

# Resistencia a los antibióticos beta-lactámicos Carbapenems mediada por el gen $bla_{KPC}$ en *Klebsiella pneumoniae*

## Resistance to beta-lactam antibiotics Carbapenems mediated $bla_{KPC}$ gene in *Klebsiella pneumoniae*

### A resistência aos antibióticos beta-lactâmicos Carbapenems mediada gene $bla_{KPC}$ em *Klebsiella pneumoniae*

Aura Dayana del Carmen Falco Restrepo<sup>1</sup> & Carlos Andrés Aranaga Arias<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bióloga. Doctora en Ciencias, mención Microbiología. <sup>2</sup>Biólogo, Magister en Microbiología.

<sup>1</sup>Centro de Investigación de Agricultura y Biotecnología – CIAB. Dosquebradas, Risaralda. Colombia. <sup>2</sup>Laboratorio de Genética Molecular. Centro de Microbiología y Biología Celular. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. San Antonio de los Altos. Venezuela.

<sup>1</sup>aura.falco@unad.edu.co, <sup>2</sup>bioaranaga01@gmail.com

#### Resumen

Los carbapenems son antibióticos  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro que se utilizan como terapia de primera línea para tratar pacientes con infecciones graves. Actualmente, la resistencia a carbapenems se asocia con la presencia de  $\beta$ -lactamasas capaces de hidrolizar estos antibióticos. La carbapenemasa de clase A más común es KPC, la cual es codificada por el gen  $bla_{KPC}$  que generalmente, se encuentra ubicado en plásmidos. La selección y la rápida propagación de aislados de *Klebsiella pneumoniae* portadores de estas carbapenemasas se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Esta mini-revisión describe uno de los mecanismos más frecuentes de resistencia a carbapenems como lo son las enzimas carbapenemasas tipo KPC. Además se describen las variantes del gen  $bla_{KPC}$  así como el elemento genético móvil, el transposón *Tn4401*, el principal responsable de su diseminación entre géneros y especies bacterianas diferentes. Finalmente se hace una pequeña revisión cronológica de los reportes de la enzima KPC a nivel mundial.

**Palabras clave:** resistencia, Carbapenems, KPC, *Klebsiella pneumoniae*.

#### Abstract

The  $\beta$ -lactam carbapenems are broad-spectrum antibiotics used as first-line therapy to treat patients with serious infections. Currently, carbapenems resistance is associated with the presence of  $\beta$ -lactamases capable of hydrolyzing these antibiotics. The most common carbapenemase A class is KPC, which is encoded by  $bla_{KPC}$  generally located in plasmids. The selection and quick spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates carriers of these carbapenemasas has become a public health problem worldwide. This mini-review describes one of the most frequent mechanisms of carbapenems resistance, the KPC enzymes. In addition,  $bla_{KPC}$  variants and mobile genetic element, the transposon *Tn4401*, responsible for its dissemination among different bacterial genera and species were described. Finally, a small chronological review of the KPC reports worldwide was conducted.

**Key-words:** resistance, Carbapenems, KPC, *Klebsiella pneumoniae*.

## Resumo

Os carbapenemos  $\beta$ -lactâmicos são antibióticos de largo espectro que são utilizados como terapia de primeira linha para tratar pacientes com infecções graves. Atualmente, a resistência carbapenemos está associada com a presença de  $\beta$ -lactamases, capazes de hidrolisar estes antibióticos. O carbapenems de classe A mais comum é KPC, a qual é codificada pelo gene  $bla_{KPC}$  que geralmente está localizado em plasmídeos. A seleção e rápida disseminação de isolados de *Klebsiella pneumoniae*,

portadores destas carbapenems, tornou-se um problema de saúde pública a nível mundial. Esta revisão descreve um dos mecanismos mais comuns de resistência a carbapenems, tais como as enzimas carbapenemasas tipo KPC. Além disso, descreve as variantes do gene  $bla_{KPC}$  bem como o elemento genético móvel, o transposon Tn4401, principal responsável da sua disseminação entre gêneros e espécies bacterianas diferentes. Finalmente foi feita uma revisão cronológica dos relatórios da enzima KPC a nível mundial.

