

Carballo, Yanina Eugenia

# Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en pacientes colonizados con especies productoras de carbapenemasas internados en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio de la Trinidad de Quilmes

2021

*Instituto: Ciencias de la Salud*

*Carrera: Bioquímica*



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.  
Atribución – no comercial – sin obra derivada 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Carballo, Y. E. (2021) *Prevalencia de Klebsiella pneumoniae productora de KPC en pacientes colonizados con especies productoras de carbapenemasas internados en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio de la Trinidad de Quilmes* [tesis de grado Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



# Instituto de Ciencias de la Salud

Bioquímica

Trabajo final:

Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en pacientes colonizados con carbapenemasas internados en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio de la Trinidad de Quilmes

Alumna: Carballo, Yanina Eugenia

Directora: Bioq. Magdalena Dorie Thomas

Co- directora: Dra. Patricia Araceli Bolla

## Resumen

La emergencia de organismos multirresistentes es un tema de preocupación mundial que motivó una alerta declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2017 para patógenos multirresistentes.

Dentro de estos patógenos encontramos a las enterobacterias, cuyo hábitat natural es el tracto intestinal de seres humanos y animales y el medio ambiente. Las especies prevalentes de esta familia son *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, las cuales son causantes brotes nosocomiales produciendo infecciones del tracto urinario, bacteriemias y neumonías en pacientes internados. Cuentan con una alta tasa de diseminación mundial y muchas de ellas son capaces de recibir material genético foráneo, favoreciendo la transmisión vertical de genes de resistencia. Durante la pandemia declarada en marzo del 2020 en nuestro país, las internaciones aumentaron exponencialmente y con ellas, las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), acelerando el proceso de evolución de multirresistencia de estos microorganismos. En este período el laboratorio de bacteriología fue una herramienta fundamental en el diagnóstico, tratamiento y control de infecciones.

El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis poblacional de las especies colonizantes en el área de cuidados críticos del Sanatorio de la Trinidad de Quilmes, en pacientes internados por COVID-19 y su evolución en el contexto de pandemia. El análisis estadístico se realizó en torno a la prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC, especie diseminada en el país desde el año 2006 que desde entonces produce una alta tasa de infecciones nosocomiales.

Se analizaron 682 hisopados rectales para la búsqueda de microorganismos productores de carbapenemasas mediante el cultivo de los mismos en medios selectivos para KPC, donde 241 fueron positivos. Aquellos hisopados positivos se sembraron para la detección del mecanismo de resistencia mediante sinergia por discos. Se diferenciaron entre microorganismos productores de enzimas tipo metalobetalactamasas (MBL), tipo KPC, y aquellos resistentes para carbapenemasas que no eran positivos para estos mecanismos de resistencia, fueron informados como multirresistentes (MR).

Se observó un aumento de la prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC entre los pacientes colonizados en el período correspondiente a la primera ola de COVID 19 en el país, pasando del 40% al 74,5% con una disminución paulatina hacia el final de la segunda ola, donde se registró una prevalencia del

13,5%. Simultáneamente se registró

2

la emergencia de *K. pneumoniae* productora de MBL que solo fue detectada luego de la primera ola y hacia el final del período correspondiente a la segunda ola, registró una prevalencia de 14,4% de la misma. En simultáneo se detectó la modificación de las especies colonizantes hacia el final de la segunda ola con un fuerte predominio de *Acinetobacter baumannii* multirresistente y la detección de *K. pneumoniae* doble productora de carbapenemasas del tipo KPC+MBL.

## ÍNDICE

3

Agradecimientos.....	
.5	

Introducción.....	6
Situación taxonómica y hábitat natural.....	7
Características morfológicas y estructurales.....	8
Características en medio de cultivo sólido y determinación fenotípica.....	10
Principales mecanismos de resistencia.....	12
Mecanismo de resistencia tipo KPC.....	13
Entorno genético del gen bla <sub>KPC</sub> .....	14
Identificación de mecanismos de resistencia.....	15
Epidemiología de KPC.....	16
Infecciones causadas por K. pneumoniae.....	18
Resistencia antimicrobiana.....	19
Pandemia COVID-19 y su impacto en el cuidado de la salud.....	26
Objetivo general y específicos.....	27
Materiales y métodos.....	28
Resultados.....	33
Discusión.....	41
Conclusiones.....	44
Bibliografía.....	46

A mis directoras Magdalena Thomas (Magui) y Patricia Bolla, por el apoyo y la paciencia.

A Alejandra Cattani, por permitirme hacer el trabajo y el apoyo de siempre.

A las compañeras que se convirtieron en amigas a lo largo de la carrera, en especial a “las Carlas”, sin ustedes y los mates no hubiera sido lo mismo.

A mis compañeras y amigas del trabajo, en especial Sil y Nati, por el cariño y el aguante.

A mis amigos de la vida y mi compañero.

A mi familia. Mamá, papá, Jere, Giuli y Beni. Por la incondicionalidad y el cariño de siempre. Viejo, sé que estarías orgulloso.

A la Universidad Nacional Arturo Jauretche, por acercarnos el sueño de un futuro mejor a miles de personas.

Creo que las victorias son colectivas y esto es el final de una pequeña victoria personal que no hubiera podido realizarse sin cada una de las personas que me he cruzado en el camino.

## Introducción e importancia de la problemática

En febrero de 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos entre los que se incluyen bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en pacientes cuyo tratamiento requiere de catéteres y asistencia respiratoria mecánica, entre otros. Entre las bacterias listada por la OMS se incluyen *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp., y enterobacterias como *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia* spp y *Proteus* spp.,. Estas bacterias pueden provocar infecciones graves como neumonías, bacteriemias e infecciones del tracto urinario, provocando una alta tasa de morbi-mortalidad entre pacientes internados. La emergencia de las nuevas resistencias antimicrobianas es parte de un proceso natural evolutivo de los microorganismos, que se ve influenciado por una presión selectiva causada por el uso de antibióticos. Desde la OMS se convocó a una campaña mundial para el trabajo en conjunto desde todos los actores en la salud, propiciando el desarrollo de nuevas drogas terapéuticas por parte de las farmacéuticas, el uso racional de antibióticos y la implementación de dispositivos de control de infecciones al personal de salud en las instituciones de todo el mundo. [1]

Durante la pandemia por Covid-19 declarada en marzo de 2020 en nuestro país, se atravesó por un aumento de internaciones y de infecciones nosocomiales producidas por bacterias multirresistentes. Muchos pacientes con resultados de Covid 19 positivos desarrollaban una forma grave de la enfermedad que requería de una internación en terapia intensiva con, en la mayoría de los casos, la consecuente respiración mecánica. Al mismo tiempo se atravesaron discontinuidades en el sistema de control de infecciones por parte del personal de salud, debido al desconocimiento de transmisión de esta



nueva enfermedad y la falta de recursos económicos y elementos de protección personal producto de la demanda mundial que colapsó el sistema de salud. Los tratamientos empíricos de antibióticos fueron variando a medida que se obtenía mayor conocimiento respecto de la patogenia y mecanismos de acción de esta enfermedad, pero se detectó un alto consumo de antibióticos en toda la etapa de pandemia por parte de los centros de salud. [2]

En este contexto, las infecciones nosocomiales producidas por patógenos multirresistentes se vieron aumentadas detectándose brotes de especies multirresistente en los centros de salud del país. En simultáneo se detectó la emergencia de nuevas

combinaciones de resistencia no registradas anteriormente. [3]. El laboratorio de bacteriología cumple un rol fundamental en el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de estos microorganismos multirresistentes.

### Situación taxonómica y hábitat

El género *Klebsiella* fue designado por Trevisan en 1885, en honor al microbiólogo alemán Edwin Klebs. Fue quien además describió la especie *Klebsiella pneumoniae* en 1887 en aislados de muestras de pacientes con neumonía lobar (bacilos de Friedlander).[4] Según la clasificación del Genbank, actualmente se reconocen 9 especies en el género *Klebsiella*: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. granulomatis*, *K. variicola*, *K. aerogenes*, *K. senegalensis*, *K. singaporensis*, *K. milletis* y *K. alba*, en su mayoría diferenciadas a partir de pruebas bioquímicas convencionales o con base en su identidad con el gen ribosomal 16S.[5] Las especies *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* son las más relevantes en la clínica médica.

El género *Klebsiella* pertenece al Reino Proteobacteria, al Orden Enterobacteriales y la familia Enterobacteriaceae.[Tabla 1]

Reino Proteobacteria

Clase Gammaproteobacteria Orden Enterobacteriales

Familia Enterobacteriaceae

Género Klebsiella

Especie Klebsiella pneumoniae
-------------------------------

Tabla 1: Taxonomía de *K. pneumoniae*. Koreman, 6ta ed., 2008[6]

El hábitat de *K. pneumoniae* no se limita a los seres humanos, sino que se extiende a los ambientes ecológicos como el suelo, reservorios de agua y aguas residuales. *K. pneumoniae* tiene la capacidad de sobrevivir en ambientes extremos por largos períodos de tiempo. *K. pneumoniae* productora de KPC (de *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasa*) se ha detectado en ambientes nosocomiales, vestimentas, guantes y

aguas residuales. La frecuencia de contaminaciones por <sup>7</sup>*K. pneumoniae* productora de KPC en trabajadores de la salud y el ambiente nosocomial es similar a la reportada por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y *Enterococcus vancomicina* resistente, lo que concuerda con la rápida diseminación de *K. pneumoniae* productora de KPC en ambientes nosocomiales. La larga supervivencia de *K. pneumoniae* y la capacidad de transferencia horizontal entre enterobacterias que colonizan el intestino del ser humano es frecuente. Por lo tanto, los reservorios que representan los trabajadores de salud y el ambiente hospitalario sería el principal modo de diseminación de los brotes nosocomiales. [7]

### Características morfológicas y estructurales

*K. pneumoniae* es un microorganismo Gram negativo, cuyo tamaño oscila entre los 0,3-1,0  $\mu\text{m}$  de diámetro y 0,6-6  $\mu\text{m}$  de longitud. Su característica de no poseer movilidad es fundamental para su tipificación, la mayoría de estos microorganismos poseen cápsulas lo que le confiere características típicas a los

cultivos de medio sólido al desarrollar colonias mucosas. La cápsula está compuesta por un entramado laxo de naturaleza polisacárida y tiene un papel fundamental en el proceso de interacción con el huésped al ser la parte más externa del microorganismo. Entre las características que presenta la cápsula se encuentran las propiedades antigénicas, que de acuerdo con sus determinantes puede clasificarse en 77 serotipos diferentes, sumado a la capacidad de actuar como receptores de virus, mediadores de interacciones celulares como la adherencia a superficies y contribuir en la capacidad de invasión.[8,9] Actuando como un factor de virulencia, la cápsula protege al microorganismo de los polimorfonucleares inhibiendo la activación del complemento por la vía clásica como por la vía alternativa, por mecanismos que no son conocidos fehacientemente pero las hipótesis propuestas apuntan a la protección de la cápsula en la exposición de la capa de LPS o al acceso inadecuado de las moléculas del complemento presentes en el suero para activarse.[10] Se han descrito algunos tipos capsulares más virulentos que otros. Posee además en su estructura proyecciones filamentosas de la superficie bacteriana denominadas pilis, un factor determinante en la capacidad de adhesión durante el proceso de colonización al huésped. Dos tipos de pilis están relacionados con la adhesión en células de diferentes tejidos. Los del tipo 1 se relacionan con la patogenia de la infección del tracto urinario y

8

respiratorio, mientras que los del tipo 3 intervienen en la adherencia a las células endoteliales, del tracto respiratorio y urinario. Son productoras de sideróforos aumentando así la disponibilidad de hierro que en el hospedero es muy limitado, lo que contribuye al desarrollo del microorganismo. También se han descrito producción de citotoxinas, enterotoxinas y hemolisinas que parecen jugar un papel mucho menos preponderante en la patogenicidad. [9]

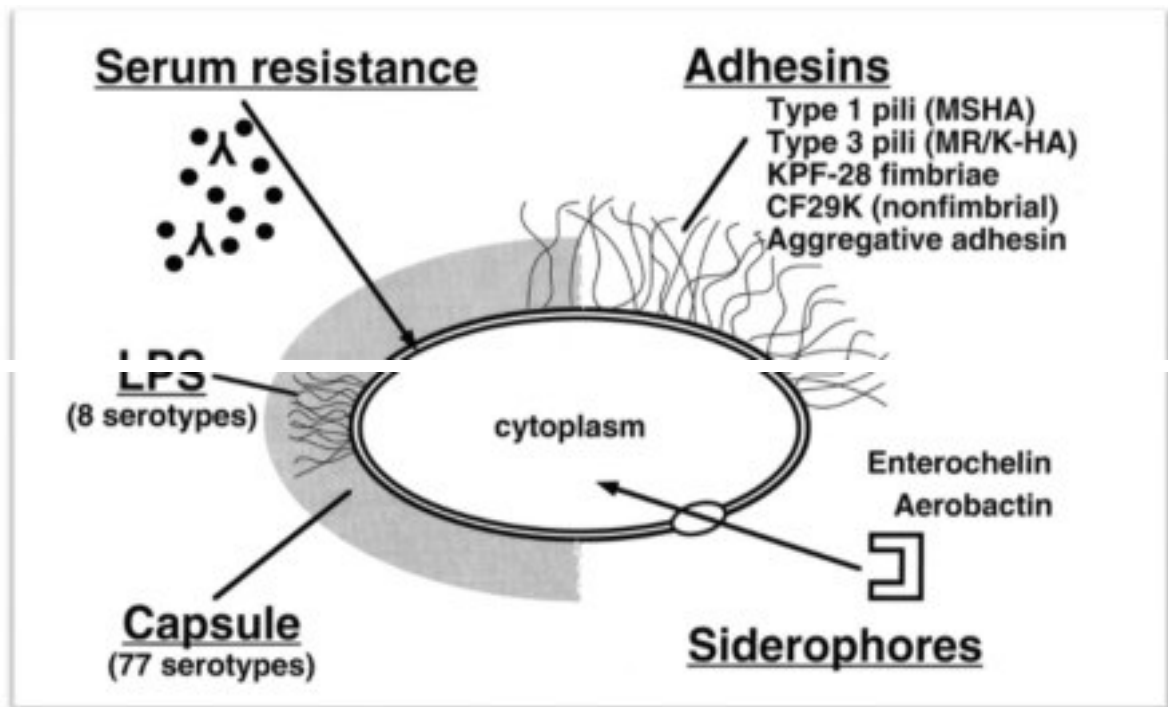


Figura 1. Representación esquemática de factores patogénicos de *K. pneumoniae*. Fuente CMR.[10]

Características de crecimiento en medios de cultivo sólidos e identificación fenotípica

Las colonias de *K. pneumoniae* son grandes y mucosas debido a la producción de la cápsula polisacárida. En medio de orientación (medio

selectivo) crece color azul, identificando de este modo las bacterias del grupo KES (Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.)



Imagen 1. *K. pneumoniae* en medio de orientación

10

Dentro de las pruebas bioquímicas de identificación:

Prueba

Citrato +

TSI (Triple Sugar Iron Agar) H+/H+/ gas

Lisina Descarboxilasa LCD +

SIM Producción de sulfhídrico -, Indol - Movilidad -

Ornitina Descarboxilasa ODC -

Fenilalanina -

Urea	+ lenta
------	---------





Imagen 2. Pruebas bioquímicas utilizadas para la tipificación de *K. pneumoniae*. En orden de izquierda a derecha MIO (- - -), LIA (+), SIM (- - -).

