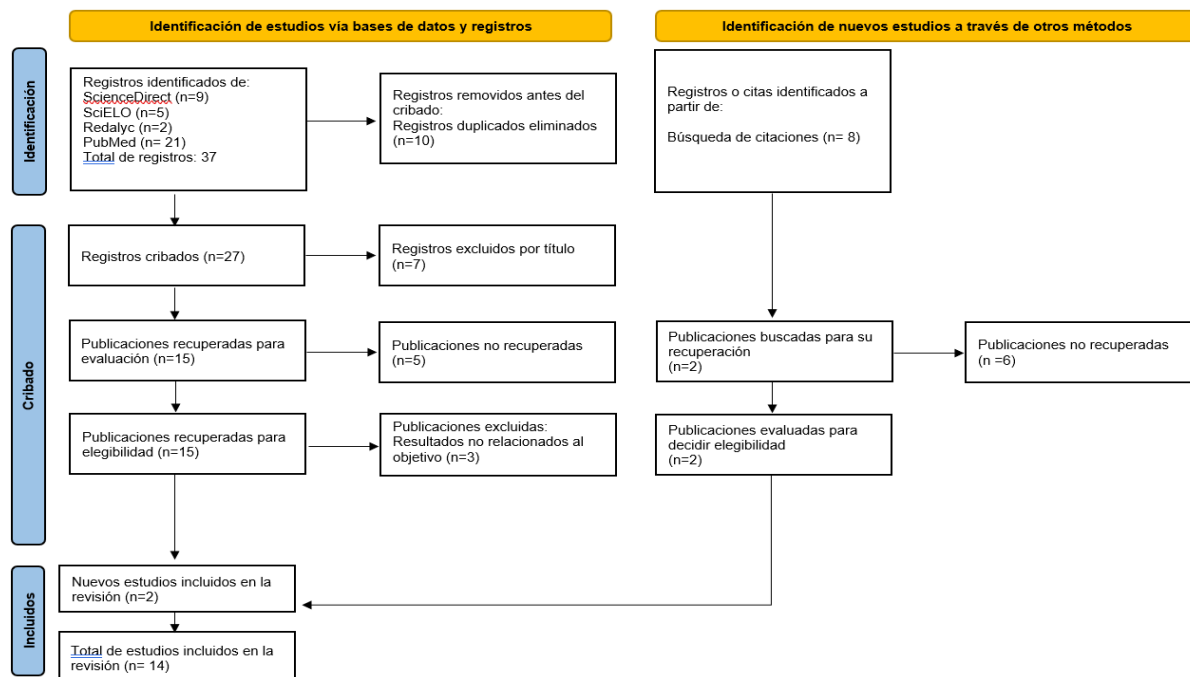
La búsqueda se efectuó en bases de datos electrónicas de alto impacto (PubMed, ScienceDirect/Elsevier y SciELO) entre abril y julio de 2025. Se identificaron 37 registros (PubMed = 21, ScienceDirect = 9, SciELO = 5, Redalyc = 2). Tras eliminar 10 duplicados, se cribaron 27 títulos y resúmenes; 7 fueron excluidos por falta de pertinencia. Se evaluaron 15



artículos a texto completo, descartándose 3 por no cumplir criterios. Finalmente, 12 estudios fueron elegibles y se incorporaron 2 búsqueda de citas incluidos tras lectura completa. En total, se analizaron 14 estudios.

Para efectos de selección, se utilizaron criterios de inclusión que consideraron artículos publicados en los últimos cinco años, en idioma inglés o español, y que abordaran las variables de estudio: resistencia antimicrobiana y *Klebsiella pneumoniae*. Se incluyó un 10 % de artículos anteriores a este período, debido a su alta relevancia científica y aporte fundamental al tema investigado. Además, se excluyeron aquellos artículos que no tengan relación directa con el estudio, investigaciones centradas en bacterias distintas a *Klebsiella pneumoniae*, documentos institucionales sin indexación académica y artículos duplicados.

La búsqueda bibliográfica se estructuró utilizando descriptores de tesoro MeSH-DeCs (Medical Subject Headings/Descriptores en Ciencias de la Salud), los cuales fueron enlazados mediante operadores booleanos como “AND”, “OR”, con el fin de mejorar la precisión y amplitud de los resultados obtenidos, por ejemplo, las combinaciones “*Klebsiella pneumoniae* AND antimicrobial resistance” y “KPC OR carbapenemase AND antibiotics” permitieron acotar los resultados hacia estudios enfocados en mecanismos de resistencia y terapias antimicrobianas.