**Palavras-chave:** resistência, Carbapenems, KPC *Klebsiella pneumoniae*.

## Introducción

Los beta-lactámicos son los antibióticos más utilizados en el mundo para combatir infecciones causadas por enterobacterias e incluyen las penicilinas, cefalosporinas, monobactams y carbapenems. De esta familia de antibióticos, los carbapenems han sido los antibióticos de mayor actividad, evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana, y generalmente se reservan para el tratamiento de infecciones graves o para aquellas causadas por organismos resistentes a otros antibióticos beta-lactámicos (Suárez, Katán, Guzmán & Villegas, 2006). Sin embargo, la resistencia a carbapenems ha aumentado considerablemente en los últimos años y su disseminación es una emergencia de salud pública a nivel mundial. En muchos de estos casos, la resistencia es causada debido a que las bacterias son portadoras de genes que codifican para beta-lactamasas tipo KPC (Nordmann, 2014. Nordmann, Naas & Poirel, 2011). Generalmente las bacterias resistentes a carbapenems, y que producen este tipo de enzimas, son susceptibles a muy pocos antibióticos motivo por el cual están asociadas a altos niveles de mortalidad, especialmente en pacientes con infecciones en sangre (Munoz-Price *et al.*, 2013). Además de ser resistentes a todos los

antibióticos betalactámicos disponibles en el mercado, las bacterias portadoras de los genes  $bla_{KPC}$  suelen tener una alta tasa de dispersión debido a que se encuentran en elementos genéticos móviles como el transposón Tn4401, que a su vez se encuentra en plásmidos transferibles (Pereira *et al.*, 2013. Naas *et al.*, 2008). Este artículo describe los tipos de carbapenem utilizados para el control de infecciones clínicas, los alelos  $bla_{KPC}$  descritos a la fecha junto con su principal elemento móvil Tn4401.

## Carbapenems

Los Carbapenems son antibióticos beta-lactámicos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. En términos generales, estos antibióticos entran en las bacterias Gram-negativas a través de proteínas de la membrana externa, también conocidas como porinas. Después de atravesar el espacio periplásmico, se unen a Proteínas de Unión a Penicilinas denominadas PBP (por sus siglas en inglés), inhibiendo la formación del peptidoglicano en la pared celular de las bacterias (Papp-Wallace, Endimiani, Taracila & Bonomo, 2011). Son recomendados para el tratamiento empírico de una variedad de infecciones

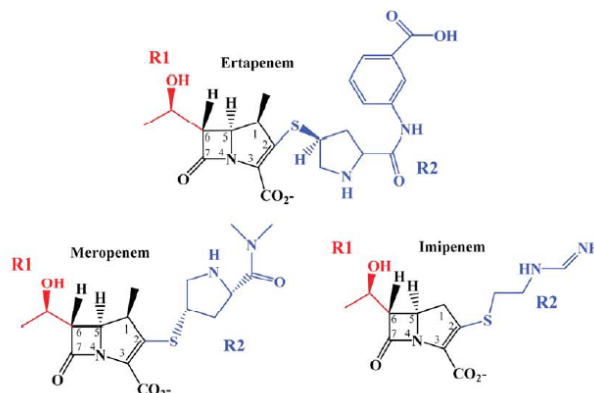
graves, por ejemplo, neumonía nosocomial, infección intra-abdominal complicada, septicemia, infecciones de difícil tratamiento en la piel y del tracto urinario, meningitis y las exacerbaciones agudas de la fibrosis quística (Kattan, Villegas & Quinn, 2008).

El desarrollo de los carbapenems inicia en el año 1976 cuando Alberts-Shönberg y col. descubren la estructura de la tienamicina, producto del metabolismo del microorganismo *Streptomyces catteleya* (Moreno, 2013). Desafortunadamente, se encontró que la tienamicina era inestable en solución acuosa, sensible a la hidrólisis base (por encima de pH 8), y altamente reactiva a los nucleófilos tales como: hidroxilamina, cisteína e incluso la propia amina primaria de la tienamicina (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

El primer derivado sintético de la tienamicina que conservaba sus propiedades antibacterianas fue la *N*-formimidoyl tienamicina o imipenem. Este compuesto fue terapéuticamente útil por su estabilidad en estado sólido y en solución acuosa. Sin embargo, presentaba el inconveniente de ser inactivado por la dehidropeptidasa I renal (DPH-I), por lo que se asoció (1:1) a un inhibidor de esta enzima, la cilastatina. La asociación imipenem con la cilastatina fue el primer carbapenem autorizado para su administración en humanos (Fresnadillo, García & García, 2010). Posterior a ello se introdujo el meropenem como el primer carbapenem con un grupo 1-β-metil y 2-tiopirrolidina que permite que sea estable frente a DPH-I. Luego se sintetizaron otros carbapenems de administración parenteral, que incluye el ertapenem, biapenem, panipenem, lenapenem y doripenem (Kattan *et al.*, 2008).