11

### Principales mecanismos de resistencia

La capacidad de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos por parte de los bacilos Gram negativos puede ocurrir por cuatro mecanismos distintos:

- Producción de enzimas que degradan a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos ■  
Disminución del pasaje de estos antibióticos a través de su membrana externa, impidiendo la llegada al sitio de acción mediante la disminución de tamaño de poro o del número de porinas en la membrana.
- Expulsión de los antibióticos por la acción de bombas de eflujo. ■  
Disminución de la afinidad de estos antibióticos en su sitio de acción por un cambio en las proteínas ligadoras de penicilina -PBP-.

De estos mecanismos, el más importante por su frecuencia y nivel de resistencia es la producción de enzimas degradantes de agentes antibióticos.

En la especie *K. pneumoniae*, dentro de las enterobacterias, podemos encontrar una muestra variada de estas enzimas. En la mayoría de los casos la presencia de  $\beta$ -lactamasas (enzimas del tipo AmpC) codificada en el cromosoma de la bacteria permite la transferencia vertical de dicha resistencia (madres a hijas), aunque en algunos casos pasaron a ser parte de plásmidos y dieron lugar a las AmpC plasmídicas permitiendo así la transmisión horizontal.

Los hallazgos de este tipo de  $\beta$ -lactamasas remontan a los años '70. [9, 11]

A mediados de los años ochenta se documentaron las primeras cepas productoras de BLEE ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido). Estas enzimas, incluidas en el grupo A de la clasificación de Ambler de las  $\beta$ -lactamasas, confieren resistencia a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación y a los monobactámicos. Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico) bloquean su actividad. Escapan de su acción las cefamicinas y los carbapenemes. Estos últimos se convirtieron en las drogas de elección para el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de BLEE. [9, 11].

Las enzimas del tipo B de la clasificación de Ambler dependen de uno o dos iones zinc como cofactor enzimático, razón por la cual fueron denominadas metalo betalactamasas. Se caracterizan por hidrolizar carbapenémicos, con excepción del

12

aztreonam, su acción es inhibida por el EDTA (interacción utilizada en el laboratorio para la detección fenotípica), pero no por los inhibidores como ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam. Las principales metaloenzimas corresponden a VIM (por "Verona integron encoded metallo- $\beta$ -lactamase"), GIM (por "German imipenemase"), SIM (por "Seoul imipenemase"), IMP (por "active on imipenem") y NDM (por "New Delhi metallo-beta lactamase"), y también han sido descritas en *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y enterobacterias. [12] En el caso particular de *K. pneumoniae* se reportan los primeros casos de resistencia por producción de metalobetalactamasas (MBLs) a principios del 2000 en países como Japón, Taiwan y Singapur. En nuestro país, las primeras documentaciones de *K. pneumoniae* productoras de MBL datan del año 2008, y hasta la actualidad predominan las de clase NDM. [9,11].

### Mecanismo de resistencia tipo KPC

En el año 1996 se documenta el primer caso de *K. pneumoniae* productora de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) en Carolina del



Norte, Estados Unidos. Desde entonces, se ha diseminado generando brotes en diferentes lugares del mundo. La prevalencia difiere en según las regiones geográficas y en muchas alcanza niveles endémicos, como se verá más adelante. En nuestro país la primera documentación de *K. pneumoniae* productora de KPC data del año 2006, donde se hallaron simultáneamente en una clínica de la Ciudad de Buenos Aires y un hospital de Neuquén aislamientos de esta especie. [11,12]

La enzima KPC es encontrada en muchas especies Gram negativas dentro de la familia Enterobacteriaceae y de Bacilos negativos no fermentadores como son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. *K. pneumoniae* es la especie predominante en cuanto a frecuencia de producción de esta enzima. [13]

La enzima KPC es del tipo A según la clasificación de Ambler, es la que presenta mayor diversidad y distribución de las betalactamasas. Se caracteriza por su capacidad de hidrolizar carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas y aztreonam. Tiene una capacidad propia hidrolítica y extendida sobre los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas clásicos, como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Por último, presenta una elevada inhibición por ácido fenilborónico, propiedad utilizada para su identificación en el laboratorio de microbiología. [11,12]

### Entorno genético del gen $bla_{KPC}$

La enzima KPC es expresada por el gen  $bla_{KPC}$ , cuya transmisión puede ser mediada por diferentes mecanismos moleculares, desde la movilidad de pequeños elementos genéticos como es el caso del transposon Tn4401, involucrado en la transferencia horizontal de plásmidos, y por vía clonal. Los plásmidos que albergan en gen  $bla_{KPC}$  pueden ser del tipo conjugativo y no conjugativo movilizable.[13]

El gen  $bla_{KPC}$  en *K. pneumoniae* fue reportado en numerosos tipos de plásmidos, como IncF, IncI2, IncX, IncA/C, IncR y ColE1. El plásmido predominante es IncF, el cual puede contener además genes adicionales responsables de resistencias a otros antibióticos, incluidos aminoglucósidos,

tetraciclinas, quinolonas, trimetoprimas y sulfonamidas. Una característica compartida por estos plásmidos es la presencia del operón tra el cual codifica la maquinaria para la conjugación, facilitando la diseminación de esta resistencia a otras especies. [7,13]

Los métodos moleculares más utilizados para su identificación y caracterización son mediante PCR, electroforesis de campo pulsado en gel (PFGE) y la tipificación basada en las variaciones de siete genes desde los cuales se provee un perfil genético relativo y da lugar al secuenciotipo (ST) entre los diferentes aislados. Hasta la fecha han sido encontrados más de 115 STs diferentes mostrando una distribución muy heterogénea. Los dos secuenciotipos más predominantes son ST258 y ST11. [13]

La diversidad en el genoma de *K. pneumoniae* es principalmente debido a los genes móviles que dan lugar a transferencia horizontal. Se sugiere que la evolución genética de *K. pneumoniae* es dirigida por recombinación homóloga en lugar de acumulación de mutaciones. Un ejemplo de esto es que los mismos operones que traducen la síntesis de los polisacáridos que componen la cápsula son frecuentemente encontrados en STs no relacionados. [13]

El transposón Tn4401 constituye el entorno genético más frecuente del gen *bla<sub>KPC</sub>*. Está comprendido por 10 kb delimitado por dos secuencias invertidas de 39 pb, alberga dos secuencias de inserción que flanquean *bla<sub>KPC</sub>*, ISKpn6 y ISKpn7, además de un gen Tn3 de transposasa (*tnpA*), un gen Tn3 de resolvasa (*tnpR*). [12,14]

El gen *bla<sub>KPC</sub>* también fue encontrado en otros elementos móviles diferentes a Tn4401 de aislamientos en China y Argentina. Este elemento está compuesto por un

transposón de integración basado en Tn3 y una estructura parcial del Tn4401 (orden ORF: Tn3-transposasa, Tn3 resolvasa, ISKpn8, *bla<sub>KPC</sub>* y ISKpn6). Figura 2 [13,14]

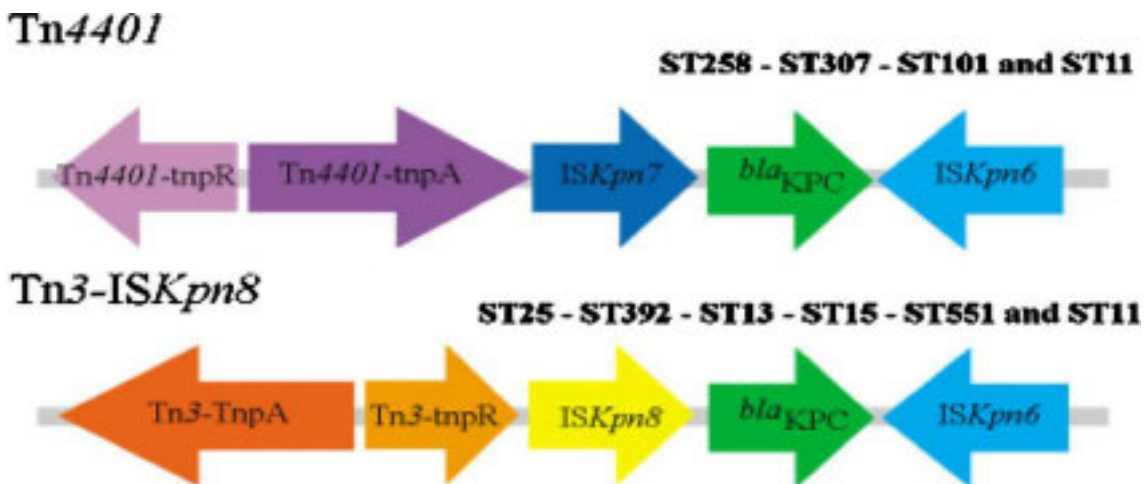


Figura 2. Contexto genético del gen *bla<sub>KPC</sub>*. [14]

El gen *bla<sub>KPC</sub>* está presente en la familia Enterobacteriaceae en plásmidos. Sin embargo, existen dos reportes de identificación de *bla<sub>KPC</sub>* cromosómico en *P. aeruginosa*, lo que evidencia que el gen puede transponerse desde el plásmido e integrarse al genoma del hospedero.

La secuencia aminoacídica del gen *bla<sub>KPC</sub>* da origen a sus variantes y hasta la actualidad fueron documentadas KPC-2, KPC-3, KPC-4 y KPC-5. [13,14]

### Identificación de los mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia pueden ser identificados por biología molecular, métodos rápidos cromatográficos, MALDI-TOF y por características fenotípicas como son la sinergia de discos de antibióticos e inhibidores de las enzimas hidrolíticas.

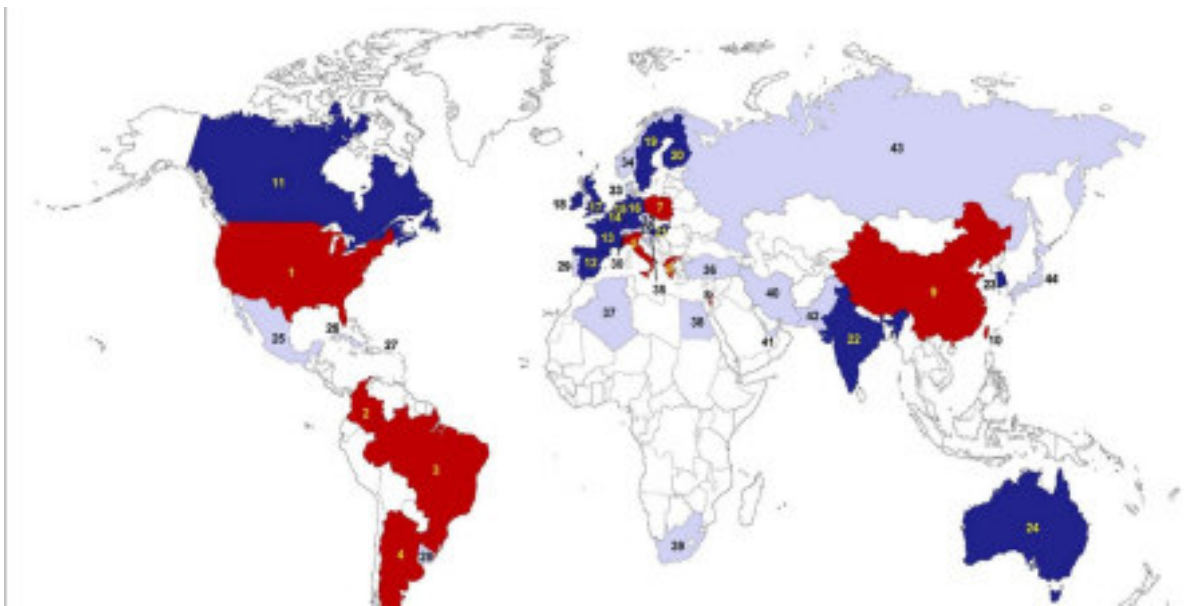
El método fenotípico es el más accesible para la mayoría de los laboratorios de baja y media complejidad y se basa en la respuesta del microorganismo sembrado en placa frente a antibióticos en presencia de inhibidores de la enzima que se busca, luego de 24 hs de incubación se observa la si la sinergia es positiva, evidenciada por un halo de sensibilidad en la zona de confluencia del antibiótico y el inhibidor. En el caso particular de la detección de KPC se utiliza el ácido fenilborónico como inhibidor, y se observa si existe o no sinergia con el antibiótico imipenem y meropenem. Cuando la búsqueda es de

metalobetalactamasas, la sinergia que se busca es imipenem o meropenem con EDTA, que inhibe la acción de esta enzima frente a los antibióticos.[15]

### Epidemiología de *K. pneumoniae* productora de KPC

La epidemiología de *K. pneumoniae* productora de KPC varia geográficamente. Fue reportada la diseminación endémica de esta bacteria en EE.UU., China, Italia, Polonia, Grecia, Israel, Brasil, Argentina, Colombia y Taiwán. También fueron reportadas diseminaciones esporádicas en muchos países europeos incluidos España, Francia, Alemania, Países Bajos, Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Suiza y Finlandia y en muchos países de la región pacífica de Asia, como India, Corea del Sur, y Australia. Fueron más tarde reportadas en países del este Europeo, incluidos República Checa, Hungría y Croacia (Figura 3).

En Estados Unidos dentro de las *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas fueron las más frecuentes los tipos KPC-2 y KPC-3. En Grecia el primer aislamiento de *K. pneumoniae* fue reportado en agosto del 2007 y la prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC hacia el año 2010 subió al 38%. La mayoría de los aislamientos en este país corresponden al tipo KPC-2. El clon predominante observado en países europeos y Estados Unidos es el ST258, mientras que ST11 es el clon asociado con la prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC en Asia (particularmente en China y Taiwán), cepa que también fue reportada en América Latina. La coexistencia de KPC con otras carbapenemasas en *K. pneumoniae* fueron reportadas alrededor del mundo, indicando la emergencia de cepas doble productoras de carbapenemasas.[7]



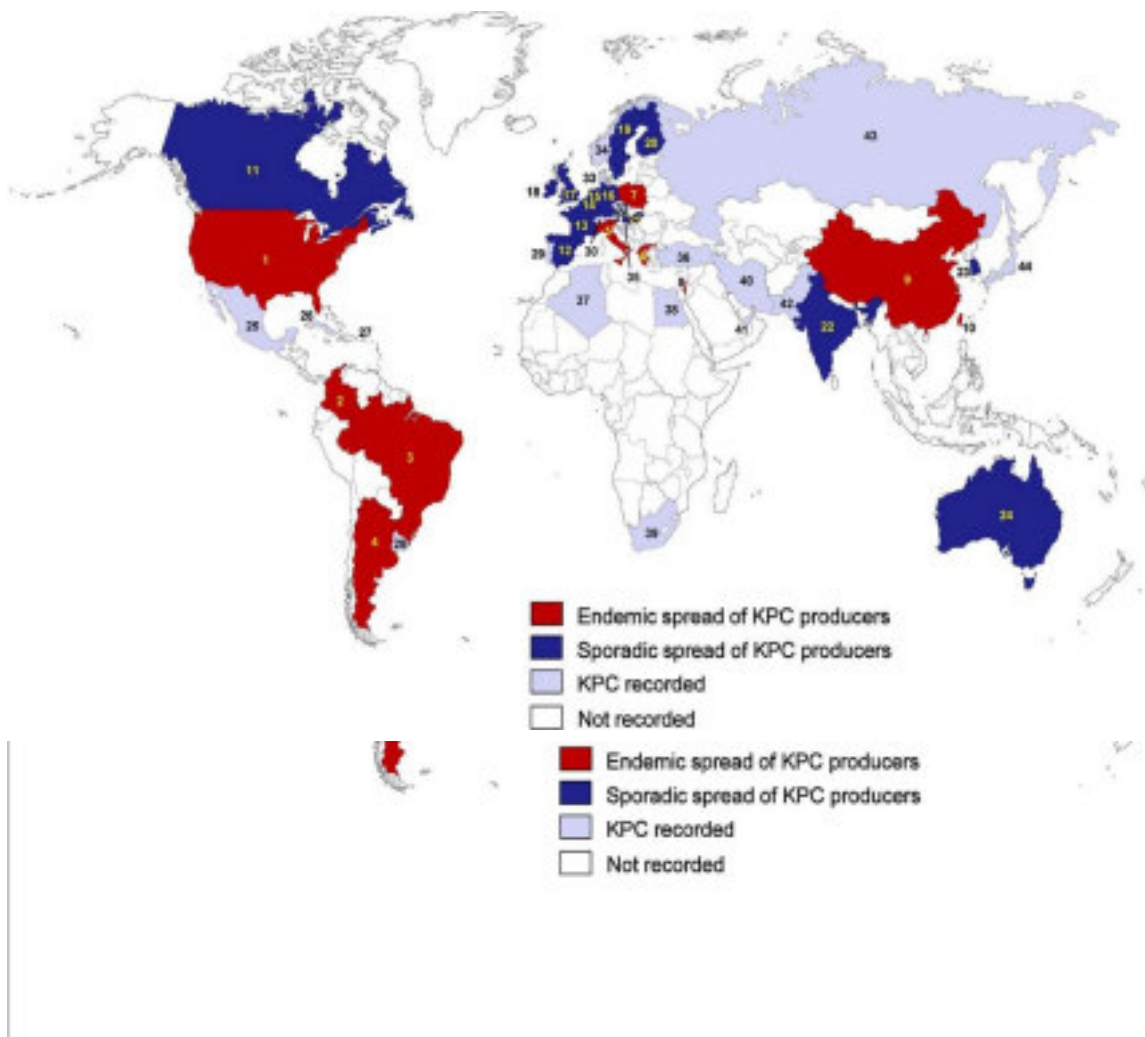


Figura 3. Características epidemiológicas de *K. pneumoniae* productora de KPC en el mundo. [7]