Figura 1
Diagrama PRISMA 2020


Fuente: Elaboración propia ⁹.

Resultados

En general, los estudios recopilados muestran una tendencia preocupante del incremento en la resistencia de *Klebsiella pneumoniae*, tanto en contextos hospitalarios como comunitarios, con variaciones regionales en su perfil molecular y su comportamiento clínico^{4,8,10-12}.

- Mecanismos moleculares de resistencia

Desde el punto de vista molecular, la mayoría de los estudios analizados coinciden en que el principal mecanismo de resistencia de *K. pneumoniae* se debe al gen blaKPC, que es el responsable de la producción de carbapenemasas tipo KPC. Este gen se localiza en su mayoría en los plásmidos conjugativos, lo que favorece su diseminación horizontal entre bacterias, incluso entre especies distintas. Asimismo, se identificaron otros genes de resistencia como blaCTX-M, blaSHV, blaTEM, blaNDM y blaOXA, los cuales potencian el espectro de resistencia a β -lactámicos.

Adicional, mutaciones en genes reguladores de porinas como OmpK35 y OmpK36, junto con la sobreexpresión de bombas de eflujo, contribuyen a limitar la eficacia de los antibióticos¹³.

En Estados Unidos, una investigación realizada en el 2023 por Kochan TJ et al. del National Institutes of Health, analizó doce muestras clínicas de *K. pneumoniae* con presencia de genes asociados tanto a hipervirulencia como a multirresistencia, las cuales fueron obtenidas en hospitales del área metropolitana de Washington, D.C. Entre los genes de virulencia identificados se encontraron iucA, iroB, rmpA, rmpA2 y peg-344, los cuales suelen encontrarse en los plásmidos de alta virulencia, como los pK2044. Respecto al perfil de resistencia, estas cepas portaban genes como blaKPC-2, blaKPC-3, blaNDM-1 y blaCTX-M-15 lo cual les atribuye resistencia a múltiples grupos de antibióticos. Dentro de los antibióticos frente a los cuales se observó resistencia se identificaron: meropenem, imipenem, ertapenem, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, amikacina, tobramicina, ciprofloxacino y levofloxacino^{14,15}.

En América Latina, una investigación realizada en el noroeste de Argentina, por Jure et al. (2021) analizaron dos cepas ST25 hipermucoviscosas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de pacientes con infecciones respiratorias y sistémicas. Las muestras clínicas provinieron de tejido óseo (LABACER 01) y lavado broncoalveolar (LABACER 27), mediante las plataformas de secuenciación genómica, se identificaron en total 19 genes de resistencia, entre ellos se destacan blaKPC-2, blaSHV-11, blaTEM-1 y blaCTX-M-15, genes que intervienen en la resistencia a β -lactámicos, como imipenem y meropenem, de igual manera se encontraron genes de virulencia como ybt, iro, kfu, entB, mrkA-F, ecpD, y genes de colonización como fepB-D, cyoA/B, gltB y hemN, los cual favorecen la adhesión, adquisición de hierro y colonización de tejidos mucosos. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la convergencia de mecanismos de virulencia y resistencia puede aumentar la capacidad infecciosa de estas cepas¹⁶.

- **Distribución y comportamiento epidemiológico**

Los datos epidemiológicos revelan una expansión global del problema, por ejemplo, en Etiopía un estudio realizado por Kitaba et al. (2024) reveló un incremento progresivo de resistencia a los carbapenémicos pasó del 0 % en 2017 al 39 % en 2021, mientras que la resistencia a ciprofloxacino alcanzó un 90 % en el mismo año. El aumento significativo se relacionó con el uso inadecuado de

los antibióticos, escasez de recursos disponibles para pruebas microbiológicas, la falta de adherencia al tratamiento según las guías de salud y la falta de campañas de prevención y control¹⁷.