El anillo de carbapenem es un azobicyclo formado por la condensación de un anillo beta-lactámico (lactama que posee tres átomos de carbono y uno de nitrógeno) y otro pirrolidínico de 5 miembros e insaturado. Posee en la posición uno un átomo de carbono (*carba*) y un enlace no saturado entre 2 y 3 (*-em*). Todos tienen en la posición 6 un grupo hidroxietilo en configuración trans que protege el anillo betalactámico de enzimas betalactamasas,

mientras que en la posición 3, posee un radical carboxilo importante para que el anillo pirrolidínico active al beta-lactámico (Fresnadillo *et al.*, 2010).



**Figura 1.** Estructura química de los carbapenems, en rojo se denota la cadena lateral R1 y en azul la cadena lateral R2. (Fuente: Papp-Wallace *et al.*, 2011)

En la actualidad son cuatro los principales carbapenems disponibles para uso clínico. Estos se diferencian por sustituciones en las posiciones del carbono 1 y 2.

- Imipenem: Los hidrógenos del C1 no están sustituidos, por lo que es sensible a la DHP-1 renal y potencialmente nefrotóxico. En la posición C2 posee una cadena lateral (imino-metil-amino-etil-tio), que permite diferenciar a los distintos carbapenems y le proporciona propiedades como: actividad antimicrobiana, potencial neurotóxico y estabilidad frente al DHP-1.
- Meropenem: En este antibiótico la posición C2 está sustituida por un grupo hidrofóbico dimetil-carbamoil-pirrolidin-tio que incrementa la actividad frente a bacilos Gram-negativos, y además reduce el efecto proconvulsante observado en imipenem-cilastatina.
- Ertapenem: Posee un grupo carboxifenil amino-carbamoil-pirrolidin-tio en la posición C2, similar al meropenem, al que se une un grupo benzoato (carboxifenil). Este último grupo aumenta el peso molecular y la lipofilia de la molécula (Fresnadillo *et al.*, 2010).

- Doripenem: Posee una cadena lateral sulfamoil-aminometil-pirrolidin-tio que lo dota de la buena actividad del meropenem frente a Gram-negativos y del imipenem frente a Gram-positivos. Su menor alcalinidad, en comparación con otros carbapenems, determina un aumento de la actividad de la molécula frente a *P. aeruginosa*.

### Mecanismos de resistencia

La resistencia intrínseca a carbapenems no es común entre las bacterias clínicamente importantes y para la mayoría de éstas, la resistencia a carbapenem es adquirida por eventos mutacionales o adquisición de genes a través de la transferencia horizontal. Según Suárez, Kattán, Guzmán & Villegas (2006), los principales mecanismos de resistencia a carbapenems en bacterias Gram-negativas podrían resumirse en:

- Disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa debido a la disminución en la expresión de porinas. La membrana externa de las bacterias Gram-negativas contiene proteínas llamadas porinas que forman canales hidrófilos para permitir la captación selectiva de nutrientes esenciales y otros compuestos incluidos los antibióticos. Las principales porinas en la Familia *Enterobacteriaceae* implicadas en el transporte de antibióticos pertenecen a la familia OmpF y OmpC. Por lo tanto, cualquier modificación de estas porinas pueden conducir a una resistencia en los antibióticos. La resistencia a carbapenems se observó por primera vez en aislados de enterobacterias, especialmente en *Enterobacter spp*, que sobreexpresaban el gen cromosómico llamado *ampC*, que codifica para una cefalosporinasa intrínseca y que presentaba modificaciones en las porinas OmpF y OmpC. Este mecanismo de resistencia a carbapenems, también se ha observado en otras especies de enterobacterias que no expresan una cefalosporinasa intrínseca, tales como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Salmonella spp*. En estos casos la resistencia corresponde a una combinación de beta-lactamasas tipo AmpC (las más comunes son las tipo DHA

y CMY) ubicada a nivel plasmídico junto a la disminución de la permeabilidad de la membrana celular externa debido a modificaciones de la porinas OmpK35/36 para *K. pneumoniae*, OmpF y OmpC en *E. coli* y OmpF en *Salmonella typhimurium* (Nordmann, Laurent & Laurent, 2012; Tsai, Liou, Fung, Lin & Siu, 2013).

- Aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de las bombas de flujo. Las bombas de flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, como los antibióticos. La expresión de estas bombas puede ser permanente (expresión constitutiva) o intermitente (expresión que puede inducirse). Sin embargo, en *Enterobacteriaceae* no se ha reportado la participación de bombas de flujo en el desarrollo de resistencia a los carbapenem.
- Modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas. Esta resistencia es debida a enzimas periplasmáticas capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas y carbapenems. Las betalactamasas tipo carbapenemasas son las más prevalentes.