Los hallazgos de KPC en Argentina datan del año 2006 en la Ciudad de Buenos Aires. Desde entonces fueron recopiladas muestras para la caracterización e identificación de los clones productores de la diseminación en nuestro país. En estudios realizados en el año 2011 se determinó que la diseminación estuvo a cargo del gen *bla<sub>KPC</sub>*<sup>2</sup>, y que ST258 representaba el 94% de los aislamientos recolectados.[16]

Estudios más recientes demuestran cambios en la epidemiología de los linajes de *K. pneumoniae* productoras de KPC en muestras clínicas en el país. Se detectó la emergencia de ST25 y ST11 a expensas de ST258 y se documentó ST307, clon de alto riesgo. Este cambio epidemiológico en el país es importante destacarlo ya que ST258 es considerada de mediana virulencia por ser susceptible a la acción del suero y la fagocitosis, mientras que ST25 es una cepa más virulenta. [14]

## Infecciones causadas por K. pneumoniae

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) son infecciones adquiridas en el contexto de internación. El concepto se extiende abarcando no solo a pacientes internados, sino también a aquellos que tienen contacto permanente con el sistema de salud en general como en el caso de pacientes dializados, provenientes de geriátricos o centros de rehabilitación.

La adquisición de una IACS tiene implicancia en la morbilidad, mortalidad, prolongación de días de internación y costos para el sistema de salud por lo que es necesaria la implementación de medidas de control para prevenir las mismas.

La transmisión al paciente se genera desde reservorios que se encuentran formando parte del sistema de salud. Las causas de la transmisión de microorganismos pueden ocurrir por dos eventos independientes, pero conectados al mismo tiempo. El primer evento depende de la falta de programas de control de infecciones o insuficientes recursos para la implementación del mismo. El segundo evento ocurre con el ingreso del microorganismo en el paciente cuando se realizan prácticas invasivas sobre este como pueden ser asistencia respiratoria mecánica (ARM), colocación de catéteres, alimentación parenteral, traqueotomías, entre otros.

Uno de los principales factores de los que depende la cadena de transmisión hacia los pacientes es el humano, comprendido por el personal médico, enfermeros, camilleros y cualquier persona que tenga contacto con el paciente. Otro factor muy importante es la capacidad inmunitaria del paciente de combatir la entrada del microorganismo, de modo que estas infecciones ocurren cuando en el paciente existe un estado de inmunodepresión. La probabilidad de encontrar este tipo de pacientes aumenta cuando las estadías hospitalarias son prolongadas o se está bajo tratamientos antibióticos prolongados. [17]

Las IACS ocurren con una frecuencia de entre 4 y 13% de los pacientes ingresados en un nosocomio y aumenta en las áreas de cuidados intensivos. En los pacientes quirúrgicos, el riesgo aumenta según el tipo de herida. [18]. De los microorganismos causantes de IACS, los más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Clostridium difficile*, Complejo *Acinetobacter* y *K. pneumoniae*. [19]. En el caso de *K. pneumoniae* se asocia a un 2 al 5% de infecciones nosocomiales, los sitios de infección más comunes son el tracto urinario, tracto respiratorio, bacteriemias, entre otros.[18]

18

## Resistencia antimicrobiana

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una de las 10 amenazas a la salud pública a las que se enfrenta la humanidad. Es un problema globalizado, que amenaza directamente a la economía de todos los estados. Según cálculos de la OMS para el año 2050 van a morir 10 millones de personas por enfermedades asociadas a la resistencia antimicrobiana. [20]

La resistencia antimicrobiana ocurre naturalmente, producto de la evolución de los microorganismos ya sea por eventos de mutaciones genéticas, como de intercambio de material genético. Ahora bien, la presión selectiva originada por el uso de los antimicrobianos hace que prevalezcan microorganismos resistentes por sobre los sensibles, generando un cambio constante y progresivo en la línea evolutiva de los microorganismos. La ubicuidad de los microorganismos en el medio ambiente y formando parte de la biota de diferentes tejidos y sistemas en los seres humanos y animales, hace que estos formen parte también del proceso evolutivo del ser humano en su relación con el mundo.

Tanto es así que el uso inadecuado y excesivo de antimicrobianos, principal causante de esta emergencia global, excede al uso en clínica en seres humanos, pasa la frontera de la medicina y las especies cuando se observa que más del 60% del consumo de antimicrobianos en el mundo se direcciona hacia los animales de consumo para aumentar la sobrevida y fomentar el engorde, de modo que pasamos la frontera de la salud para entrar en la



económica.

El aumento de las infecciones generadas por microorganismos multirresistentes generan mayores estadías en los hospitales, con tratamientos más costosos, generando una alta tasa de morbilidad y mortalidad, lo que se traduce en el detrimento de la economía de los estados, no solo por los gastos asociados a la internación y el cuidado del paciente, sino también por el descenso en la productividad.

Una de las causas más importantes de la resistencia antimicrobiana es el uso indebido y excesivo de antimicrobianos. Desde el descubrimiento del primer antibiótico hasta la fecha se han salvado millones de vidas en el tratamiento con los mismos, pero el avance de las infecciones con organismos multirresistentes hará que se vuelva a la línea de inicio teniendo en cuenta la tasa de aumento de las resistencias y el hecho de que no se suman al mercado nuevos antimicrobianos desde hace 20 años.

19

La falta de acceso al agua potable, la deficiencia de higiene, las pobres medidas de prevención y control de enfermedades tanto en centros de salud como en explotaciones agrícolas sumado a la falta de acceso a medicamentos y medios de diagnóstico accesibles y de calidad, generan además una brecha entre los países en el control de este problema emergente.

El efecto de la globalización tiene un papel fundamental en la transmisión de estas resistencias. Como ejemplo se puede observar la epidemiología de *K. pneumoniae* productora de KPC aquí presentada, donde al cabo de aproximadamente 10 años la resistencia a carbapenemes por la enzima KPC se extendió a casi todas partes del mundo. Es por ello que este tema es de preocupación internacional y forma parte de los principales tópicos de discusiones en las cumbres internacionales de Estados, como el G20, ya que requiere no solo la participación concreta y activa de los Estados en su región, sino también la colaboración entre estos. [21]

El enfoque “One Health” reúne diferentes sectores que intervienen en la salud de los seres humanos, los animales, las plantas y la producción de éstos y en el medio ambiente para trabajar en conjunto en la puesta en marcha de programas, políticas, legislación e investigaciones para lograr mejoras en la salud pública.

En 2017 la OMS confeccionó una lista de “patógenos prioritarios”, cuyo grupo de prioridad crítica incluye a las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Entre tales bacterias se incluyen *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. y varias enterobacterias como *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia* spp., y *Proteus* spp., que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como bacteriemias y neumonías.[22]

La situación actual demuestra un aumento progresivo de las resistencias en agentes etiológicos causantes de infecciones bacterianas más comunes. Por ejemplo, la tasa de resistencia a la ciprofloxacina, un antibiótico utilizado habitualmente para tratar infecciones urinarias, registró una variación desde el 8,4% al 92,9% para *E. coli* y del 4,1% a 79,4% para *K. pneumoniae* en los países que presentaron datos al Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS). En algunos países los antibióticos carbapenémicos ya no son eficaces en más de la mitad de los pacientes con infecciones por *K. pneumoniae*, debido a la resistencia. [22]

La colistina es el único tratamiento, utilizado como último recurso para infecciones potencialmente mortales por enterobacterias resistentes a los antibióticos

20

carbapenémicos. También se han detectado bacterias resistentes a la colistina en varios países y regiones, para este tipo de infecciones no existe actualmente un tratamiento antibiótico eficaz.

Cada año, la OMS examina las líneas preclínicas y clínicas de desarrollo de antibacterianos para valorar su progresión con respecto a la lista de patógenos prioritarios. Sigue habiendo una laguna importante en investigación y desarrollo, en particular para los antibacterianos dirigidos contra las bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos carbapenémicos. [21]

Se requieren más innovaciones e inversiones en investigaciones operacionales, y en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos antimicrobianos, vacunas y medios de diagnóstico, especialmente los dirigidos

contra bacterias gramnegativas críticas.[30]

Estudios recientes sobre el incremento del fenotipo de resistencia a través de 20 años a nivel mundial y sectorizado por continentes, demuestra un aumento sostenido de la resistencia antimicrobiana en todas las especies de vigilancia, con un aumento marcado en América Latina por sobre el resto de las regiones en el caso de las enterobacterias productoras de carbapenemasas.[23]

La situación epidemiológica en la Argentina está a cargo del servicio de Antimicrobianos del Instituto “Dr. Carlos G. Malbrán” dependiente de ANLIS Malbrán donde se llevan a cabo trabajos de diagnóstico diferencial, programas de evaluación externa de Calidad, formación de recursos humanos y líneas de investigación. Llevan adelante la monitorización de las resistencias de las bacterias más importantes en el área clínica, evaluando desde los hospitales que forman parte del proyecto la evolución de los organismos resistentes en nuestro país. Son, además, quienes dan parte de las alarmas de emergencias de nuevas cepas resistentes y centralizan las derivaciones de todos los centros de salud del país. [24]

Según los últimos boletines emitidos por el servicio de Antimicrobianos, donde se evalúa la tendencia entre 2010 y 2020, el aumento en la resistencia a los antibióticos de las especies multirresistentes de mayor relevancia clínica ha sido sostenido, con un incremento de casos remitidos a este servicio, como puede observarse en la figura 4. [25]



Figura 4. Resumen de resistencias críticas 2020. [25]

Las resistencias a los carbapenemes y cefalosporinas de tercera generación fueron aumentando en las especies *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, como puede observarse en las figuras 6 y 7. Si se focaliza en la variación entre 2019 y 2020, períodos pre y durante la pandemia, se observa que el aumento es aún más marcado.

*K. pneumoniae* en particular tuvo un aumento del 10% entre 2010-2019, período pre pandemia y se observó el mismo incremento al cabo de un año, en el período 2019- 2020. [25]



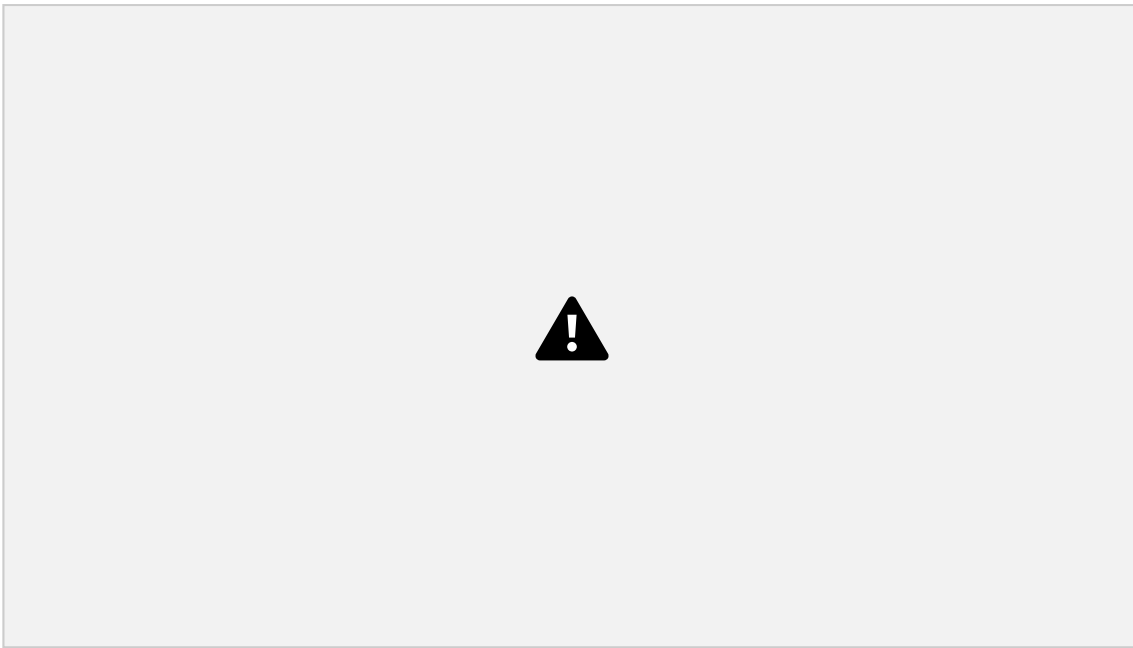
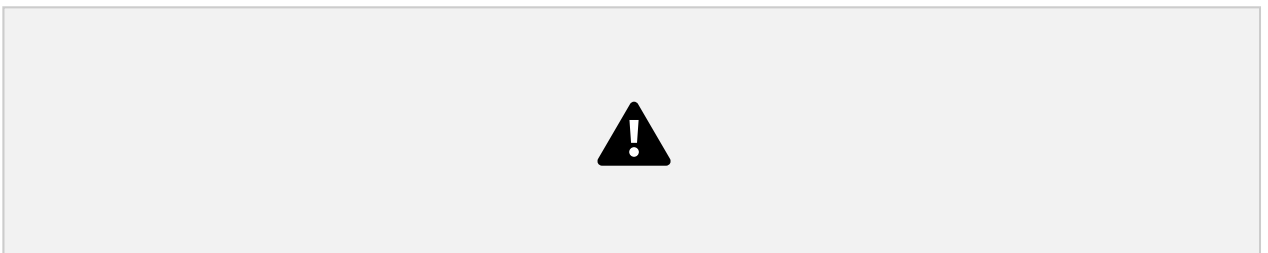
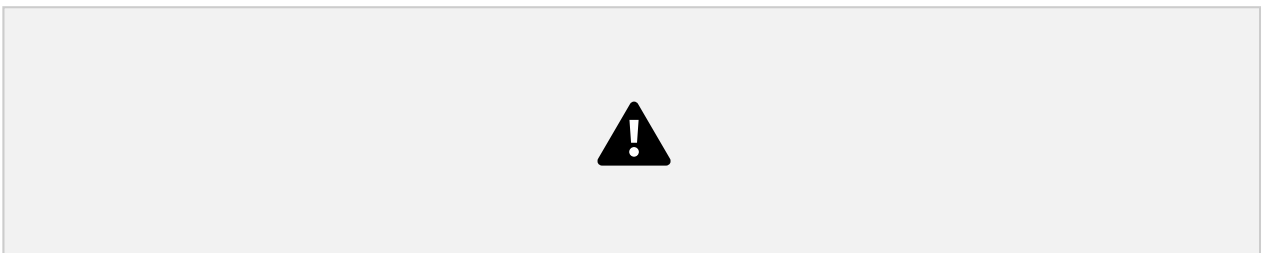