En América latina, los datos obtenidos en hospitales de tercer nivel del Ecuador refuerzan la gravedad del problema de la resistencia antimicrobiana. En el país, se han detectado clones relacionados a la resistencia, como ST258 y ST1199, lo que sugiere una diseminación clonal regional¹⁵. De hecho, el hallazgo proviene de una investigación realizado por Yauri et al. (2018) en Ecuador, donde se analizaron 30 cepas multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* procedientes de diversas muestras, como: urocultivo, secreción de herida, aspirado traqueal, sonda vesical, hemocultivo, colección abdominal, punta de catéter, líquido peritoneal, trasplante renal y secreción bronquial. Los resultados demostraron que todos los aislados presentaban un fenotipo de multirresistencia al 100% a los carbapenémicos (meropenem, imipenem y meropenem), y solo 2 de los 30 aislados mostraron resistencia a la tigeciclina (6%), mientras que se observó sensibilidad a la colistina. Con respecto a los mecanismos de resistencia, se evidenció la presencia de genes que codifican los BLEE, el 67% de los aislados presentaron gen blaCTX-Mm, el 100% gen blaSHV, 93% para el gen blaTEM y el 6% gen blaOXA. Los aislamientos fueron procesados mediante métodos moleculares que confirmaron la presencia del gen blaKPC, principalmente en cepas de los clones en ST258 (60% de los aislados) y ST1199 (20% de los aislados)^{15,18}.

Estos hallazgos concuerdan con el estudio de Tusa et al. (2021), una investigación realizada en el hospital de Quito, Ecuador, enfocado en la resistencia antimicrobiana en 99 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se identificó que *Klebsiella pneumoniae* presentó una prevalencia del 7,1% para cepas de KPC y 4% para cepas con BLEE. De acuerdo con el perfil de resistencia, se observó altos niveles de resistencia, con el 60% a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftazidima, ceftriaxona y cefepime), 40% frente a carbapenémicos (imipenem y meropenem), 22,2% a los aminoglucósidos (amikacina y gentamicina). Esta resistencia se debe principalmente por la expresión de genes que codifican las betalactamasas tipo KPC y BLEE, los cuales inactivan a los antibióticos betalactámicos. Además, se evidenció resistencia a otros antibióticos como ampicilina/sulbactam (50%), ciprofloxacina (38,9%) y trimetoprim/sulfametoxazol (33,3 %)¹⁹.

- Implicaciones y alternativas terapéuticas

En el ámbito terapéutico, Rossi et al. (2021) realizaron un estudio que incluyó 15 hospitales, con el objetivo de evaluar la relación entre la adecuación del tratamiento antimicrobiano y la mortalidad en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae*. Los resultados demostraron que, de los 1.071 pacientes evaluados, el 34% se asoció a la mortalidad intrahospitalaria por *K. pneumoniae*, siendo significativamente más alta en aquellos pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por shock séptico. Se resaltó que solo el 54% de la población recibió tratamiento empírico. Asimismo, se observó que un retraso superior a cuatro días del inicio del tratamiento aumentó el riesgo de mortalidad, incluso en pacientes con infecciones menos severas. Estos resultados destacan la importancia de la intervención terapéutica oportuna basada en el perfil de susceptibilidad²⁰.

Respecto a nuevas alternativas terapéuticas, si bien existen combinaciones como ceftazidima-avibactam y meropenem-varbobactam que han demostrado eficacia, sin embargo, estudios recientes advierten sobre la aparición de variantes KPC con mutaciones que disminuyen la afinidad por estos antibióticos. En un estudio realizado por Hobson et al. (2022) y Dulyayangkul et al. (2020) reportaron que la pérdida de la proteína reguladora KvrA condujo a una disminución en la expresión de las porinas OmpK35 y OmpK36, lo que comprometió la sensibilidad frente a los antimicrobianos^{13,21,22}.

Wang et al. (2020) realizó una revisión de múltiples informes internacionales sobre la resistencia antimicrobiana, en la que se reportó que *Klebsiella pneumoniae* presenta, en general, una baja resistencia frente a combinaciones antibióticas como CAZ-AVI, con un valor promedio del 5,2 %. No obstante, en cepas resistentes a carbapenémicos, la resistencia a esta combinación se incrementa alcanzando tasas que oscilan entre el 16,7 % y el 21 %. El incremento se debe a la presencia de genes como blaKPC-2 y blaKPC-3, que alteran la estructura de las β -lactamasas. Asimismo, se identificaron cepas productoras de metalo- β -lactamasas (MBL), como NDM y VIM, las cuales presentaron tasas de resistencia elevadas, entre el 90,8 % y el 98,6 %. Estos hallazgos refuerzan la necesidad urgente de una vigilancia microbiológica continua y del desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras para el manejo efectivo de infecciones por *K. pneumoniae* multirresistentes²³.