### Carbapenemasas

Las carbapenemasas son beta-lactamasas que poseen la capacidad de hidrolizar a los carbapenems. La producción de estas enzimas se ha documentado de forma extensa en diferentes especies bacterianas. Un número creciente de carbapenemasas de clase A (por ejemplo, la enzima KPC), metalo beta-lactamasas clase B (enzimas tipo VIM, IMP y NDM) y carbapenemasas clase D (por ejemplo, OXA-23, 24/40, 48, 51, 55, 58 y 143), han surgido recientemente como un problema de salud pública. Las carbapenemasas se han descrito como el mecanismo de resistencia más común a carbapenems, siendo las enzimas KPC las más documentadas y diseminadas a nivel mundial (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

### Carbapenemasas tipo KPC

Las enzimas KPC son capaces de hidrolizar a los carbapenems, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, y están débilmente inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. La resistencia que confiere a múltiples antibióticos permite que sea una amenaza potencial para las opciones de tratamiento disponibles actualmente (Sacha *et al.*, 2009, p538). La familia de carbapenemasas tipo KPC se incluyen dentro de las series carbapenemasas junto con las enzimas SME e IMI/NMC. Su mecanismo hidrolítico requiere una serina en la posición 70 del sitio activo, según el sistema de numeración de Ambler para las betalactamasas de clase A (Queenan & Bush, 2007).

Estas enzimas se han detectado principalmente en *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo,

también han sido encontradas en otras enterobacterias, que incluye *E. coli*, *Enterobacter sp.*, *Salmonella sp.*, *Proteus mirabilis* y *Citrobacter freundii*. También se ha documentado en bacilos Gram-negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Hirsch & Tam, 2010).

### Variantes del gen $bla_{KPC}$

Actualmente se han descrito 23 variantes de KPC. Todas poseen actividad carbapenemasa y se diferencian por la sustitución de uno a tres aminoácidos (Walther-Rasmussen & Hoiby, 2007). Las mutaciones generadas en el gen estructural  $bla_{KPC-2}$  han resultado en la presencia de las diferentes variantes o alelos reportadas hasta la fecha (Tabla 1) (Wolter *et al.*, 2009).

**Tabla 1.** Variantes del gen  $bla_{KPC}$  descritas hasta la fecha

Gen $bla_{KPC}$	Enzima KPC	Especies	Año de aislamiento	Locación	GenBank (N. de acceso)
$bla_{KPC-1}^a$	KPC-1	<i>K. pneumoniae</i>	1996	Estados Unidos	AF297554
$bla_{KPC-2}$	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	1998-1999	Estados Unidos	AY034847
$bla_{KPC-3}$	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	2000-2001	Estados Unidos	AF395881
$bla_{KPC-4}$	KPC-4	<i>Enterobacter cancerogenus</i>	2003	Escocia	AY700571
$bla_{KPC-5}$	KPC-5	<i>P. aeruginosa</i>	2006	Puerto Rico	EU400222
$bla_{KPC-6}$	KPC-6	<i>K. pneumoniae</i>	2003	Puerto Rico	EU555534
$bla_{KPC-7}$	KPC-7	<i>K. pneumoniae</i>	2007-2008	Estados Unidos	EU729727
$bla_{KPC-8}$	KPC-8	<i>K. pneumoniae</i>	2008	Puerto Rico	FJ234412
$bla_{KPC-9}^b$	KPC-9	<i>Escherichia coli</i>	2009	Israel	FJ624872
$bla_{KPC-10}$	KPC-10	<i>A. baumannii</i>	2009	Puerto Rico	GQ140348
$bla_{KPC-11}$	KPC-11	<i>K. pneumoniae</i>	2010	Grecia	HM066995
$bla_{KPC-12}$	KPC-12	<i>K. pneumoniae</i>	2010	China	HQ641421
$bla_{KPC-13}$	KPC-13	<i>Enterobacter cloacae</i>	2010	Tailandia	HQ342889
$bla_{KPC-14}$	KPC-14	<i>K. pneumoniae</i>	2012	New York	JX524191

continuación Tabla 1

Gen $bla_{KPC}$	Enzima KPC	Especies	Año de aislamiento	Locación	GenBank (N. de acceso)
$bla_{KPC-15}$	KPC-15	<i>K. pneumoniae</i>	2013	China	KC433553
$bla_{KPC-16}$	KPC-16	<i>K. pneumoniae</i>	2013	Taiwan	KC465199
$bla_{KPC-17}$	KPC-17	<i>K. pneumoniae</i>	2014	Taiwan	KC465200
$bla_{KPC-18}$	KPC-18	<i>Escherichia coli</i>	2015	Estados Unidos	KP681699
$bla_{KPC-19}$	KPC-19	<i>K. pneumoniae</i>	2014	Italia	KJ775801
$bla_{KPC-20}$	KPC-20	-	-	-	Asignada <sup>c</sup>
$bla_{KPC-21}$	KPC-21	-	-	-	Asignada <sup>c</sup>
$bla_{KPC-22}$	KPC-22	<i>K. pneumoniae</i>	2014	Taiwan	KM379100
$bla_{KPC-23}$	KPC-23	-	-	-	Asignada <sup>c</sup>
$bla_{KPC-24}$	KPC-24	<i>K. pneumoniae</i>	2015	Chile	KR052099

<sup>a</sup> La secuencia del gen  $bla_{KPC-1}$  es idéntica a la de  $bla_{KPC-2}$ , en consecuencia, la designación KPC-1 ya no es válida.