Figura 5. Resistencia a imipenem. Período 2010-2020 [25]



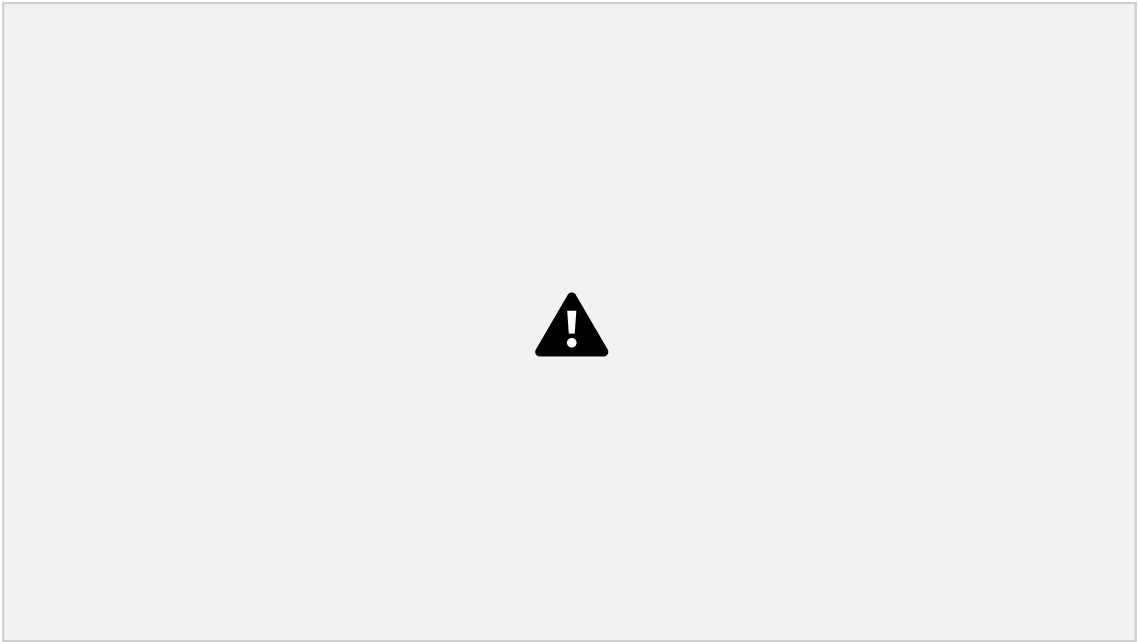


Figura 6. Resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Período 2010-2020. [25]

23

En *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, se observó un aumento importante en la resistencia a Tigeciclina y Amikacina, que están dentro de las opciones de tratamiento antibiótico reducido de las infecciones causadas por este microorganismo. (Figura 8).

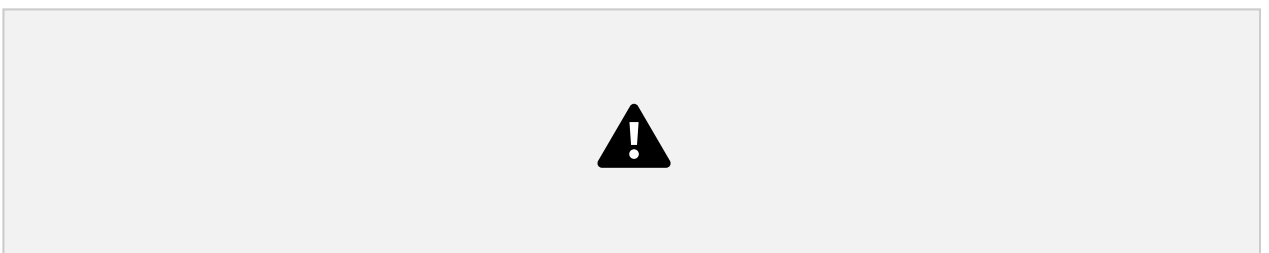




Figura 7. Evolución de Resistencia a antibióticos de *K. pneumoniae*.  
Período 2010-2020. [25]







Figura 8. Evolución de Resistencia a antibióticos de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. Período 2010-2020. [25]

El clon epidémico de *Klebsiella pneumoniae* ST258 tuvo una diseminación muy rápida desde el año 2010, comparada con la diseminación paulatina de por ejemplo otras carbapenemasas como son NDM y OXA-163. Sin embargo, en períodos pre-pandémicos se observó un aumento paulatino de metalobetalactamasas, en particular de la NDM a expensas de KPC. Este cambio en la distribución se vio profundizado en el período de pandemia, y vino acompañado con un aumento en el nivel de resistencia de los carbapenemes en general (figura 6), y la emergencia de microorganismos doble y triple productores de carbapenemasas. La emergencia de estos microorganismos doble y triple productores motivaron la publicación de una alerta epidemiológico desde Antimicrobianos de Malbrán junto a protocolos para detectar estas cepas. El 60 % de las cepas recibidas fueron productoras de KPC+NDM, combinación que no había sido descripta antes en nuestro país, con prevalencia en *K. pneumoniae* como especie productora. [3, 23]

En octubre del 2021, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió un alerta epidemiológico ante la diseminación de bacterias productoras de más de dos de estos mecanismos de resistencia, donde detalla casos documentados en Argentina, Uruguay, Ecuador, Guatemala y Paraguay. [27]

### Pandemia Covid-19 y su impacto en el cuidado de la salud.

El mundo ha experimentado una de las pandemias más complejas dadas por el virus COVID-19, que se extiende desde finales de 2019 y aun persiste. El aumento de casos positivos constante producto de rebrotes debidos a nuevas variantes llevaron a tener más de 218 millones de casos positivos y más de 4

millones de muertos hasta la fecha. En Argentina ya son más de 5 millones los casos positivos de COVID-19 y más de 100 mil los muertos por dicha enfermedad [1]

En este contexto los sistemas de salud se vieron desbordados. El aumento de la ocupación de las salas de cuidados críticos fue exponencial, acompañado del aumento de las intervenciones invasivas en los pacientes como son la asistencia respiratoria mecánica (ARM), cateterizaciones vasculares y vesicales.

Desde el comienzo de la pandemia, la administración de antibióticos fue elevada. La experiencia de la pandemia causada por el virus Influenza en el año 2009 se utilizó como antecedente ya que se observó que las co-infecciones causadas por bacterias multirresistentes generaban un mal pronóstico en los pacientes con neumonía causada por el virus, por lo que la OMS recomendó la utilización de tratamientos antibióticos empíricos para poder morigerar las infecciones asociadas en esta nueva pandemia. Los motivos de la recomendación se basaron en la dificultad de procesar las muestras en el servicio de microbiología en un contexto de hospitales o centros de atención de salud completamente saturados y porque no existían evidencias de tratamientos antivíricos para pacientes en condiciones graves. Estos motivos pueden ser los que han llevado a los médicos a prescribir con más frecuencia antimicrobianos de amplio espectro.

En el contexto de la escalada de los microorganismos multirresistentes como una emergencia mundial, el efecto del uso indiscriminado de antibióticos en una pandemia que sobrepasó todos los niveles de atención de salud, tiene un impacto aun mayor, motivo por el cual desde la OMS se comenzó a incentivar el trabajo en equipo de médicos con los servicios de microbiología e infectología para el uso racional de los mismos. [2]

Estudios recientes demuestran que las co-infecciones en el periodo de mayor impacto por COVID-19 no superaron el 14% de incidencia y que alrededor del 70% de los

enfermedad, recibieron tratamiento antibiótico.[29]

Otro factor importante en el curso de la resistencia antimicrobiana en el contexto de la pandemia por COVID-19 fue la implementación de las medidas de seguridad de higiene desde los sistemas de salud. La falta de Elementos de Protección Personal (EPP), o el uso discontinuado o no adecuado de los mismos sumados a la desviación de los recursos económicos de control de Resistencia Antimicrobiana (RAM) a COVID-19, la interrupción de los hisopados de vigilancia, el aumento de la ocupación de camas en unidades de cuidados intensivos y el incremento de la estadía en las mismas contribuyeron a la criticidad de la situación de las RAM. [29]

La infección por COVID-19 constituye en sí misma un riesgo para la salud sobre todo en pacientes con patologías preexistentes o adultos mayores, provocando la muerte. Las coinfecciones bacterianas y micóticas pueden complicar el curso de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [30]. De hecho, un gran estudio multicéntrico retrospectivo informó que para la mitad de los pacientes que murieron de COVID-19, se desarrolló una coinfección bacteriana secundaria durante la hospitalización [31]. En un estudio retrospectivo en China, el segundo patógeno respiratorio más común detectado en pacientes con COVID-19 fue *K. pneumoniae*, solo después de *Streptococcus pneumoniae* [32].

## Objetivo general

En la pandemia por Covid-19 se han perdido muchas vidas por la infección con este virus y coinfecciones con *K. pneumoniae*. Los pacientes hospitalizados por largos períodos de tiempo en cuidados intensivos con asistencia respiratoria mecánica se ven multiinfectados por patógenos oportunistas, lo que los lleva a la muerte. Entre estos microorganismos la *K. pneumoniae* podría ser uno de los patógenos encargados del deterioro de la salud de los pacientes internados en estado grave por COVID-19. En este sentido se propone como objetivo general determinar la prevalencia de la colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en pacientes colonizados por especies productoras de carbapenemasas internados por COVID-19 en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio de la Trinidad

Quilmes en el período de mayo del año 2020 a agosto del 2021.

27

## Objetivos específicos

- Revisión bibliográfica de la temática.
- Siembra de muestras de hisopados rectales en placas con medio selectivo para bacterias resistentes a carbapenemes (medio CHROMagar KPC-BD)
- Siembra de colonias que desarrollan en medio selectivo en placa Mueller-Hinton para determinar mecanismo de resistencia mediante método de sinergia.
- Tipificación bacteriana a fin de determinar el género de la bacteria productora de KPC.
- Análisis estadístico de los resultados.

## Materiales y métodos

Siembra en medios de cultivo: Se realizará la siembra primaria de las muestras de hisopados rectales provenientes de pacientes del área de cuidados críticos en medios de cultivo sólidos en placa CHROMagar KPC (Becton Dickinson). La siembra se realiza con el hisopo que contiene la muestra, mantenida en agar (Imagen 3). Este medio de cultivo es un medio selectivo para la detección de bacterias Gram negativas con susceptibilidad reducida a la mayoría de los carbapenemes, es decir, seleccionará aquellas bacterias que tengan algún grado de resistencia a la mayoría de los carbapenemes Este mismo medio será cromogénico para diferentes géneros o grupos de bacterias, lo que servirá luego para orientar la tipificación del microorganismo desarrollado, las bacterias del grupo KES, dentro de la cual se encuentra *K. pneumoniae*, crecen color azul (Imagen 3), las *Acinetobacter* spp. crece color blanco y *Pseudomonas* spp color verde.



Imagen 3. *K. pneumoniae* desarrollada en placa CHROMagar KPC (Izquierda). Hisopado rectal, muestra primaria (Derecha).

Identificación de mecanismo de resistencia de colonias que desarrollan en medio selectivo para KPC: Las colonias que crecen en el medio selectivo luego de 24 a 48 hs de incubación serán seleccionadas para la detección fenotípica de enzima KPC y MBL mediante método de sinergia con discos (BBL Sensi-Dis BD) en medio Müeller

Hinton (Britania). Para esto se prepara una dilución al 0,5 de la escala de Mc. Farland de la colonia de interés en solución fisiológica. Se siembra en una placa Müeller-Hinton mediante técnica de siembra en césped. Posteriormente se colocan los discos y se deja incubar 24 hs para observar el crecimiento y la interacción con los discos. La sinergia de IMIPENEM y MEROPENEM con

ACIDO FENILBORÓNICO mostraran la presencia de carbapenemasa tipo KPC (Imagen 4), la sinergia de los mismos antibióticos con EDTA mostraran la presencia de carbapenemasa tipo MBL (Imagen 5). Cuando se observa resistencia a IMIPENEM y MEROPENEM y ninguna sinergia es positiva, se informa como aislamiento productor de carbapenemasa multirresistente -MR (Imagen 6).

29

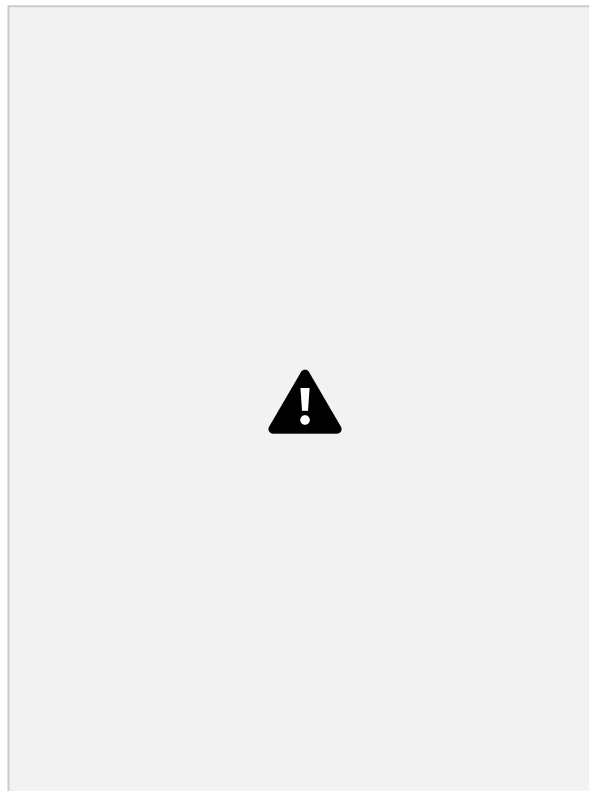


Imagen 4. Sinergia de discos positiva para KPC.

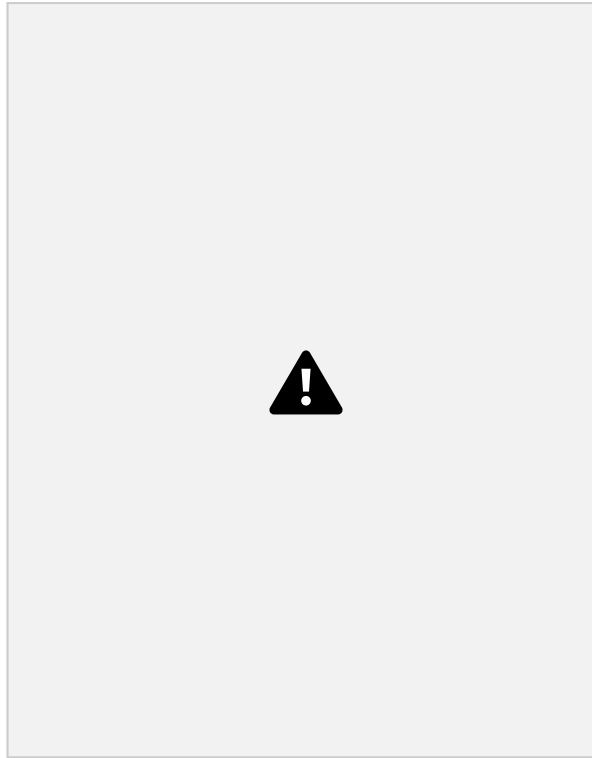


Imagen 5. Sinergia positiva para MBL.

30

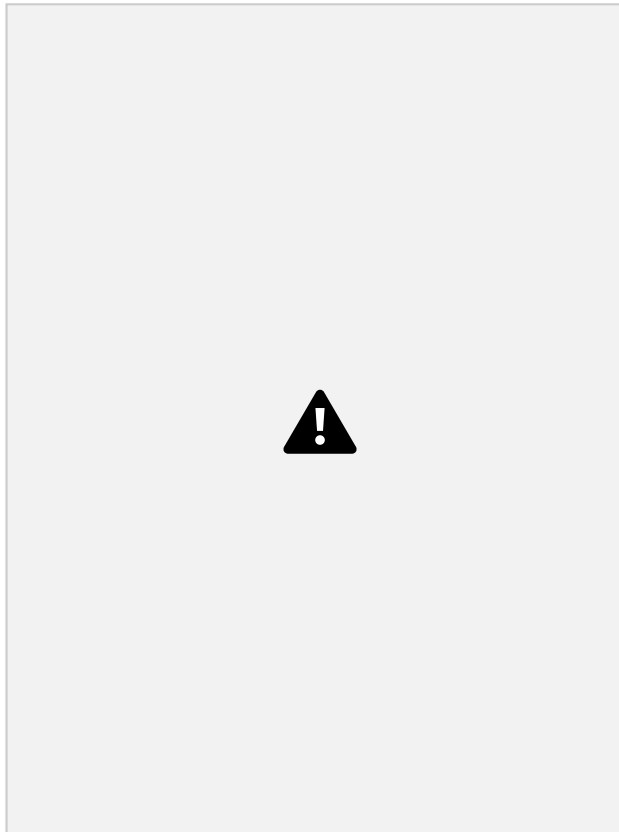


Imagen 6. Desarrollo resistente para ambos carbapenemes, sin sinergia con EDTA o Borónico.



Tipificación bacteriana: Se realizará la tipificación de aquellas muestras cuyo cultivo haya producido desarrollo en las placas en medio de selectivo CHROMagar KPC y tengan confirmación fenotípica de presencia de enzima KPC mediante prueba de sinergia de discos. Las pruebas bioquímicas se realizan a partir de la toma de colonias del medio CHROMagar con anza para posteriormente inocular los tubos de las siguientes pruebas bioquímicas: Sulfuro- Indol- Movilidad (SIM), Lysin Iron Agar (LIA), Medio de Motilidad- Indol-Ornitina (MIO) y Triple Sugar Iron (TSI), donde *K. pneumoniae* responde al perfil SIM donde no produce sulfuro, no produce indol y no tiene movilidad (característica fuerte en la tipificación), MIO se observa que no utiliza la ornitina como fuente de energía, TSI (ácido/ácido con producción de gas) utiliza lactosa, sacarosa y glucosa como fuente de energía, LIA, Lisina positivo (evidencia actividad de enzima Lisina descarboxilasa).

31

Análisis estadístico: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todas las muestras de hisopados rectales provenientes de pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Área Covid del Sanatorio de la Trinidad Quilmes, obtenidos desde Mayo del 2020 a Agosto del 2021.

Los hisopados rectales corresponden al programa de vigilancia, realizados al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, y posteriormente uno semanal por paciente, aquellos pacientes que daban positivo para microorganismos multirresistente no volvían a ser hisopados bajo el programa de control de infecciones. En este programa se buscan Enterobacterias multirresistentes que pueden formar parte de la biota intestinal de los pacientes, actuando de este modo como reservorio, con el fin de tomar medidas para evitar su transmisión. Dentro de las Enterobacterias se buscó de modo preciso aquellas que fueran productoras de carbapenemasas.

La población seleccionada para el cálculo de la prevalencia fueron todos los hisopados positivos para especies productoras de carbapenemasa. Los datos

se dividieron mensualmente y se seleccionaron los resultados a fin de no repetir en el mes a pacientes con el mismo resultado.

Se realizaron distribuciones en base a mecanismo de resistencia y especies encontradas, y se calculó la prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC mensuales y luego se hizo un promedio para el cálculo en períodos divididos en cuatrimestres con el objetivo de realizar un análisis de la evolución de las poblaciones predominantes en cada uno de ellos. La elección de esta división temporal se realizó en base a las diferentes demandas generadas en el servicio de Cuidados Intensivos, conforme avanzaba la pandemia. De este modo, se divide en cuatro cuatrimestres donde el primero corresponde al período Mayo-Agosto 2020, el segundo Septiembre- Diciembre 2020, el tercero Enero Abril 2021 y el cuarto a Mayo- Agosto 2021. Los períodos de Agosto- Diciembre de 2020 (segundo cuatrimestre) y Mayo- Agosto de 2021 (cuarto cuatrimestre) corresponden a los períodos de mayor demanda en internación, correspondientes a su vez a las olas de COVID-19 registradas en el país. (figura 9)



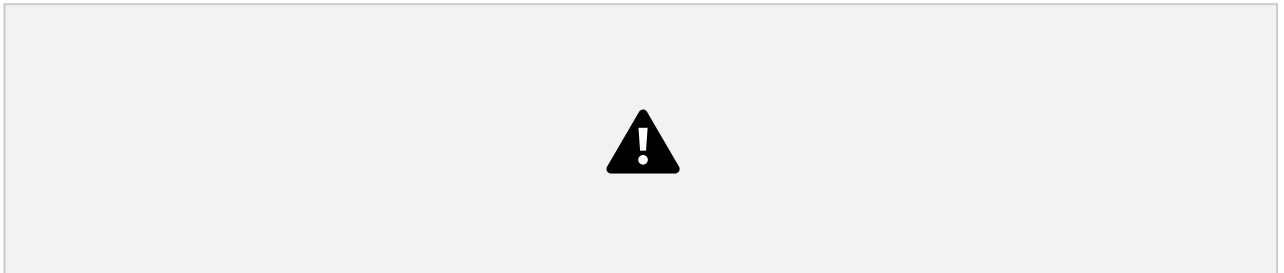
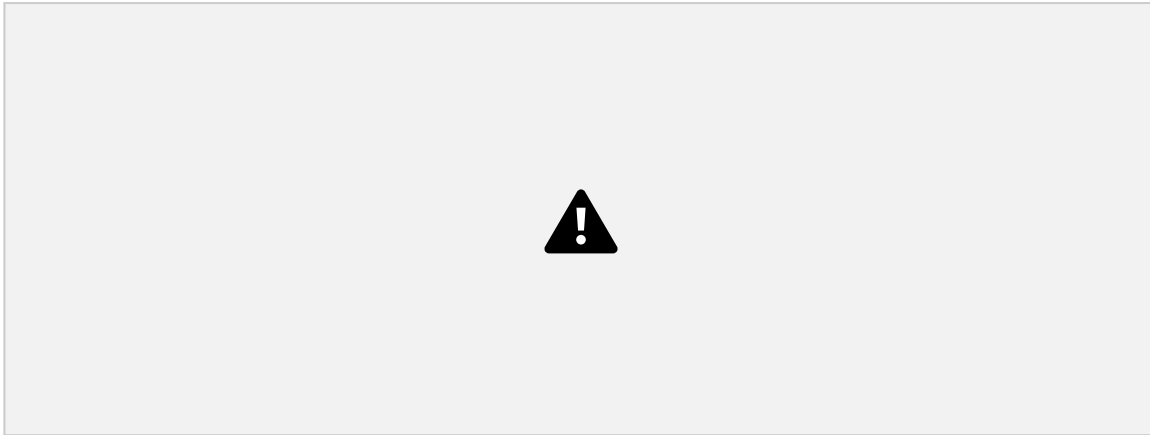


Figura 9. Evolución de casos confirmados en Argentina según <https://covid19.who.int/region/amro/country/ar>

Los datos fueron extrapolados a una planilla de Excel, (Office 2019) programa utilizado para realizar los cálculos.

Los resultados se agruparon en promedios cuatrimestrales, los gráficos presentados en sus valores nominales. Se generaron tablas de contingencia de 2x2 y se utilizó el estadístico Chi cuadrado ( $\chi^2$ ), se asumió una diferencia estadísticamente significativa para  $p < 0,05$ , en la comparación entre períodos.

## Resultados

Se analizaron 682 hisopados rectales de vigilancia del Área de Cuidados intensivos del Sanatorio de la Trinidad de Quilmes, de los cuales 241 resultaron positivos para especies productoras de carbapenemasas, con un promedio general de todo el período de positividad del 37,3%.

Las especies colonizantes en el lugar de trabajo en todos los períodos fueron *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Se obtuvieron aislamientos esporádicos de las especies *E. cloacae*, *E. coli* y *K. oxytoca*. Las proporciones de cada especie fueron variando en los diferentes períodos con una prevalencia de *K. pneumoniae* en los dos primeros períodos y en los últimos dos la prevalencia fue de *A. baumannii*. Los mecanismos de resistencia obtenidos en los aislamientos fueron KPC, MBL y MR (carbapenemasa pero no del tipo KPC

o MBL). El mecanismo de resistencia tipo KPC

33

fue el predominante en los primeros dos períodos con un descenso a partir del tercer período.

Los mecanismos de resistencia observados para la especie *K. pneumoniae*, fueron KPC y MBL. Las especies productoras de KPC fueron predominantes en los primeros dos períodos. A partir del tercer período se observó el descenso paulatino de *K. pneumoniae* productoras de KPC y la emergencia de productoras de MBL. Hacia el cuarto período se detectan productoras de KPC+MBL para esta especie.

La especie predominante en los primeros dos períodos fue *K. pneumoniae*, con un descenso de la misma a partir del tercer período. En simultáneo se observa el aumento de la especie *A. baumannii* (MR) que es la predominante al finalizar el cuarto período

El porcentaje de positividad y las proporciones de *K. pneumoniae* y sus mecanismos de resistencia encontrados se muestran en el cuadro 1.

Cuatrimestre	% Positivos	% Kp KPC*	% Kp MBL**	% Kp MBL+KPC
1 <sup>er</sup>	38,5	40,0	0,0	0,0
2 <sup>do</sup>	45,2	74,5	0,0	0,0
3 <sup>er</sup>	28,6	38,6	14,3	0,0
4 <sup>to</sup>	37,0	13,5	14,4	5,8

Cuadro 1. Porcentaje de hisopados positivos para especies productoras de carbapenemasas, porcentaje de *K. pneumoniae* productoras de KPC y porcentaje de *K. pneumoniae* productoras de MBL, porcentaje de *K. pneumoniae* doble productora de carbapenemasas (KPC + MBL) divididas en períodos. \**K. pneumoniae* productora de KPC \*\**K. pneumoniae* productora de MBL

En el cuadro 2 se muestra la distribución de las especies encontradas, divididas por mecanismo de resistencia en los cuatro períodos, donde:

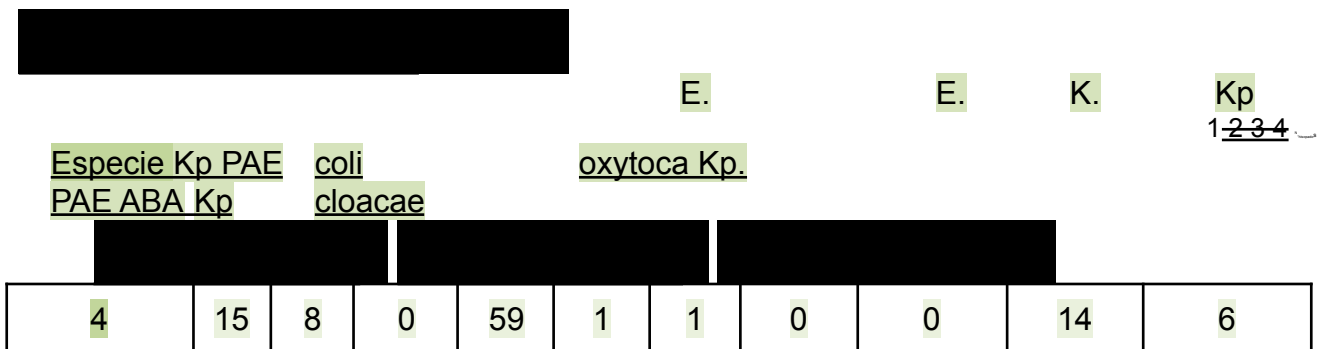
MBL: especies productoras de carbapenemasa tipo MBL

MR: especies productoras de carbapenemasa  
 KPC: especies productoras de carbapenemasa tipo KPC  
 KPC+MBL: especie doble productora de carbapenemasa.  
 Kp: K. pneumoniae

34

PAE: P. aeruginosa

ABA: A. baumannii



Cuadro 2. Especies separadas según mecanismo de resistencia.

### Hisopados rectales realizados Totales y Positivos

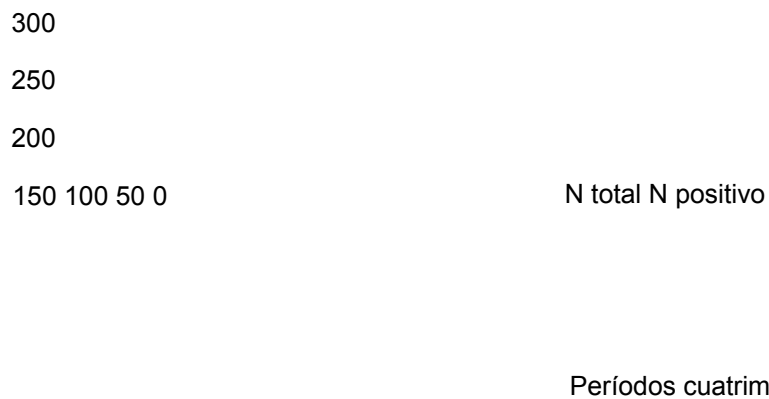


Figura 10. Hisopados rectales (HR) positivos para carbapenemasas respecto de los hisopados realizados

1 2 3 4

### Hisopados rectales positivos

50,0  
45,0  
40,0  
35,0  
30,0  
25,0

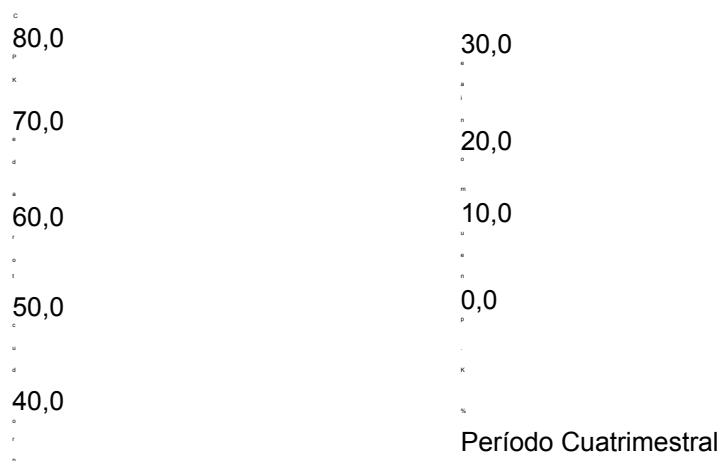
20,0  
% Postivos  
15,0  
10,0  
5,0  
0,0

1 2 3 4

Período cuatrimestral

Figura 11. Porcentaje de hisopados positivos en cada período cuatrimestral

Porcentaje de hisopados positivos para K.pneumoniae productora de KPC



% KpKPC

### Figura 12. Promedio de prevalencias de *K. pneumoniae* productora de KPC por período cuatrimestral

Se observó un aumento de toma de muestras conforme avanzan los períodos (Figura 10). El porcentaje de hisopados positivos para carbapenemasas fue del 38,5% para el primer período, 45,2% para el segundo período, 28,6% para el tercer período y 37% para el cuarto período. Se observa uniformidad en los resultados positivos en general, con un aumento en el segundo período y un descenso en el tercero. (Figura 11)

En los cálculos de prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC (Kp KPC) entre la cantidad de hisopados positivos obtenidos, se observó un aumento considerable en el segundo

36

período, respecto del primero y fue manteniendo la baja hacia llegar al cuarto período. (Figura 12). Se observaron diferencias significativas al comparar todos los períodos entre sí.

Cuando se realiza el análisis de la prevalencia de especies productoras de los distintos tipos de mecanismos de resistencia encontramos que las especies productoras de carbapenemasas – MR (no del tipo KPC y no MBL), son *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, donde *A. baumannii* es la predominante en todos los períodos. (Figura 13)

La especie predominante productora de KPC fue *K. pneumoniae*. Se encontraron aislados de *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca* y *P. aeruginosa* productores de esta enzima. (Figura 14)

Respecto del mecanismo de resistencia tipo MBL, se observa a la especie de *P. aeruginosa* como predominante en los dos primeros períodos, como únicas productoras. A partir del tercer período se observa una emergencia de *K. pneumoniae* productora de MBL, la cual finalmente es predominante en el cuarto período. (Figura 15)

### Especies productoras de carbapenemasas MR (No MBL y No KPC)

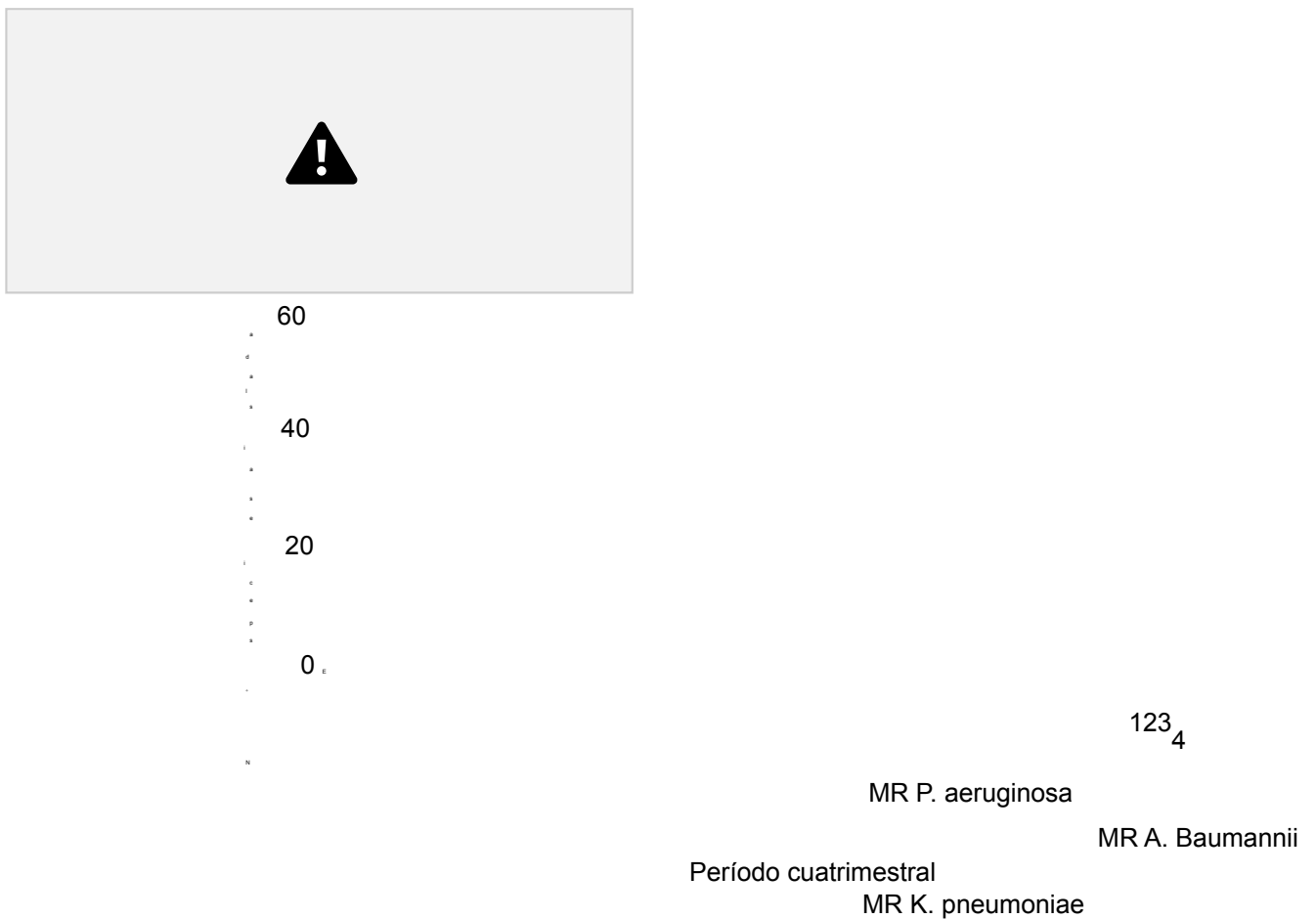


Figura 13. Especies productoras de carbapenemasas no KPC y no MBL en los cuatro períodos



### Especies productoras de carbapenemasas tipo KPC

37

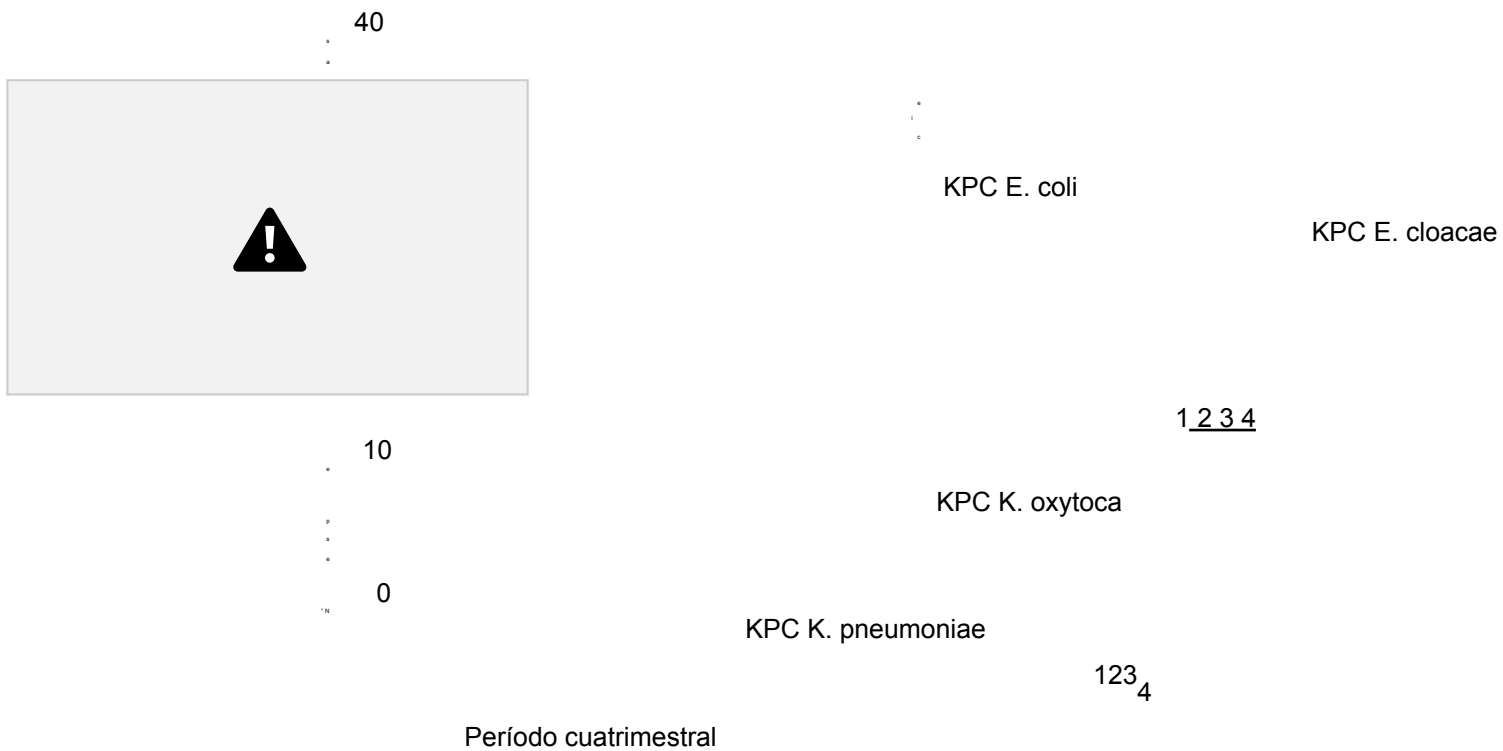
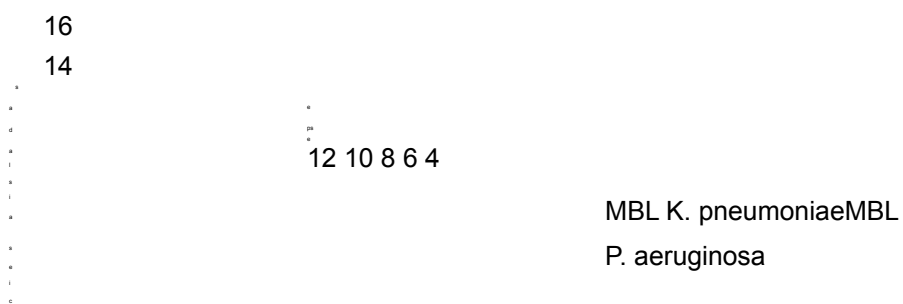


Figura 14. Especies productoras de KPC en los cuatro períodos.

### Especies productoras de carbapenemasas tipo MBL



## Período cuatrimestral

Figura 15. Especies productoras de MBL en los cuatro períodos.

Al mismo tiempo se analizan los meses dentro de cada período, enfocando en los mecanismos de resistencia y proporciones de las especies mayoritarias detectadas.

En el primer período se observó que las especies aisladas de los hisopados de vigilancia fueron variadas, es en este período donde encontramos aislamientos de *E. cloacae* y *E. coli* productoras de KPC, en los meses de mayo y agosto del 2020. Se observa que para el mes de junio no se hallaron resultados positivos. La especie predominante en todo el período fue *K. pneumoniae* (Kp) con el 53%, seguida de *P. aeruginosa* (PAE) con un 37% y por *A. baumannii* (ABA) con un 11%. (Figura 16)

38

En el segundo período se detectó un ascenso paulatino de la cantidad de positivos detectados conforme avanzan los meses del período. Los porcentajes obtenidos según especie fueron del 78% para *K. pneumoniae* (Kp), seguida por *P. aeruginosa* (PAE) con el 18% y *A. baumannii* (ABA) con el 4%. La prevalencia fue de *K. pneumoniae* productora de KPC en todos los meses del período. (Figura 17)

En el tercer período se observó el descenso de la prevalencia de *K. pneumoniae* productora de KPC a partir del mes de marzo, con la emergencia de esta especie productora de MBL. La prevalencia en todo el período de *K. pneumoniae* es del 59%, donde el 73% de éstas corresponden a KPC y 27% a MBL. (cuadro 3) (Figura 18)

*K. pneumoniae* n MBL nKPC nKPC+MBL %KPC %KPC+MBL  
% MBL

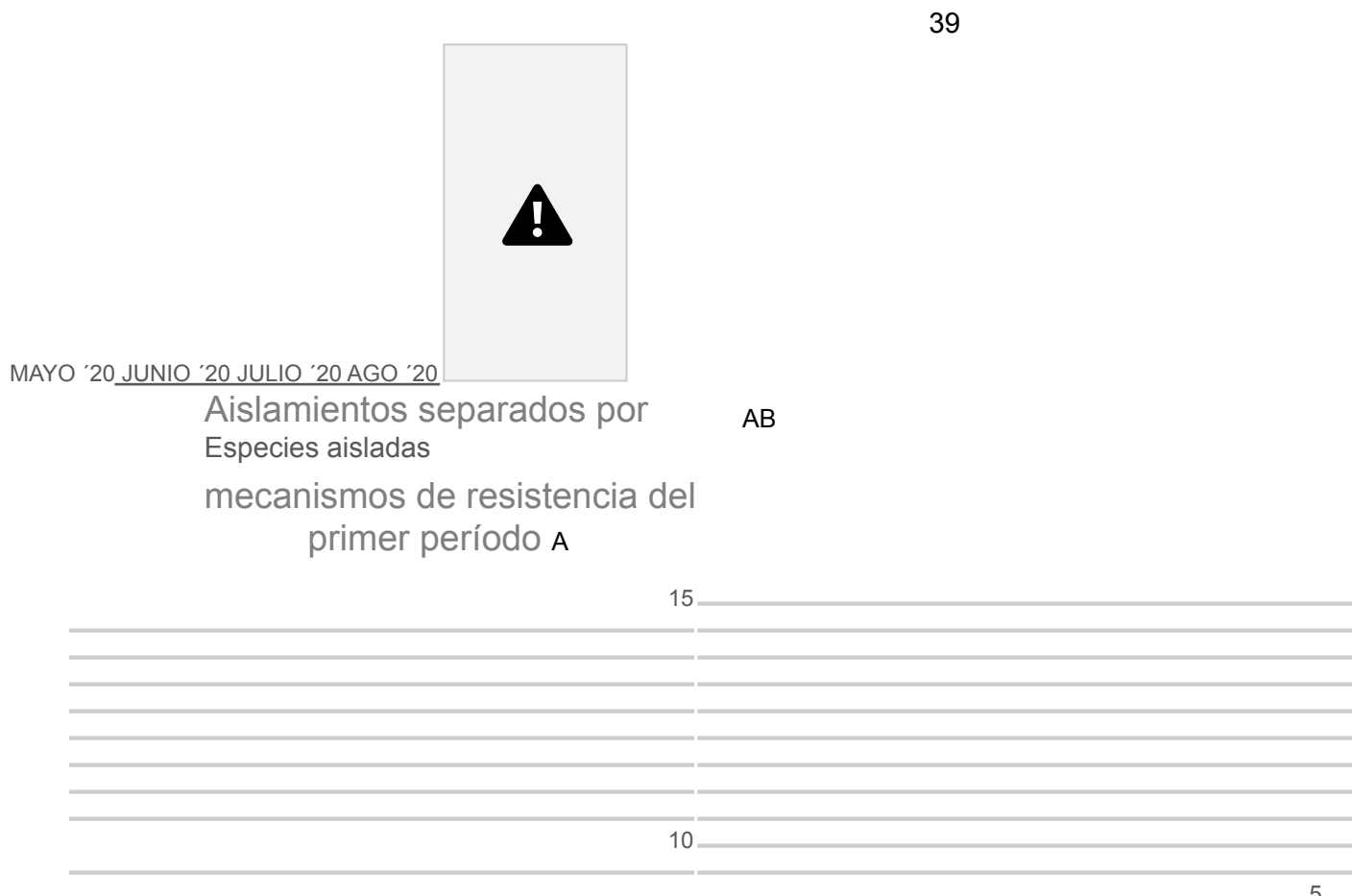
Período 1 0,0 8,0 0 0 100  
Período 2 0,0 35,0 0 0 100  
Período 3 10,0 27,0 0 27 73

Período 4	15,0	14,0	6	42,8	40,0	17,2
-----------	------	------	---	------	------	------

Cuadro 3. Aislamientos de *K. pneumoniae* obtenidos en los cuatro períodos

separados por mecanismo de resistencia.

En el cuarto período, representado en la figura 19, encontramos una variación considerable en las frecuencias de las poblaciones aisladas, con un viraje a una prevalencia de *A. baumannii* MR (no MBL y no KPC), representando el 61% de las especies aisladas, seguida por la especie *K. pneumoniae* con el 31% y *P. aeruginosa* con el 8%. Se observa a su vez un pico en el mes de junio con un descenso constante hacia agosto del año 2021 para la especie *A. baumannii*. Es importante destacar la emergencia de la especie *K. pneumoniae* doble productora de carbapenemasas del tipo KPC+MBL en este período y el predominio de producción de MBL por sobre KPC para esta especie.



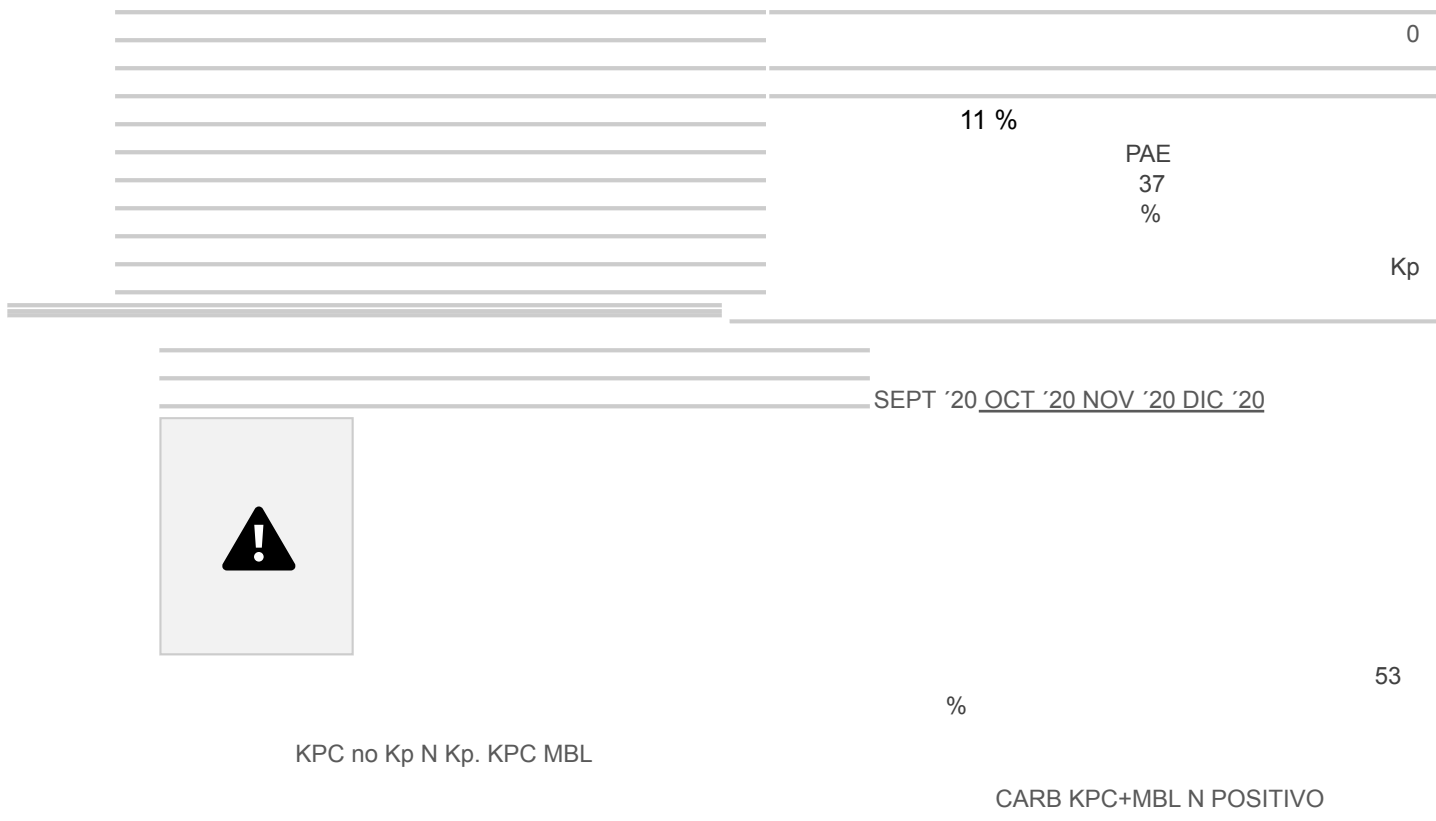
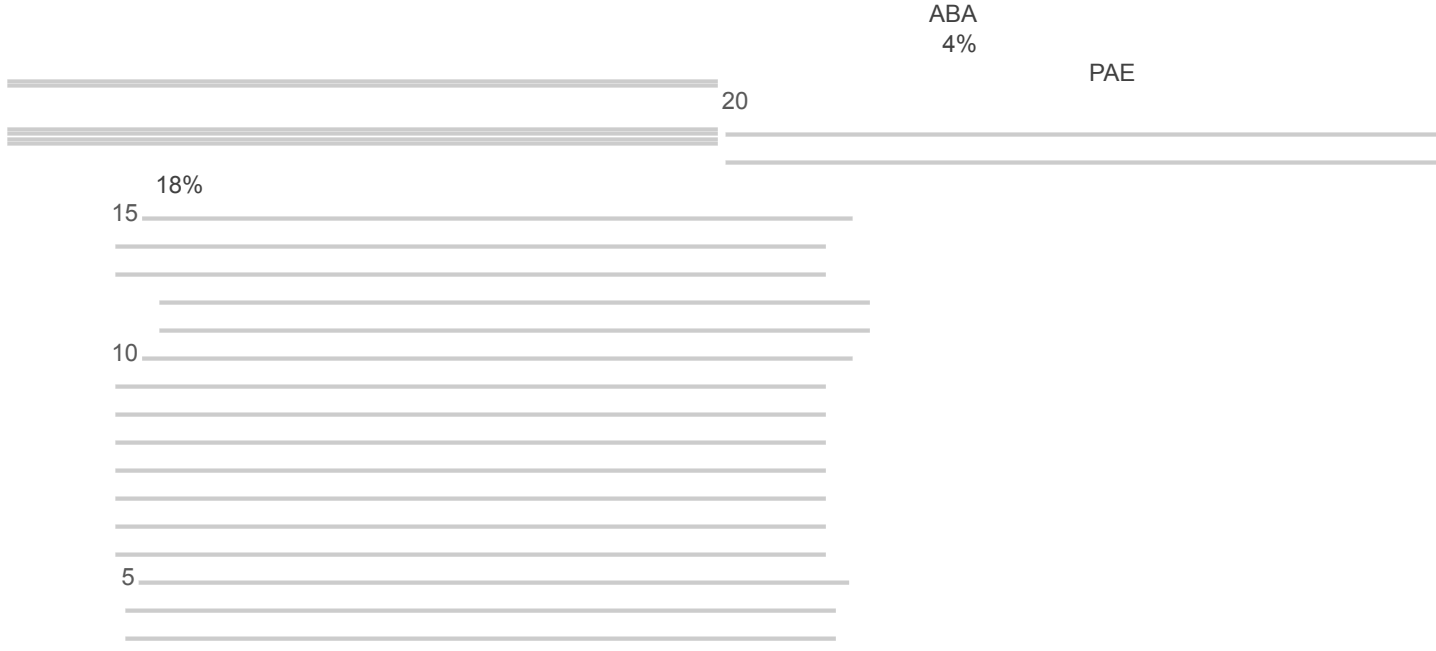


Figura 16. Número de aislamientos mensuales de los diferentes tipos de mecanismos de resistencia (gráfico de columnas). Porcentaje de especies aisladas en todo el período (gráfico de tortas). Correspondientes al primer período.

Especies aisladas

Aislamientos separados por mecanismos de resistencia del segundo período



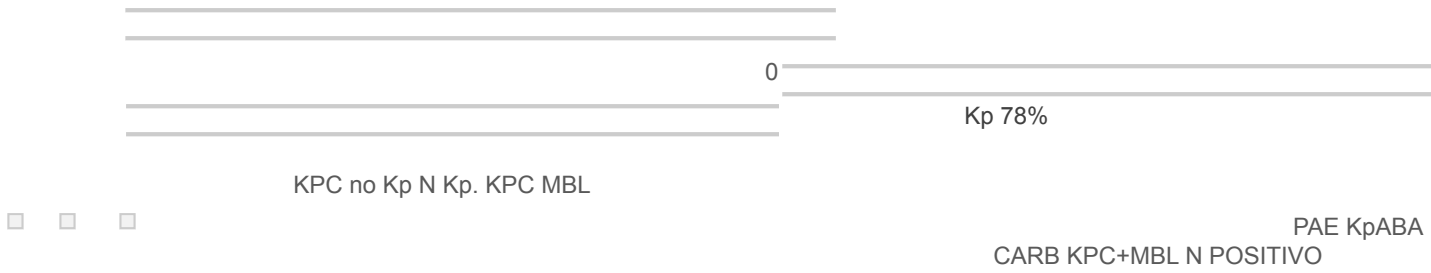
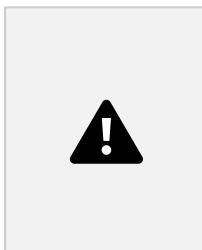
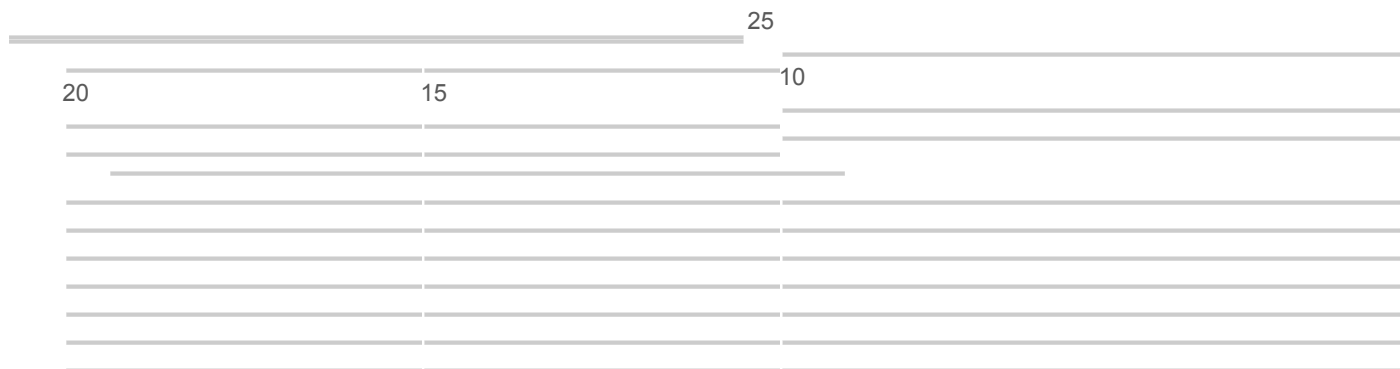


Figura 17. Número de aislamientos mensuales de los diferentes tipos de mecanismos de resistencia (gráfico de columnas). Porcentaje de especies aisladas en todo el período (gráfico de tortas). Correspondientes al segundo período.



Aislamientos separados por mecanismo  
Especies  
de resistencia del tercer período  
aisladas



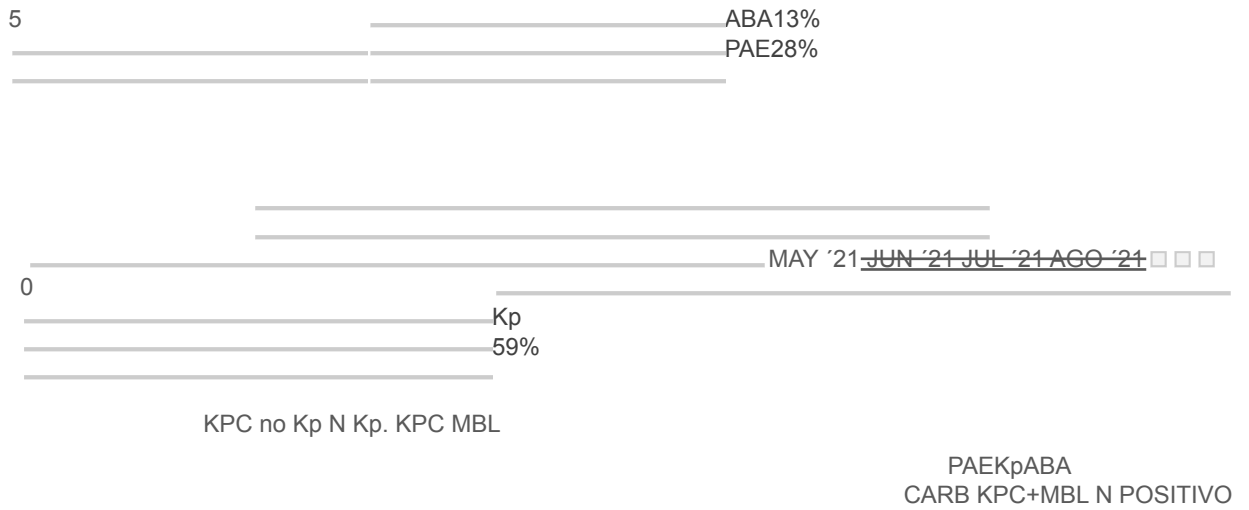


Figura 18. Número de aislamientos mensuales de los diferentes tipos de mecanismos de resistencia (gráfico de columnas). Porcentaje de especies aisladas en todo el período (gráfico de tortas). Correspondientes al tercer período.

### Aislamientos separados por mecanismo

### de resistencia del cuarto período

### aisladas

### Especies

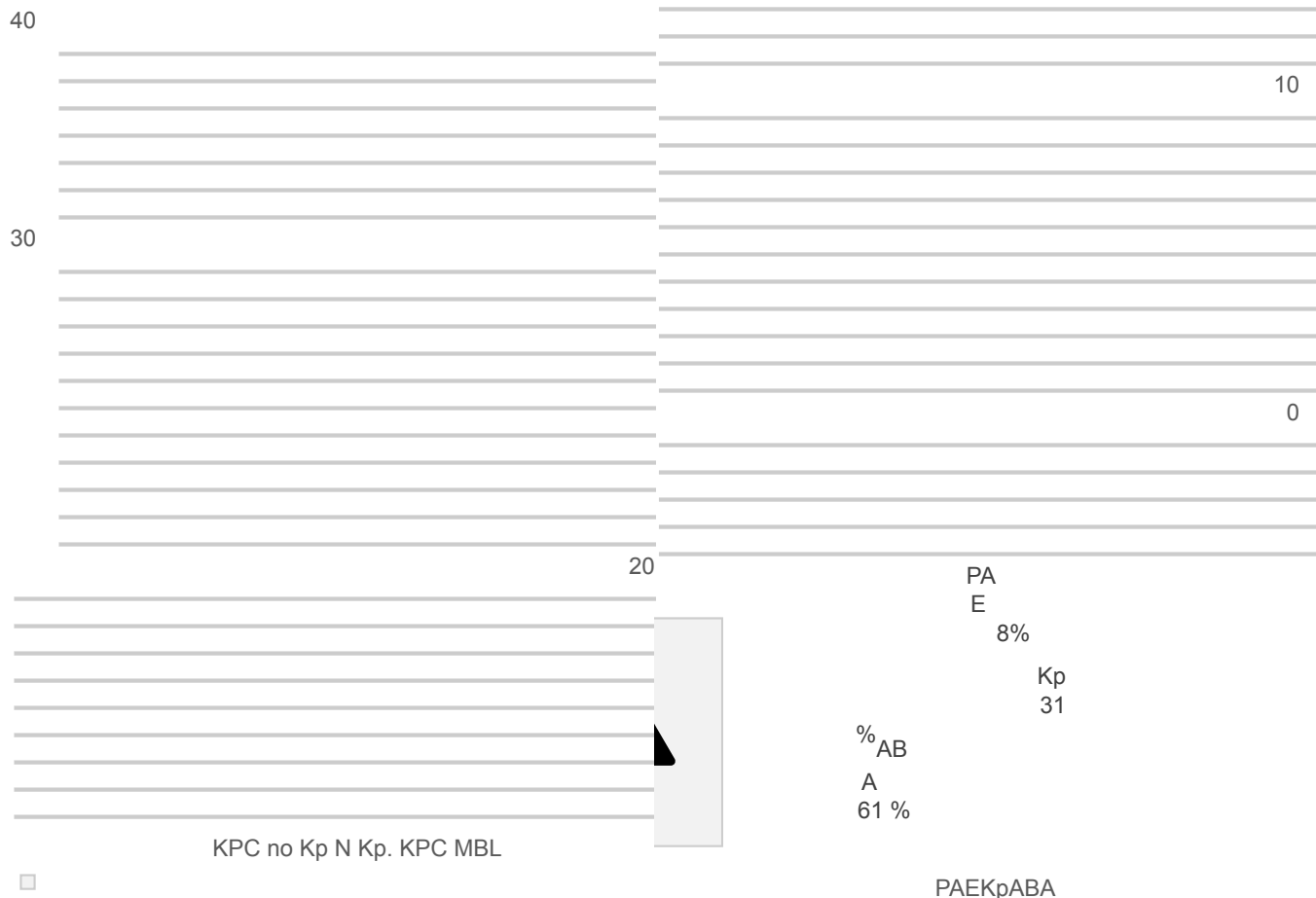


Figura 19. Número de aislamientos mensuales de los diferentes tipos de mecanismos de resistencia (gráfico de columnas). Porcentaje de especies aisladas en todo el período (gráfico de tortas). Correspondientes al cuarto período.

## Discusión

Se pudo observar que las especies colonizantes en el lugar de trabajo fueron *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* en su mayoría. Los mecanismos de resistencia buscados fueron carbapenemasas divididas en MBL, KPC y MR. Los datos fueron

41

separados por cuatrimestre con el fin de poder entender los cambios en las poblaciones en relación al contexto de trabajo según la demanda que generó el avance de la pandemia por COVID-19. El primer período corresponde al comienzo de la pandemia, donde las camas de internación no estaban ocupadas al 100%, las vigilancias con hisopados rectales no eran regulares semanalmente y eran solo realizadas al ingreso al área, lo cual se puede ver impactado en la cantidad de hisopados realizados. En este período se encuentran diferentes especies aisladas productoras de carbapenemasas correspondientes a las especies colonizantes de los pacientes previos a la internación. Se documentaron aislamientos esporádicos de *E. cloacae* y *E. coli*. *K. pneumoniae* productora de KPC y *P. aeruginosa* productora de MBL fueron las especies predominantes en este período.

El segundo período coincide con la primera ola por COVID-19 registrada en el país. El contexto de internación varía rotundamente, con camas ocupadas al 100% con una alta tasa de pacientes ventilados y multiinvasados. Se puede observar el aumento de hisopados de vigilancia realizados, aunque no fueron regulares semanalmente. Por un lado, los cuidados respecto del higiene entre pacientes no fueron los óptimos, ya que la utilización de los EPP no era siempre intercambiada entre paciente y paciente. Los motivos de esto fueron factores como la falta de EPP, el aumento de la cantidad de pacientes

ventilados atendidos por el personal y la urgencia en cada caso que no permitieron la correcta utilización. Por otro lado la administración de antibióticos a pacientes internados en el área de cuidados intensivos con cuadros respiratorios en el primer semestre de 2020 fue de azitromicina (macrólido) y ceftriaxona (cefalosporina de 3ra generación) al ingreso al área y rescates preventivos en pacientes multiinfectados de Vancomicina (glucopéptido) e Imipenem o Meropenem (carbapenemes). Si la respuesta con esta combinación no era favorable, el tratamiento se extendía a Colistín. Es en este período donde se observa el aumento de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, tanto en términos nominales como porcentuales. Los hisopados de vigilancia, aunque no fueron regulares, permitieron detectar la propagación de esta especie en el área. Podemos inferir este aumento a la falta de cuidados en la higiene y el uso discontinuado de EPP y al éxito de propagación de la especie, según la bibliografía consultada.

En el tercer período se comienza a ver la emergencia de MBL y MR junto al descenso de KPC. En este período hubo menor cantidad de internaciones nuevas con pacientes críticos pero permanecieron los pacientes con larga data de internación, por lo

42

que el área permaneció con una ocupación del 100%. Los hisopados de vigilancia en este período se realizaron una vez por semana y por cada ingreso nuevo, lo cual se puede observar en la cantidad total de hisopados rectales realizados. Esta intensificación de la vigilancia fue complementada con la acción desde el servicio de enfermería del área de infectología desde donde intensificaron acciones para prevenir la transmisión. Las acciones regulares de este servicio son el aislamiento de los pacientes cuyo hisopado rectal fue positivo para bacterias multirresistentes, división de tareas desde el servicio de enfermería de modo que el personal esté a cargo de las personas con los mismos resultados de colonizaciones, vigilancia de higiene de manos y correcto uso de EPP en todo el personal asistente en el área, capacitación del personal en la importancia de la higiene y concientización del riesgo que implica no cumplirlas. Al mismo tiempo se hace una vigilancia en dispositivos en los pacientes multiinfectados. Estas medidas, sumadas a la disminución de las



camas críticas impactaron en la transmisión entre pacientes, lo que se ve reflejado en la cantidad de positivos del período.

Por otro lado, en este período se realizó un viraje en la utilización de antibióticos. En el semestre precedente se hizo una utilización de tratamientos antibióticos exacerbada en todos los pacientes con cuadros respiratorios, el cambio en este nuevo cuatrimestre la estrategia para mitigar el uso de antibióticos fue sumar estudios complementarios, entre ellos la espera de resultados desde el laboratorio de microbiología para tomar medidas en el comienzo del tratamiento antibiótico en los pacientes ingresados en el área. Los pacientes que permanecieron con una estancia prolongada de internación, multiinvasidos y con infecciones oportunistas, recibieron un cambio en el conjunto de antibióticos recibidos. El tratamiento preventivo de elección para estos pacientes fue Vancomicina, Avibactam (inhibidor de  $\beta$ -lactamasas) y Meropenem. Aquellos que no tenían buena evolución recibieron además Colistín. Este cambio en el tratamiento, según el servicio de infectología, fue producto de la emergencia de infecciones producidas por microorganismos resistentes a carbapenemasas observado en el período anterior, resultado que correlata con la observación del aumento de colonización observado en este trabajo.

En el cuarto período se atraviesa la segunda ola de COVID-19 en el país. En este período se observa una profundización en el cambio de especies colonizantes respecto de la variación observada en el tercer período. Se observa un aumento en la cantidad de hisopados realizados, con un aumento de positivos alcanzando nuevamente una media en

43

el período de 37,0%. Se observó un aumento exacerbado de carbapenemasas MR, donde la especie prevalente fue *A. baumannii*. Al mismo tiempo, la especie *K. pneumoniae* experimenta una disminución en las cepas productoras de KPC, mientras que aumentan las cepas productoras de MBL. Otro aspecto importante en la especie *K. pneumoniae* es la detección de aislamientos de cepas doble productoras de carbapenemasas en este período, en pacientes con internaciones prolongadas. Los aislamientos dobles productores de carbapenemasas obtenidos fueron del tipo MBL+KPC.

En base a toda la bibliografía consultada, podemos inferir que el aumento de la tasa de internación, las variaciones en los cuidados de higiene por parte del personal y los tratamientos antibióticos elegidos para el tratamiento de estos pacientes, tuvieron un impacto en la variación de las especies colonizantes y los mecanismos de resistencia en los pacientes del área estudiada.

## Conclusión

La vigilancia de enterobacterias en las salas de Cuidados críticos es fundamental para el control de las infecciones en el área. Identificando a los pacientes colonizados por enterobacterias multirresistentes se logra aislar a estos con el fin de evitar la transmisión entre camas. Dentro de los principales cuidados que el personal de salud debe tener en la interacción con los pacientes, son la rutina de lavado de manos y un correcto uso de los elementos de protección personal.

La emergencia de las multirresistencias en bacterias asociadas al cuidado de la salud es un problema emergente desde hace décadas. La falta de desarrollo de nuevas drogas y el uso indiscriminado de antibiótico, ha contribuido a la presión selectiva para la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia. Si bien esta emergencia es producto de la evolución natural, desde el sistema de salud se deben utilizar las herramientas para poder detener la tasa de evolución de estas bacterias multirresistentes. Estas herramientas son el uso inteligente de los antibióticos disponibles y una conducta de higiene adecuado en la atención entre pacientes para evitar la propagación de estos microorganismos.

Estas medidas forman parte de un correcto control de infecciones, donde el laboratorio de microbiología es una columna fundamental. La correcta interpretación de resultados y la comunicación temprana con el área médica hacen la diferencia a la hora

aislamientos de pacientes colonizados en la prevención.

La importancia de los hisopados de vigilancia reside en que brindan una herramienta fundamental al personal médico al tener el conocimiento de las cepas presentes en cada institución, contribuyendo a los diagnósticos tempranos con terapéuticas correctas. La constante comunicación, el trabajo fluido y en equipo con el área de infectología, de control de infecciones y las áreas de cuidados críticos es fundamental para llegar a diagnósticos tempranos e intentar morigerar desde cada institución la propagación e infección con estos microorganismos que generan una alta tasa de morbi-mortalidad en pacientes.

## Bibliografía

[1] World Health Organization 1 sep 2021

[2] Abelenda-Alonso, G., Padullés, A., Rombauts, A., Gudiol, C., Pujol, M., Alvarez Pouso, C., Jodar, R., & Carratalà, J. (2020). Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 41(11), 1371–1372. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.381> [3]

Antimicrobianos- ANLIS Malbrán. (2021, April). ALERTA EPIDEMIOLOGICA

Emergencia de enterobacteriales doble productores de

carbapenemasas. Programa Nacional de Control de Calidad en

Bacteriología- INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán.”

[4] Martínez J, Martínez L, Rosenblueth M, Silva J, Martínez-Romero E. How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy? The case of *Klebsiella*. *Int Microbiol*. 2004 Dec;7(4):261-8. PMID: 15666246.

[5] Arenas, Nelson Enrique, Gutiérrez, Biol, Andrés Julián, Salazar, Luz Mary, Polanco, Juan Carlos, & Gómez, Arley. (2009). Construcción de una filogenia molecular para las especies de los géneros *Klebsiella* y *Raoultella* basada en los genes ARNr 16S y ARN polimerasa subunidad. *Revista Ciencias de la Salud*, 7(2), 22-29. Retrieved November 17, 2021, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1692-72732009000200004&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732009000200004&lng=en&tlng=es)

[6] Koneman, E., & Allen, S. (2008). *Koneman. Diagnostico Microbiologico/ Microbiological diagnosis: Texto Y Atlas En Color/ Text and Color Atlas. Medica Panamencana.*

[7] Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Kim, Y. B., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2016). Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>

- [8] José Chaves Puertas. (2002, enero). Tesis de grado de Doctor en Biología por la Universidad de Barcelona “CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL GEN DE LA  $\beta$ -LACTAMASA SHV-1 EN KLEBSIELLA PNEUMONIAE”.
- [9] López Vargas, J. A., & Echeverri Toro, L. M. (2012). *K. pneumoniae*: ¿la nueva “superbacteria”? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia. *Iatreia*, 23(2), Pág. 157–165. Recuperado a partir de <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/11129>
- [10] Podschun, R., & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(4), 589–603. <https://doi.org/10.1128/cmr.11.4.589>
- [11]. Lopardo, H., Pasteran, F., Litterio, M., Sola C. *Medicina Infantil*. El desafío de la resistencia. *Gráfica Cerodos*. 06-2014; 131-147.
- [12]. Vera- Leiva, A., Barría-Loaiza, C., Carrasco-Anabalón, S., Lima, C., Aguayo Reyes, A., Domínguez, M., Bello-Toledo, H., González-Rocha, G. (2017). KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Infectología al día*.
- [13] Chen, L., Mathema, B., Chavda, K. D., DeLeo, F. R., Bonomo, R. A., & Kreiswirth, B. N. (2014). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends in Microbiology*, 22(12), 686–696. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.09.003>
- [14] Cejas, D., Elena, A., Guevara Nuñez, D., Sevillano Platero, P., de Paulis, A., Magariños, F., Alfonso, C., Berger, M. A., Fernández-Canigia, L., Gutkind, G., & Radice, M. (2019). Changing epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Argentina: Emergence of hypermucoviscous

ST25 and high-risk clone ST307. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 18, 238–242. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.06.005>

[15]. AAM. 24° Curso Anual de la Subcomisión de Antimicrobianos: Resistencia a los antimicrobianos de impacto clínico en los patógenos más relevantes. Aspectos microbiológicos y clínicos. Marcela Nastro. Laboratorio de bacteriología. Hospital de Clínicas JSM. FFYB- UBA.

47

[16] Gomez, S., Pasteran, F., Faccone, D., Tijet, N., Rapoport, M., Lucero, C., Lastovetska, O., Albornoz, E., Galas, M., Melano, R., Corso, A., Petroni, A., & Group, K. (2011). Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(10), 1520–1524. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03600.x>

[17] Méd. Infectólogo Jorge Correa. (2000). Infección Intra-hospitalaria (IIH). Asociadas al cuidado de la salud. IACS. <https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/2t21a.pdf>

[18] Lossa, G. R., Lerena, R. G., Fernández, L. E., Vairetti, J., Díaz, C., Arcidiácono, D., & Peralta, N. (2008). Prevalencia de infecciones hospitalarias en unidades de cuidados intensivos para adultos en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 24(5). <https://doi.org/10.1590/s1020-49892008001100004>

[19] Rafael Arias-Flores,<sup>a</sup> Ulises Rosado-Quiab,<sup>b</sup> Alfredo Vargas-Valerio,<sup>a</sup> Concepción Grajales-Muñ. (2016, January). Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Socia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im161d.pdf>

[20] World Health Organization. (2014). *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance* (Illustrated ed.). World Health Organization.

[21] Resistencia a los antimicrobianos. (2021, November 17). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial>

resistance

[22] La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. (2017, February 27). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

[23] FUNCEI. (2021, November 17). Stamboulia Talks- Jornada especial 8. Resistencia a los antimicrobianos, Una Pandemia Silenciosa [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=n6z1WKTjWT8&t=486s>

[24] antimicrobianos.com.ar | Servicio Antimicrobianos del Instituto Malbránantimicrobianos.com.ar. (2021, November 24). Servicio de

48

Antimicrobianos. Retrieved November 24, 2021, from <http://antimicrobianos.com.ar/>

[25] [http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/11/Vigilancia Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Tendencia-2010-2020-Red WHONET.pdf](http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/11/Vigilancia-Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Tendencia-2010-2020-Red-WHONET.pdf). (2020, December). VIGILANCIA de la RESISTENCIA a los ANTIMICROBIANOS- RED WHONET-ARGENTINA 2010–2020. Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos – Tendencia 2010–2020 – Red WHONET.

<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/11/Vigilancia-Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Tendencia-2010-2020-Red-WHONET.pdf>

[27] OPS/OMS. (2021, October 22). Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe - 22 Octubre 2021. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Retrieved October 22, 2021, from

<https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>

[29]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

[30] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 May . [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>  
2. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1395–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>)

[31]. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>)

[32] (Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3))