Discusión

En base al análisis de los estudios revisados, se evidenció que la resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC), principalmente las variantes KPC-2 y KPC-3, las cuales son las más frecuentes en Latino América, están definidas en su totalidad por el contexto genético (mutaciones) y la presión terapéutica ejercida. Asimismo, la presencia de plásmidos altamente transferibles es la responsable de que exista una diseminación rápida de los genes, lo que explica el avance de estas cepas multirresistentes tanto a nivel hospitalario como en la comunidad^{15,21,24}.

En consecuencia, los tratamientos comunes o de primera línea resultan ineficaces o contraproducentes si no se considera el mecanismo específico de resistencia presente en la bacteria^{7,16,21}. Esto coincide con reportes tanto nacionales como internacionales. Por ejemplo, en estudios realizados en Ecuador, los aislamientos clínicos muestran un patrón genético homogéneo dominado por clones ST258 (60%) y ST1199 (20%), portadores del gen blaKPC-2 vinculado al transposón *Tn4401*. De igual manera, en un estudio llevado a cabo en EE. UU. en donde se aisló cepas multirresistentes, los clones más frecuentes fueron ST258 (40,6%) y ST307 (22,1%), ambos relacionados con la producción de KPC-2 y KPC-3^{14,15}.

Estos clones se caracterizan por su moderada virulencia y alta multirresistencia a carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem), además de cefalosporinas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, como demuestran los perfiles de susceptibilidad obtenidos en hospitales de tercer nivel. No obstante, en el estudio ecuatoriano el 100% de los aislamientos analizados permaneció sensible a colistina, y el 94% a tigeciclina, de los cuales el 6% presentó mutaciones dentro del mismo clon, es decir, se evidenciaron variaciones alélicas que justificaron su resistencia en ciertas bacterias *K. pneumoniae*. Esto corrobora la seguridad del uso de colistina y tigeciclina como opciones de tratamiento dirigido. En concordancia con un estudio en el que analizaron datos clínicos de Colombia, también se evidenció el uso frecuente de tigeciclina y colistina, ambas en terapia combinada con otros antibióticos^{15,24}.

Sin embargo, el uso empírico de colistina debe evaluarse exhaustivamente, debido a su estrecho margen terapéutico y la asociación de toxicidad renal. Además, los posibles errores en su medición automatizada (VITEK-2) hacen necesario confirmar su sensibilidad con métodos de microdilución.

En contraste, tigeciclina presenta una concentración inhibitoria limitada en tejidos como pulmón o sangre, lo que restringe su uso en el tratamiento de bacteriemias y neumonías^{15,24}

Por otra parte, la administración de carbapenémicos combinados, como imipenem o meropenem pierde eficacia ante mutaciones de KPC con alta actividad hidrolítica. Solo se justificaría su uso cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) es $\leq 8 \mu\text{g/mL}$, y siempre como parte de una terapia combinada. Esto se observa en aislamientos con presión selectiva donde la sensibilidad puede fluctuar en base a las mutaciones que modifican la estructura de la enzima KPC^{13,25,26}.

Es importante destacar que, la aparición de mutaciones específicas que confieren resistencia a ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) alteran la estructura de regiones imprescindibles de la enzima KPC, como la X-loop (residuos 164–179), la loop 237–243 y la loop 266–275. Dichos cambios modifican el sitio activo y reducen la afinidad de avibactam sin afectar la entrada de ceftazidima. Por ejemplo, variantes como KPC-31 (D179Y) o KPC-33 (D179Y-H274Y) han mostrado resistencia a CAZ-AVI, a pesar de conservar susceptibilidad in vitro a otros betalactámicos. Esta evolución mutante implica que en entornos donde se ha usado CAZ-AVI de forma extendida, no es conveniente emplear estos antibióticos de manera empírica, sin antes confirmar su genotipo o fenotipo^{21,27}.

Otra implicación práctica de estas mutaciones es que, paradójicamente, algunas variantes de KPC resistentes a CAZ-AVI disminuyen su actividad frente a carbapenémicos, generando un perfil "hiperespecializado" hacia ceftazidima. En estos casos, puede observarse una reversión de sensibilidad a imipenem o meropenem, fenómeno conocido como *trade-off evolutivo*. No obstante, debe actuarse con cautela, ya que la respuesta clínica puede variar considerablemente entre cepas^{21,27}.