<sup>b</sup> KPC-9 parece ser una versión incompleta de KPC-23.

<sup>c</sup> Asignada: aunque KPC-20, KPC-21 y KPC-23 han sido anotadas en el GenBank, las secuencias no están disponibles para su análisis.

(Fuente: modificado de Chen *et al.*, 2011).

Los genes  $bla_{KPC-2}$  al  $24$  se caracterizan por poseer sustituciones de nucleótidos individuales no sinónimas dentro de los cuatros codones (nucleótidos: 147, 308, 176 y 814) (Tabla 1) (Chen *et al.*, 2011). Por ejemplo, el gen  $bla_{KPC-3}$  en comparación con el gen  $bla_{KPC-2}$  presenta un cambio a nivel del nucleótido 814 producto de una mutación, este cambio resulta en la sustitución del aminoácido histidina (posición 272) por tirosina (Sacha *et al.*, 2009). La selección sucesiva de las variantes  $bla_{KPC}$  en diferentes especies es sugestiva de adaptación microbiana, en respuesta a la presión selectiva y destaca la facilidad de estas variantes de propagarse por plásmidos entre enterobacterias y no fermentadores, y la capacidad de diseminarse a nivel mundial (Chen *et al.*, 2011).

Aunque existen 23 secuencias alélicas del gen  $bla_{KPC}$ , la mayoría de las publicaciones reportadas actualmente en los informes clínicos, son los alelos  $bla_{KPC-2}$  y  $bla_{KPC-3}$  (Temkin, Adler, Lerner & Carmeli, 2014).

#### Elementos genéticos móviles del gen $bla_{KPC}$

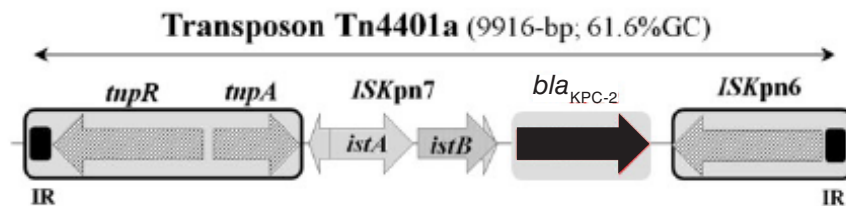
Los carbapenems se diseñaron en base al producto natural tienamicina generada por un organismo del suelo (*Streptomyces catteleya*). La presencia de este compuesto en el suelo, puede permitir que organismos ambientales tales como *Bacillus cereus* y *Bacillus anthracis*, bacterias que producen de forma constitutiva betalactamasas, sean capaces de degradar los betalactámicos. Esto proporcionaría una ventaja selectiva para el crecimiento de estas especies en el medio ambiente (Queenan & Busk, 2007).

La resistencia adquirida a carbapenems se evidenció una vez que los genes que codifican para estas enzimas se asociaran con determinantes genéticos móviles, tales como integrones, generalmente ubicados en plásmidos. Por lo tanto, es probable que la circulación de estas enzimas proceda de dos fuentes, las ambientales que proveen de material genético a una diversidad de

bacterias, y las cepas clínicas que pueden dispersar estas enzimas tanto en el ámbito hospitalario como en el medio ambiente circundante (Queenan & Busk, 2007).

- Transposones: El elemento móvil más común que alberga el gen  $bla_{KPC}$  es un transposón (Chen *et al.*, 2014). Nass *et al.* en el año 2008, identificaron que el gen  $bla_{KPC}$  se encontraba en

el transposón *Tn4401*, que posee un tamaño aproximado de 10 kpb, delimitado por dos secuencias repetidas invertidas (IR: *Inverted Repeat*) de 39 pb, que además contiene el gen *tnpA* que codifica para la enzima transposasa y el gen *tnpR* que codifica para la proteína resolvasa. También posee dos de secuencias de inserción (IS: *Insertion Sequence*): *ISKpn6* y *ISKpn7* (Naas *et al.*, 2008) (Figura 2).



**Figura 2.** Estructura genética del transposón *Tn4401a*, que alberga el gen  $bla_{KPC-2}$ . IR: secuencias repetidas invertidas, *tnpA*: gen transposasa, *tnpR*: gen resolvasa, secuencias de inserción: *ISKpn6* y *ISKpn7*, *istA* transposasa A, *istB* transposasa B (Fuente: Diene & Rolain, 2014).

Recientemente, se han identificado cinco isoformas de *Tn4401* (a-e), que difieren una de otra por la presencia de deleciones (de 68 a 255 pb), en la región intergénica entre *istB* y el gen  $bla_{KPC}$  (a: -99 pb; b: no posee deleciones; c: -215pb; d: -68 pb; e: -255 pb) (Chen *et al.*, 2014; Mathers *et al.*, 2011; Gootz *et al.*, 2009). Este transposón es capaz de movilizar el gen  $bla_{KPC}$  con una alta eficiencia y en una amplia variedad de entornos genéticos como plásmidos conjugativos (Temkin *et al.*, 2014).

### Antecedente cronológico de las enzimas KPC a nivel mundial

El primer aislamiento de una bacteria productora de carbapenemasa tipo KPC, se identificó en un aislado clínico de *Klebsiella pneumoniae* (KPC-1) en Estados Unidos de América en el año 1996 (Yigit *et al.*, 2001). Yigit *et al.* determinaron que el gen  $bla_{KPC-1}$  se localizaba en un plásmido conjugativo de 70 kpb, que a su vez codificaba para BLEE tipo SHV-46 y TEM-1. El segundo reporte de KPC-2 se realizó en un aislado de *Klebsiella oxytoca*, también en Estados Unidos para el año 2003 (Yigit, 2003) mientras que en el 2009 se reporta en la Universidad de Texas, la presencia del

gen  $bla_{KPC}$  en un aislado clínico en *Pseudomonas putida*. Poco después KPC-3 fue encontrada en *K. pneumoniae* y otras enterobacterias aisladas en Estados Unidos (Sacha *et al.*, 2009).

Después de la rápida expansión de las enzimas KPC en Estados Unidos, los reportes comenzaron a aparecer en todo el mundo. El primer brote de *K. pneumoniae* productora de KPC-3 fuera de Estados Unidos se informó en Israel en el año 2004, esta cepa era idéntica genéticamente a las reportadas en Estados Unidos (Da Silva, Traebert & Galato, 2012). En el año 2005, el primer informe de un aislado clínico productor de KPC se informó en Francia, en un paciente que recientemente había sido hospitalizado en Nueva York (Ryan *et al.*, 2011). En Grecia también se han descrito casos de *K. pneumoniae* productora de KPC-2 y se ha sugerido que puede ser otro país con endemidad por esta bacteria (Nordmann *et al.*, 2009). En China el primer aislamiento de KPC-2 se reportó en *K. pneumoniae* en el año 2007, luego estas enzimas fueron encontradas en *Citrobacter freundii*, *E. coli* y *Serratia marcescens* (Sacha *et al.*, 2009; Cuzon *et al.*, 2010), mientras que KPC-4 fue

detectada en *Enterobacter sp* en Escocia y en *K. pneumoniae* en Puerto Rico. En el año 2006 se designó una nueva variante de carbapenemasa llamada KPC-5 que fue descrita en aislados de *P. aeruginosa* en Puerto Rico (Sacha *et al.*, 2009). En América del Sur, las primeras enzimas KPC-2 detectadas fueron reportadas inicialmente en *K. pneumoniae* en el año 2006 en Colombia, Brasil y Argentina. Estas enzimas también fueron descritas en *P. aeruginosa* en Colombia, lo que demuestra una diseminación de estos determinantes de resistencia a otras especies (Nordmann, Cuzon & Nass, 2009). Del 2009 al 2015 se han reportado nuevas variantes de KPC-6 al 24, en países como: Grecia, China, Estados Unidos, Tailandia, Israel, Puerto Rico, entre otros. Sin embargo, el alelo KPC-2 es la variante que se encuentra más distribuida en enterobacterias a nivel mundial (Munoz-Price *et al.*, 2013), incluyendo a países de Suramérica como Colombia (Mojica *et al.*, 2012; Villegas *et al.*, 2006), Brasil (Gales, Castanheira, Jones & Sader, 2012; Monteiro *et al.*, 2009; Seki *et al.*, 2011; Chagas, Seki, da Silva & Asensi, 2011), Argentina (Pasteran *et al.*, 2008; Gómez *et al.*, 2011) y Venezuela (Villegas, Kattan, Quinteros & Casellas, 2008; Labrador & Araque, 2014). También se ha determinado que la mayoría de las veces se encuentra asociado al transposon *Tn4401* (Naas *et al.*, 2008), más específicamente en la isoforma “b”, la cual ha sido encontrada en países como Estados Unidos de América (Kitchel *et al.*, 2009), Grecia (Giakkoupi *et al.*, 2011), Colombia (Cuzon *et al.*, 2010) y Brasil (Pereira *et al.*, 2013).