Por ello, en zonas en las que se haya evidenciado la circulación de variantes alélicas del *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima-avibactam, como KPC-31 o KPC-33, deben restringir el uso empírico de estos antibióticos, priorizando su indicación solo cuando se haya confirmado la sensibilidad mediante pruebas específicas. Del mismo modo, el uso de colistina debe ser respaldado por métodos de microdilución, ya que los sistemas automatizados pueden arrojar falsos negativos o positivos. Esto resulta particularmente crítico en infecciones graves, como bacteriemias o neumonías, donde un tratamiento erróneo puede comprometer la evolución del paciente^{15,21,27}.

Como resultado, el abordaje terapéutico frente a infecciones a causa de *K. pneumoniae* productora de KPC precisa de una estrategia basada en evidencia microbiológica precisa. Siendo así que la elección del tratamiento debe evidenciarse con pruebas de susceptibilidad individualizadas, sobre todo mediante la determinación de la CMI, además de técnicas de detección genotípica de variantes del gen blaKPC. Esta caracterización molecular que identifica mutaciones alélicas y secuenciales permite anticipar perfiles de resistencia específicos y evitar el uso de fármacos potencialmente ineficaces, que a la larga pueden otorgarle mayor espectro de multirresistencia^{15,25}.

Los estudios analizados también sugieren que en infecciones invasivas es preferible optar por esquemas combinados, en lugar de monoterapia. Estos esquemas suelen incluir colistina, fosfomicina, aminoglucósidos y, cuando están disponibles, inhibidores de β -lactamasas de nueva generación como vaborbactam o relebactam, que han mostrado sinergias prometedoras contra cepas multirresistentes^{15,24,25}.

En Ecuador, se enfatiza la necesidad primordial de adoptar un enfoque de medicina personalizada en el manejo de infecciones por bacterias multirresistentes como *K. pneumoniae* productora de KPC. Según lo reportado por diversos autores, la identificación precisa de las variantes genéticas circulantes y la comprensión de su comportamiento fenotípico frente a distintos antimicrobianos no solo mejora la efectividad clínica, sino que también contribuye a preservar la eficacia de los tratamientos disponibles, optimizando los recursos terapéuticos en escenarios de alta resistencia antimicrobiana^{7,8,15,19}.

Entre otra de las posibles opciones terapéuticas en experimentación, se encuentra el cefiderocol, un antibiótico reciente e innovador introducido en el ámbito clínico, el cual es una cefalosporina tipo sideróforo que ha demostrado eficacia contra bacterias gramnegativas extremadamente resistentes, incluidas las productoras de KPC. Este fármaco ha resultado útil en pacientes inmunodeprimidos, en estado crítico o con infecciones postquirúrgicas refractarias. Su mecanismo de acción actúa a nivel del sistema de captación de hierro bacteriano: el cefiderocol imita la estructura de un sideróforo, se une al hierro y utiliza los sistemas de transporte de la bacteria para ingresar a través de la membrana externa y bloquear la síntesis de la pared celular^{14,28,29}.

En relación con otros hallazgos, un estudio publicado en 2025 por Zagaliotis et al. evaluó la eficacia de otro tratamiento innovador, en el cual se estudió a tres bacteriófagos: Sotf, Spivey y Pharr, en

un modelo murino neutropénico con infección renal y gastrointestinal causada por *K. pneumoniae* productora de KPC. Los resultados demostraron que el uso de estos fagos redujo significativamente la carga bacteriana en los riñones. Además, su combinación con ceftazidima-avibactam provocó un efecto sinérgico, que disminuyó aún más la carga bacteriana^{30,31}.

Una limitación relevante de esta revisión radica en el número reducido de estudios realizados en Ecuador, lo que limita la posibilidad de extrapolar ciertos hallazgos a nivel nacional. Además, algunas investigaciones presentan diferencias metodológicas o en los métodos de detección genotípica, lo que podría influir en la interpretación comparativa de los resultados.