## Conclusiones

Debido a que se ha reportado que la resistencia a carbapenem en enterobacterias aumenta cada vez más a nivel mundial y debido a que uno de los mecanismos que favorece la resistencia a estos antibióticos es de tipo enzimático, mediado por el gen *bla*<sub>KPC</sub>, que se localiza en elementos genéticos móviles como transposones y plásmidos que tienen capacidad de transmitirse de forma horizontal entre bacterias; es muy importante tomar medidas

de control eficaces que permitan la detección rápida de bacterias portadoras del gen *bla*<sub>KPC</sub> con el fin de evitar su diseminación a nivel hospitalario.

Conocer la epidemiología molecular de aislados clínicos de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo KPC es un paso importante hacia el desarrollo de estrategias específicas para prevenir la propagación de estas bacterias resistentes a nivel mundial.

## Literatura citada

1. Albers-Schönbegr, G., Arisone, H., Kaczka, E., Kahan F., Kahan, J., Lago, B., Maiese W., Rhodes, R. & Smith J. (1976). Thienamycin: structure determination and biosynthetic data. Abstract 229. 15th Interscience Conference. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Ill. UUEE.
2. Chagas, T.P., Seki, L.M., da Silva, D.M. & Asensi, M.D. (2011). Occurrence of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in hospital wastewater. *Journal Hospital Infection*, 77 (3), 281. doi: 10.1016/j.jhin.2010.10.008.
3. Chen, L., Mathema, B., Chavda, K., DeLeo, F., Bonomo, R. & Kreiswirth, B. (2014). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends in Microbiology*, 22 (12), 686-696.
4. Chen, L., Mediavilla, J., Endimiani, A., Rosenthal, M., Zhao, Y., Bonomo, R. & Kreiswirth, B. (2011). Multiplex Real-Time PCR Assay for Detection and Classification of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Gene (*bla*<sub>KPC</sub>) Variants. *Journal of Clinical Microbiology*, 49 (2), 579-585.
5. Cuzon, G., Naas, T., Truong, H., Villegas, M., Wisell, K., Carmeli, Y., Gales, A., Navon-Venezia S., Quinn, J. & Nordmann, P. (2010). Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produces  $\beta$ -Lactamase *bla*<sub>KPC-2</sub> Gene. *Emerging Infectious Diseases*, 16 (9), 1349-1356.
6. Da Silva, R., Traebert, J. & Galato, D. (2012). *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*: a review of epidemiological and clinical aspects. *Expert Opinion Biological Therapy*, 12 (6), 663-671.
7. Diene, S. & Rolain, J. (2014). Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clinical Microbiology and Infection*, 20 (9), 831-838.
8. Fresnadillo, M., García, I., Gracia, E. & García, J. (2010). Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28 (2), 53-64.
9. Gales, A.C., Castanheira, M, Jones, R.N. & Sader, H.S. (2012). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 73 (4), 354-360.