En síntesis, los hallazgos más relevantes de esta revisión confirman que la resistencia antimicrobiana en *K. pneumoniae* productora de KPC está estrechamente asociada con la evolución genética del patógeno y con la presión selectiva derivada del uso antimicrobiano. Estos resultados responden directamente al objetivo de este trabajo, al evidenciar las implicaciones terapéuticas y la necesidad de optimizar las estrategias antimicrobianas. Dado el impacto en la salud pública, se resalta la importancia de fortalecer los programas de vigilancia microbiológica, promover políticas racionales de uso de antibióticos e impulsar la investigación genómica aplicada. Estas acciones son esenciales para contener la propagación de cepas multirresistentes y preservar la eficacia de los tratamientos actuales.

Conclusiones

La resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) constituye uno de los desafíos más importantes y de crecimiento constante en la práctica clínica. Una de las principales causas de este fenómeno son las variantes alélicas del gen blaKPC, entre las cuales las más frecuentes en Latinoamérica son KPC-2 y KPC-3, debido a su elevada capacidad de diseminación y resistencia frente a múltiples clases de antimicrobianos. En Ecuador, la propagación de clones como ST258 y ST1199 pone de manifiesto la necesidad de fortalecer las estrategias de control y vigilancia en los centros hospitalarios.

El uso de pruebas de susceptibilidad microbiológica, como la CMI y la caracterización genotípica del gen blaKPC, resulta fundamental para seleccionar un tratamiento adecuado y eficaz. Este



enfoque personalizado permite optimizar la terapéutica antimicrobiana, prevenir la propagación de cepas multirresistentes y reducir la utilización empírica de fármacos inefectivos.

En infecciones graves, la terapia combinada con colistina, fosfomicina, aminoglucósidos y, cuando es necesario, inhibidores de β -lactamasas de nueva generación (como vaborbactam y relebactam) ha demostrado una mayor efectividad que la monoterapia y se asocia con una evolución clínica más favorable.

Entre las opciones terapéuticas innovadoras destacan el cefiderocol y la combinación de bacteriófagos con ceftazidima-avibactam, los cuales han mostrado resultados prometedores frente a cepas de *K. pneumoniae* productoras de KPC.

Finalmente, el manejo de estas infecciones debe sustentarse en una estrategia multidisciplinaria que integre pruebas microbiológicas avanzadas, identificación de variantes genéticas y uso racional de antimicrobianos. Este enfoque no solo mejora los resultados clínicos, sino que también optimiza los recursos disponibles y contribuye a reducir la resistencia a largo plazo.

En este contexto, el fortalecimiento de la vigilancia microbiológica y la implementación de políticas de uso racional de antimicrobianos constituyen pilares esenciales para frenar la expansión de cepas multirresistentes en el ámbito hospitalario.



Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2021 Nov [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance?>
2. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, Ibrahim RH, Fareeq A, Mahmood KA, et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. Journal of Medicine, Surgery, and Public Health. 2024 Apr;2:100081.
3. Organización Mundial de la Salud. La OMS actualiza la lista de bacterias resistentes a los medicamentos más amenazantes para la salud humana [Internet]. 2024 May [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>
4. Organización Mundial de la Salud. La OMS pone al día la lista de bacterias farmacorresistentes más peligrosas para la salud humana [Internet]. 2024 May [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health?>
5. Tubon I, Medina Naranjo GR, Mena Silva P, Vaca Altamirano GL. La resistencia bacteriana en el Ecuador. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2024 [cited 2025 May 20];43(e3413). Available from: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/3413/1567>
6. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2019 Antibiotic Resistance Threats Report [Internet]. 2025 Apr [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html>
7. Iñiguez D, Zurita J, Alcocer I, Ortega D, Gómez AM, Maldonado L. Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito) [Internet]. 2012 [cited 2025 May 20];37(1–2). Available from: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1087
8. Ministerio de Salud Pública, Subsecretaría de Vigilancia Epidemiológica. REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014-2018 [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 30]. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ



- [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2025 Oct 11];n71. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
10. Organización Panamericana de la Salud. OMS actualiza lista de patógenos resistentes [Internet]. 2024 Jul [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/10-7-2024-oms-actualiza-lista-patogenos-resistentes>
 11. Organización Panamericana de la Salud. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
 12. Felizzola Bohórquez YJ, Silva Cevallos DF. Caracterización del perfil microbiológico en pacientes con diagnóstico de infecciones nosocomiales en un centro único. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil*. 2022 Dec 28;3(5):23–30.
 13. Dulyayangkul P, Wan Nur Ismah WAK, Douglas EJA, Avison MB. Mutation of *kvrA* Causes *OmpK35* and *OmpK36* Porin Downregulation and Reduced Meropenem-Vaborbactam Susceptibility in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2025 May 13];64(7). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7318013/>
 14. Kochan TJ, Nozick SH, Valdes A, Mitra SD, Cheung BH, Lebrun-Corbin M, et al. *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with features of both multidrug-resistance and hypervirulence have unexpectedly low virulence. *Nat Commun*. 2023 Dec 1;14(1).
 15. Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I. Diseminación clonal de KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. *Infectio* [Internet]. 2020 Jan 14;24. Available from: <https://www.cdc.gov/>
 16. Jure MA, Albarracin L, Vargas JM, Maidana SD, Zamar JC, Kitazawa H, et al. Draft genome sequences of two hypermucoviscous carbapenem-resistant ST25 *Klebsiella pneumoniae* strains causing respiratory and systemic infections. Vol. 26, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2021. p. 174–6.
 17. Kitaba AA, Bongor ZT, Beyene D, Ayenew Z, Tsige E, Kefale TA, et al. Antimicrobial resistance trends in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Ethiopia. *Afr J Lab Med* [Internet]. 2024 Mar 27 [cited 2025 May 13];13(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11019082/>
 18. Arcari G, Oliva A, Sacco F, Di Lella FM, Raponi G, Tomolillo D, et al. Interplay between *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-31 and KPC-3 under treatment with high dosage



- meropenem: a case report. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022 Mar 1;41(3):495–500.
19. Tusa D, Gualpa G, Echeverría I. Indicadores de resistencia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos en un hospital de Quito, Ecuador. *Revista Ecuatoriana De Ciencia, Tecnología E Innovación En Salud Pública* [Internet]. 2021 Jul 5 [cited 2025 May 13];5(2). Available from: file:///C:/Users/PERSONAL/Downloads/Indicadores-de-resistencia-antimicrobiana_DOI.pdf
 20. Rossi M, Chatenoud L, Gona F, Sala I, Nattino G, D'Antonio A, et al. Characteristics and Clinical Implications of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Colonization and Infection, Italy. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 May [cited 2025 May 13];27(5):1416–26. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8084501/>
 21. Hobson CA, Pierrat G, Tenaillon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022 Sep 20 [cited 2025 May 13];66(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980232/>
 22. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Doyle TB, Sader HS. Prevalence of carbapenemase genes among carbapenem-nonsusceptible *Enterobacterales* collected in US hospitals in a five-year period and activity of ceftazidime/avibactam and comparator agents. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2022 Sep 5 [cited 2025 May 13];4(5). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9524567/>
 23. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 Sep [cited 2025 May 13];22:18–27. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519303236>
 24. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaña CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016;20(1):17–24.
 25. Antequera M A, Sáez C. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Revista chilena de infectología*. 2020 Jun;37(3).
 26. Karaiskos I, Galani I, Papoutsaki V, Galani L, Giamarellou H. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: implication on future therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2022 Jan 2 [cited 2025 May 13];20(1):53–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033499/>

27. Sanz MB, Pasteran F, de Mendieta JM, Brunetti F, Albornoz E, Rapoport M, et al. KPC-2 allelic variants in *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to ceftazidime-avibactam from Argentina: bla KPC-80 , bla KPC-81 , bla KPC-96 and bla KPC-97 . Microbiol Spectr. 2024 Mar 5;12(3).
28. Bavaro DF, Belati A, Diella L, Stufano M, Romanelli F, Scalone L, et al. Cefiderocol-based combination therapy for “difficult-to-treat” gram-negative severe infections: Real-life case series and future perspectives. Antibiotics. 2021 Jun 1;10(6).
29. Risco-Risco C, Henriquez-Camacho C, Herrera-Rueda M, Barberán J, Andaluz-Ojeda D. Cefiderocol Versus Best Available Therapy in the Treatment of Critically Ill Patients with Severe Infections Due to Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
30. Zagaliotis P, Michalik-Provasek J, Mavridou E, Naing E, Vizirianakis IS, Chatzidimitriou D, et al. Bacteriophage treatment is effective against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (KPC) in a neutropenic murine model of gastrointestinal translocation and renal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2025 Feb 1;69(2).
31. Zaki BM, Hussein AH, Hakim TA, Fayez MS, El-Shibiny A. Phages for treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections. Prog Mol Biol Transl Sci. 2023;2000:207–39.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.