10. Giakkoupi, P., Papagiannitsis, C.C., Miriagou, V., Pappa, O., Polemis, M. & Tryfinopoulou, K. (2011). An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009-10). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66 (7), 1510-1513.
11. Gootz, T., Lescoe, M., Dib-Hajj, F., Dougherty, B., He, W., Della-Latta, P. & Huard, R. (2009). Genetic organization of transposase regions surrounding blaKPC carbapenemase genes on plasmids from *Klebsiella* strains isolated in a New York City hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53 (5): 1998-2004.
12. Gomez SA, Pasteran FG, Faccone D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, Lastovetska O, Albornoz E, Galas M; KPC Group, Melano RG, Corso A, Petroni A. (2011). Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clinical Microbiology and Infection*, 17 (10), 1520-1524.
13. Hirsch, E. & Tam, V. (2010). Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65 (6), 1119-1125.
14. Kattan, J., Villegas, M. & Quinn, J. (2008) New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect.* 14 (12), 1102-1111.
15. Kitchel, B., Rasheed, J.K., Patel, J.B., Srinivasan, A., Navon-Venezia, S. & Carmeli, Y. (2009). Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother*, 53 (8), 3365-3370.
16. Labrador, I. & Araque, M. (2014). First Description of KPC-2-Producing *Klebsiella oxytoca* Isolated from a Pediatric Patient with Nosocomial Pneumonia in Venezuela. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2014, 434987. doi: 10.1155/2014/434987.
17. Mathers, A., Cox H., Kitchel B., Bonatti H., Brassinga AK., Carroll J., Scheld WM., Hazen KC. & Sifri CD. (2011) Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-121 resistant enterobacteriaceae reveals Intergenous KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. *Mbio*, 2 (6): 1-7.
18. Mojica, M.F., Correa, A., Vargas, D.A., Maya, J.J., Montealegre, M.C. & Rojas, L.J. (2012). Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *International Journal Antimicrobial Agents*, 40 (3), 277-279.
19. Monteiro, J., Santos, A.F., Asensi, M.D., Peirano, G. & Gales, A.C. (2009). First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 53 (1), 333-334.
20. Moreno, K. (2013). Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Revista Médica de Costa Rica y Centro America*, 70 (608) 599 - 605
21. Munoz-Price, L.S., Poirel, L., Bomono, R.A., Schwaber, M.J., Daikos, G.L. & Cormican, M. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*, 13 (9), 785-796.
22. Naas, T., Cuzon, G., Villegas, M.V., Lartigue, M.F., Quinn, J.P. & Nordmann, P. (2008). Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother*, 52 (4), 1257-1263.
23. Nordmann, P., Naas, T. & Poirel, L. (2011). Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, 17 (10), 1791-1798.
24. Nordmann, P. (2014). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44 (2), 51-56.
25. Nordmann, P., Cuzon, G. & Nass, T. (2009). The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 9 (4), 228-236.
26. Nordmann, P., Laurent, D. & Laurent, P. (2012). Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm!. *Trends in Molecular Medicine*, 18 (5), 263-272.
27. Papp-Wallace, K., Endimiani, A., Taracila, M. & Bonomo, R. (2011). Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55 (11), 4943-4960.
28. Pasteran, F.G., Otaegui, L., Guerriero, L., Radice, G., Maggiora, R. & Rapoport, M. (2008). *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, 14 (7), 1178-80.
29. Pereira, P.S., de Araujo, C.F., Seki, L.M., Zahner, V., Carvalho-Assef, A.P. & Asensi MD. (2013). Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 68 (2), 312-316.
30. Queenan, A. & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 20 (3), 440-458.
31. Ryan A., Kerri, T., Sharma, S., Phillips, M., Johnson, K. & Morgan, D. (2011). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) - Producing Bacteria. *Southern Medical Journal*. 104 (1), 40-45.
32. Sacha, P., Ostas, A., Jaworowska, J., Wiczorek, P., Ojdana, D., Ratajczak, J. & Tryniszewska E. (2009). The KPC type  $\beta$ -lactamases: new enzymes that confer resistance to carbapenems in Gram-negative bacilli. *Polish Histochemical et Cytochemical Society*, 47 (4), 537-543.
33. Seki, L.M., Pereira, P.S., de Souza, Mda. P., Conceicao, Mde S., Marques, E.A. & Porto, C.O. (2011). Molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 70 (2), 274-277.
34. Suárez, C., Kattán, J., Guzmán, A. & Villegas, M. (2006). Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter* y Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención y control. *Infectio*, 10 (2), 85-93.
35. Temkin, E., Adler, E., Lerner, A. & Carmeli, Y. (2014). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1323, 22-42. doi: 10.1111/nyas.12537. Recuperado de: <http://www.lahey.org/studies/other.asp#table1>

36. Tsai, T., Liou, C., Fung, C., Lin, C. & Siu, K. (2013). Single or in Combination Antimicrobial Resistance Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* contribute to Varied Susceptibility to Different Carbapenems. *Plos One*, 8 (11), 1-8.
37. Villegas, M.V., Kattan, J.N., Quinteros, M.G. & Casellas, J.M. (2008). Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in South America. *Clinical Microbiology Infection*, 14 Suppl 1: 154-158.
38. Villegas, M.V., Lolans, K., Correa, A., Suarez, C.J., Lopez, J.A. & Vallejo, M. (2006). First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 50 (8), 2880-2882.
39. Walther-Rasmussen, J. & Høiby, H. (2007). Class A carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, 470–482. doi: 10.1093/jac/dkm226.
40. Wolter, D., Kurpiel, P., Woodford, N., Palepou, M., Goering, R. & Hanson, N. (2009). Phenotypic and Enzymatic Comparative Analysis of the Novel KPC Variant KPC-5 and Its Evolutionary Variants, KPC-2 and KPC-4. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (2), 557–562.
41. Yigit, H. (2003). Carbapenem-resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (12), 3881–3889
42. Yigit, H., Queenan, M., Anderson, G., Domenech-Sanchez, A., Biddle, A., Steward, C., Alberti, S., Bush, K. & Tenover, F. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (4), 1151–1161.

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses