

Evaluación Rápida de Riesgo para la salud pública relacionada con *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta portadora de genes de carbapenemasas en la Región de las Américas

20 de marzo de 2024

Evaluación de riesgos elaborada con los datos disponibles hasta el 5 de marzo del 2024

Riesgo general
Regional
Moderado

Confianza en la información disponible
Regional
Moderado

Declaración de riesgo general

Ante el aumento en la identificación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvKp por sus siglas en inglés) ST23 portadora de genes de carbapenemasa en varios países de Europa, especialmente en Irlanda donde se ha podido evidenciar una propagación sostenida durante un periodo de cinco años de este linaje (1), y dado que durante los últimos años se han detectado cepas de hvKp en las cuales se han identificado genes asociados a resistencia antimicrobiana, en algunos países de la Región de las Américas (2,3,4), se presenta a continuación la Evaluación Rápida de Riesgo (RRA por sus siglas en inglés) para la salud pública en la región.

La presente RRA tiene como objetivo evaluar el riesgo regional actual relacionado con la presencia de hvKp portadora de genes de carbapenemasas, teniendo en cuenta el riesgo potencial para la salud humana (comportamiento clínico - epidemiológico de la enfermedad, indicadores de gravedad, factores de riesgo), el riesgo de diseminación (capacidad limitada para la detección oportuna y la implementación de medidas de prevención y control de infecciones) y el riesgo de capacidad insuficiente para prevención y control con los recursos disponibles (incluye las capacidades para apoyar la respuesta, capacidades de vigilancia, técnica de detección, preparación de los servicios de salud y suministros).

Desde que los primeros aislamientos de hvKp fueron identificados en Taiwán y el sudeste asiático a mediados de la década de 1980 y 1990, en las últimas dos décadas se han venido identificando aislamientos de hvKp en varios países de Asia, Europa y Norte América. Históricamente la hvKp ha afectado en mayor proporción a países del continente asiático, donde en análisis detallados de cepas identificadas se ha podido evidenciar la convergencia de genes relacionados con hipervirulencia y la producción de carbapenemasas (5).

En los países de la Región de las Américas existe una vigilancia consolidada de la resistencia antimicrobiana, la cual ha permitido documentar ampliamente la detección de cepas de *Klebsiella pneumoniae* (Kp) portadoras de carbapenemasas. Sin embargo, no existe una vigilancia sistemática que permita la identificación rutinaria de cepas de hvKp y que permita la recopilación de información de estas cepas.

La identificación de hvKp es un desafío dado que está determinada por la capacidad disponible en el laboratorio para realizar pruebas de secuenciación genómica o análisis de marcadores específicos que pueden indicar hipervirulencia, por lo que la prevalencia de infecciones asociadas a hvKp puede estar subestimada.

La información sobre las infecciones causadas por cepas hvKp procede principalmente de estudios retrospectivos. Mediante el análisis de aislamientos identificados durante las dos últimas décadas se ha podido establecer una caracterización del comportamiento clínico-epidemiológico de las infecciones asociadas a este patógeno. Las cepas de hvKp tienen la capacidad de causar infecciones tanto en pacientes inmunocomprometidos como en individuos sanos, por lo que es posible que estén asociadas a infecciones adquiridas en la comunidad. La hvKp se transporta en el tracto gastrointestinal, lo que contribuye a su propagación en la comunidad y en los entornos sanitarios. Causa abscesos hepáticos piógenos y puede metastatizar a sitios distantes, por ejemplo, los ojos, los pulmones y el sistema nervioso central (SNC). La hvKp también se ha implicado en infecciones extrahepáticas primarias, incluidas bacteriemia, neumonía e infecciones de tejidos blandos. Los síntomas de hvKp no son específicos y pueden incluir fiebre, escalofríos, dolor abdominal, náuseas y vómitos, pero también dependen de la localización de la infección primaria y de la metastásica (6).

Las cepas hvKp están asociadas principalmente a infecciones ocurridas en la comunidad, a diferencia de lo observado en las infecciones por Kp no hipervirulentas, donde las infecciones se registran principalmente en el ámbito intrahospitalario. Así mismo, debido a esta convergencia se espera un incremento de la morbilidad y mortalidad en las infecciones causadas por estas cepas.

Los sistemas y servicios de salud de algunos países de la Región de las Américas pueden enfrentar un desafío para implementar medidas de control de infecciones, así como para identificar y responder adecuadamente a casos de infección por hvKp portadora de carbapenemasas. La falta de sospecha clínica, de detección e implementación de medidas de control de infecciones indicadas para los casos (precauciones estándares y de contacto, incluyendo aislamiento), así como la detección y manejo de los colonizados, son algunos de los desafíos a considerar frente a un mayor riesgo de propagación de estas cepas de hvKp portadoras de carbapenemasas en ámbitos hospitalarios y comunitarios.

En la Región de las Américas el monitoreo de la resistencia a los carbapenémicos a través de La Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA+), ha permitido observar el aumento de reportes sobre la emergencia de Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC) y el aumento del número de aislamientos que expresan resistencia. La convergencia de los genes de virulencia y la creciente resistencia antimicrobiana en cepas hvKp, generan un alto riesgo para la aparición de infecciones invasivas de difícil tratamiento.

La información y el conocimiento sobre los mecanismos de virulencia aun es parcial, por lo que se requiere más investigación con el fin de desarrollar herramientas diagnósticas que estén disponibles en países con capacidades de laboratorio limitadas. La prevención y el control de hvKp portadora de carbapenemasa genera retos significativos debido a que no se ha podido establecer la magnitud de su diseminación en los países de la región y la información al respecto por el momento es limitada.

Con base en los criterios definidos para la presente evaluación, el riesgo general a nivel de la Región de las Américas se ha clasificado como **“Moderado”** con un nivel de confianza en la información disponible **“Moderado”**.

Criterio	Evaluación		Riesgo	Fundamento
	Probabilidad	Consecuencias		
Riesgo potencial para la salud humana	Probable	Moderadas	Moderado	<ul style="list-style-type: none"> Las infecciones causadas por hvKp se presentan principalmente en comunidad y se asocian con una alta morbilidad y mortalidad, principalmente debido a la alta patogenicidad. La hvKp suele producir abscesos hepáticos piógenos criptogénicos y metástasis sépticas inusuales, como endoftalmítis o meningitis, en huéspedes inmunocompetentes. Estas condiciones clínicas incrementan la complejidad de manejo clínico si adicionalmente se presenta resistencia a antibióticos. La aparición de aislamientos de hvKp con resistencia a carbapenémicos requiere de la administración de tratamiento antimicrobiano eficaz, que, en ocasiones puede no estar disponible en los establecimientos de salud. La hipervirulencia y los mayores niveles de resistencia asociados a hvKp pueden conducir potencialmente a una mayor utilización de antimicrobianos de amplio espectro como los carbapenémicos, aumentando los riesgos de infecciones que no pueden tratarse.

<p>Riesgo de diseminación</p>	<p>Probable</p>	<p>Moderadas</p>	<p>Moderado</p>	<ul style="list-style-type: none"> – El hallazgo de aislamientos productores de carbapenemasas no antes descritas o de carbapenemasas dobles/múltiples, en especial su identificación en cepas hvKp debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico debido a la capacidad de generar brotes y opciones de tratamiento antimicrobiano muy limitado. – Estudios de cohorte retrospectivos en Canadá y Estado Unidos de América han evidenciado, la identificación tanto de aislamientos de hvkp sensibles como de aquellos en los que convergen genes codificantes de carbapenemasas (2,3,4). – En Chile en el 2023 se realizó la primera caracterización genómica de un aislamiento de hvKp resistente a carbapenémicos (7). – Las cepas hvKp están asociadas principalmente a infecciones ocurridas en la comunidad, a diferencia de lo observado en las infecciones por Kp no hipervirulentas, donde las infecciones se registran principalmente en el ámbito intrahospitalario. Con la concurrencia de hipervirulencia y resistencia a los antibióticos, se espera que exista un mayor riesgo de propagación de estas cepas tanto a nivel comunitario como hospitalario. – El riesgo de propagación se podría incrementar debido a los elevados movimientos de las personas (dentro de los países y entre países).
<p>Riesgo de capacidad insuficiente para prevención y control con los recursos disponibles</p>	<p>Probable</p>	<p>Moderadas</p>	<p>Moderado</p>	<ul style="list-style-type: none"> – El diagnóstico de infecciones por hvKp por el laboratorio depende de la disponibilidad de pruebas moleculares en el país. La mayoría de los países afectados no cuentan con la capacidad de diagnóstico en el ámbito clínico. La restricción del diagnóstico de laboratorio contribuye a una vigilancia menos sensible. – Los datos sobre la prevalencia de las infecciones por hvKp son escasos, debido a que dependen de la realización de estudios y análisis retrospectivos, que no se realizan de manera sistemática. – Existe heterogeneidad en la capacidad de vigilancia por laboratorio y respuesta dentro de la región frente a casos y brotes causados. – No existe una vigilancia sistemática (detección, monitoreo y notificación) de las infecciones por hvKp en la mayoría de los países de la región. Los brotes y casos se documentan mediante vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos, o estudios epidemiológicos retrospectivos. – Falta de participación y movilización de las comunidades locales en actividades relacionadas con el uso adecuado de antimicrobianos. – La prevención y el control de hvKp portadora de carbapenemasa genera retos significativos debido a que no se ha podido establecer la magnitud de su diseminación en los países de la región y la información al respecto por el momento es limitada. – La detección de la aparición de patógenos multirresistentes o extremadamente resistentes requiere de sistemas de vigilancia de laboratorio de las resistencias establecidos, así como de programas de prevención y control de infecciones eficaces en los establecimientos de salud.

Información de contexto

Evaluación de la amenaza

Klebsiella pneumoniae

La *Klebsiella pneumoniae* (Kp) es una bacteria gramnegativa, anaerobia facultativa, inmóvil y usualmente encapsulada, que pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Se encuentra en el ambiente (incluido el suelo, las aguas superficiales y los dispositivos médicos), en las mucosas de mamíferos y en los seres humanos coloniza la nasofaringe y el tracto gastrointestinal. Es una de las principales causas de infecciones adquiridas en instituciones de salud a nivel global y se ha considerado como un patógeno oportunista, ya que normalmente causa infecciones en personas hospitalizadas o inmunocomprometidas (8,9,10). Se estima que la Kp es el agente etiológico del 20 - 30% de las neumonías nosocomiales en la Región de las Américas, y se encuentra entre las tres primeros patógenos aislados en bacteriemias intrahospitalarias por gramnegativos. La Kp tiene resistencia natural a la ampicilina, por la presencia de un gen cromosómico que codifica una β -lactamasa específica.

Las cepas clásicas de Kp (cKp) causan infecciones graves que incluyen neumonía, infecciones urinarias e infecciones del torrente sanguíneo bacteriemia o meningitis, en especial cuando infectan a personas inmunocomprometidas (11). La virulencia de la Kp depende de varios factores que pueden conducir a la infección y a la resistencia a los antibióticos. Entre los factores de virulencia más importantes y que permite a la bacteria eludir la opsonofagocitosis y la eliminación sérica por parte del organismo huésped se encuentran: la cápsula de polisacáridos, la presencia de los lipopolisacáridos que recubren la superficie externa de la bacteria, las fimbrias, que permiten su adherencia a las células huésped y los sideróforos responsables de causar infección en los huéspedes. La Kp posee un gran genoma accesorio de plásmidos y loci génicos cromosómicos, que divide las cepas de Kp en grupos oportunistas, hipervirulentos y multiresistentes (11).

Durante las últimas décadas, se ha registrado un incremento en la adquisición de resistencia a una amplia gama de antibióticos por parte de cepas derivadas de la Kp "clásica". Se han identificado comúnmente dos tipos principales de resistencia a los antibióticos β -lactámicos: un mecanismo implica la expresión de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que hacen que las bacterias sean resistentes a las penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos. El otro mecanismo de resistencia es la expresión de carbapenemasas, que hace que las bacterias sean resistentes a todos los β -lactámicos disponibles, incluidos los carbapenémicos (10).

En los últimos años se han identificado con mayor frecuencia cepas de Kp que pueden causar infecciones graves en personas sanas: estas cepas se consideran hipervirulentas (hv) en comparación con las cepas clásicas debido a su capacidad para infectar tanto a poblaciones sanas como inmunocomprometidas y por su mayor tendencia a producir infecciones invasivas. Esta virulencia adicional se correlaciona con la adquisición de un plásmido de virulencia de 200 a 220 kb que contiene genes que mejoran la producción de cápsulas y codifican sideróforos (10, 11).

La hvKp, es una variante virulenta de la cKp y puede llegar a causar infecciones invasivas que, afectan ojos (endoftalmítis), pulmones y sistema nervioso central (meningitis), en individuos inmunocompetentes, provocando una elevada morbilidad y mortalidad (12). A diferencia de la mayoría de las infecciones causadas por cepas cKp, muchas infecciones por hvKp se originan en la comunidad, lo que sugiere que las cepas de hvKp circulan entre individuos sanos (1). Las cepas hvKp suelen asociarse a abscesos hepáticos piógenos, aunque también pueden causar neumonías, abscesos pulmonares y otros tipos de infecciones. Las infecciones causadas por cepas hvKp se han identificado principalmente en Taiwán y el sudeste asiático, y más recientemente se ha informado su propagación internacional en Norteamérica y Europa (10). Al igual que ocurre con la cKp, las cepas hvKp pueden permanecer en individuos sanos (colonizados) sin que se produzca enfermedad. Los síntomas de hvKp no son específicos y pueden incluir fiebre, escalofríos, dolor abdominal, náuseas y vómitos, pero también dependen de la ubicación de la infección metastásica (6).

Se ha observado que las cepas de hvKp la mayoría han conservado la susceptibilidad a los antimicrobianos. Sin embargo, ante la creciente presión de selección de antibióticos, se ha registrado un aumento de los informes de que aislamientos hvKp portadores de BLEE, carbapenemasas e incluso plásmidos que confieren resistencia a colistina. Se han informado casos de adquisición de un plásmido portador de bla_{KPC-2} por hvKp, con desenlace fatal para los pacientes, se han llegado a documentar brotes de tipo hospitalario asociados a hvKp resistentes a antimicrobianos, como por ejemplo el documentado en la UCI de un hospital en China donde se registraron 5 casos fatales (13). De acuerdo con la información disponible, la probabilidad de que se produzca una mayor convergencia de genes de resistencia a múltiples fármacos con hvKp, es cada vez más alta (14).

Evaluación de la exposición

A nivel global, los primeros aislamientos de hvKp se identificaron en Taiwán y el sudeste asiático a mediados de la década de 1980 y 1990. Actualmente la HvKp se considera la principal causa de abscesos hepáticos en Hong Kong (Región Administrativa Especial de la República Popular China), Singapur, República de Corea y Taiwán (1,12). La incidencia de infecciones por hvKp ha aumentado de forma constante en las últimas tres décadas principalmente en los países del Pacífico Occidental. Las infecciones por hvKp se reconocen cada vez más frecuentemente fuera del continente asiático, particularmente en países de Europa y América del Norte (15).

Un estudio realizado en países del sur y sur este asiático, en el cual se analizaron cerca de 365 aislamientos *K. pneumoniae* asociados a infecciones del torrente sanguíneo procedentes de siete grandes establecimientos de salud, evidenció que el locus de síntesis de aerobactina (iuc), asociado a la hipervirulencia, estuvo presente en el 28% de los aislamientos, mientras que el 7% albergaban el gene iuc más BLEE y/o carbapenemasa, indicando la convergencia genotípica de resistencia antimicrobiana y virulencia, que en general se considera un fenómeno poco frecuente, pero que fue particularmente común entre las infecciones del torrente sanguíneo del sur de Asia (17%). Adicionalmente en este estudio se identificaron siete nuevos plásmidos portadores tanto del gen iuc como de resistencia a los antimicrobianos, lo que plantea la posibilidad de una cotransferencia de estos fenotipos de resistencia y virulencia entre aislamientos de *K. pneumoniae*. Además, en el análisis de estos aislamientos se identificaron diversos serotipos, capsulares y lipopolisacárido (LPS), con alta prevalencia de multirresistencia, loci asociados a hipervirulencia y cepas virulentas multirresistentes convergentes (5).

Así mismo, de acuerdo con los resultados del análisis realizado en el estudio sobre alta prevalencia de infección hipervirulenta por Kp en 10 ciudades en China, en el periodo de febrero a julio de 2013, se encontró que de 230 aislamientos de Kp, procedentes de infecciones del torrente sanguíneo, neumonía adquirida en el hospital e infecciones intraabdominales, analizados el 37,8% eran hvKp, con la tasa más alta en Wuhan (73,9%) y la más baja en Zhejiang (8,3%). Se destaca que en el 12,6% de los aislamientos de hvKp eran productoras de BLEE y la mayoría de ellos portaban genes bla_{CTX-M} (16).

En noviembre de 2020, Irlanda informó sobre la detección de aislamientos de hvKp secuencia tipo 23 (ST23) los cuales se registraron en marzo de 2019. Estas hvKp ST23 incluyeron aislamientos de, cultivos de sangre (n=2), absceso hepático (n=2), orina (n=4), hisopos de heridas (n=1), así como aislamientos bla_{OXA-48}-positivos de hvKp procedentes de muestras rectales o fecales recogidas para vigilancia de portación de Enterobacteriales productoras de carbapenemasas (CPE) (n=23). Los aislamientos se notificaron como portadores de genes asociados a hipervirulencia: iroB, iroC, iroD, iroN (salmochelina), iutA, iucB, iucC, iucD (aerobactina) y rmpA2 (hipermucoviscosidad). Se identificaron dos casos geográficamente distintos, así como dos casos esporádicos adicionales, uno de los cuales estuvo asociado a un viaje desde el norte de África (17).

Desde el 2021, el número de países de Europa que han notificado casos de hvKpST23 ha aumentado de cuatro a diez países, y el número de cepas presentadas para análisis por estos países ha pasado de 12 a 143 aislamientos (1). En la última evaluación de riesgo publicada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC

por sus siglas en inglés), se señala que los laboratorios nacionales de referencia (LNR) de diez países de la Región Europea informaron sobre la identificación durante el periodo del 2018 al 2023 de 131 aislamientos de hvKp ST23 asociados a infección o portación: Dinamarca (n = 4 aislamientos), Finlandia (n = 1), Francia (n = 13), Hungría (n = 1), Irlanda (n = 87), Italia (n=2), Letonia (n=9), Lituania (n=8), los Países Bajos (n=4) y Noruega (n=2). Irlanda es el país donde se observa el mayor número de este tipo de aislamientos, donde se ha podido evidenciar de acuerdo con los datos de la vigilancia una propagación sostenida en establecimientos de salud del linaje hvKp ST23-K1 globalmente dominante que porta genes de carbapenemasa durante un período de cinco años (1).

En un análisis más detallado de los genomas de hvKp ST23, realizado como parte de la evaluación de riesgo adelantada por ECDC, en el cual se incluyeron 200 procedentes de países de la Región Europea (107 presentados por los laboratorios nacionales de referencia y 93 de otras fuentes de datos) se encontraron genes de carbapenemasas en 89 (45,9%) de los 194 aislamientos de hvKp ST23 con información disponible del año de aislamiento. Así mismo se identificó que el primer aislamiento de hvKp ST23-K1 con un gen de carbapenemasa (*bla_{KPC-2}*) se detectó en 2009 en Polonia. En 2022, los Países Bajos informaron de la detección de una cepa aislada de hvKp ST23-K1 portadora de *bla_{NDM-1}* en un paciente con antecedentes de viaje a Marruecos. En 2023, Lituania notificó, tres cepas aisladas de hvKp ST23-K1 portadoras de *bla_{KPC-2}*. Francia e Irlanda presentaron un aislamiento de hvKp ST23-K1 portador de *bla_{OXA-181}* cada uno en 2019 y 2023, respectivamente (1).

Región de las Américas

En la Región de las Américas, estudios de cohorte retrospectivos basados en vigilancia de Calgary y Quebec, **Canadá** encontraron que 10/134 (7,5%) y 1/110 (0,9%), respectivamente de los aislamientos sanguíneos de *K. pneumoniae* contenían factores de virulencia sugestivos de hvKp, en los cuales se identificó la presencia de un fenotipo hiper mucoviscoso (3,4).

En los **Estados Unidos**, un estudio realizado sobre la vigilancia genómica de hvKp, analizó cepas aisladas del torrente sanguíneo procedentes de 33 instituciones entre 2007 y 2021 (n=104), identificando que cuatro (3,8%) eran aislamientos de hvKp. Dos de estos aislamientos pertenecían al linaje ST23 y uno al linaje ST66 reemergente. Dentro de los hallazgos de preocupación se observó que dos de estos aislamientos contenían plásmidos con loci de conjugación *tra*, lo que sugiere el potencial de transmisión. Adicionalmente analizaron 963 genomas de aislamientos de Kp recuperados del torrente sanguíneo de pacientes de diferentes lugares dentro de los Estados Unidos. Como resultado de este análisis se observó que un total de 32 (3,3%) de estos aislamientos contenían genes de biosíntesis de aerobactina y 26 (2,7%) contenían al menos dos características genéticas de cepas de hvKp, lo que sugiere niveles elevados de virulencia. Adicionalmente, se identificaron seis (0,6%) aislamientos que eran ST asociados con hvKp: ST23 (n=4), ST380 (n=1) y ST65 (n=1) (2).

Así mismo, en un estudio realizado en dos hospitales de Houston, Texas en donde se analizaron aislamientos de Kp procedentes del torrente sanguíneo, se identificó que cuatro (6,3%) de los 64 aislamientos analizados portaban al menos uno de los genes de virulencia *rmpA* y *magA* (18). El cribado de pacientes en un hospital de Nueva York durante tres años, en el cual se analizaron 463 aislamientos de Kp detectó múltiples cepas de hvKp, que no tenían relación entre sí, lo que puede indicar que corresponden a infecciones adquiridas dentro de la comunidad por lo que los autores del estudio concluyeron que varios de los clones de la hvKp están establecidos en Nueva York (19).

En **Chile** en el 2023 se publicó un estudio en el cual se muestra el análisis de las características genómicas de un aislamiento de hvKp resistente a carbapenémicos, recuperado en 2022 de un paciente con COVID-19, siendo esta la primera caracterización genómica de un aislamiento de hvKp K1-ST23 y resistente a carbapenémicos en Chile, que alberga un plásmido portador de *bla_{KPC}* (7).

Evaluación del contexto

En la Región de las Américas se monitorea la resistencia a los carbapenémicos en bacilos gram-negativos desde 1996, a través de La ReLAVRA+ (20). Desde el año 2006 al 2010, la resistencia a carbapenémicos en Kp era un hallazgo esporádico en algunos países, y, a partir de esa fecha, se ha incrementado de manera continua el porcentaje de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Esta situación se agravó durante la pandemia por COVID-19, cuando las autoridades nacionales de varios países de la Región en base a los resultados de los laboratorios nacionales de referencia miembros de ReLAVRA+, emitieron informes sobre la emergencia de Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC) no descritas previamente, o sobre el aumento del número de aislamientos que expresan dos o más de estas enzimas (21).

La situación es actualmente preocupante desde el punto de vista clínico-epidemiológico, debido a la dispersión de clones hipervirulentos y multirresistentes que se encuentran asociados a altas tasas de mortalidad en todo el mundo.

La información y el conocimiento sobre los mecanismos de virulencia aun es parcial, por lo que requiere aún más investigación con el fin de desarrollar herramientas diagnósticas que estén disponibles en países con capacidades de laboratorio limitadas, que permitan identificar de manera rápida las cepas hvKp productoras de infecciones, así como encontrar alternativas terapéuticas novedosas dirigidas no solo al tratamiento de infecciones multirresistentes, sino también a infecciones causadas por las variantes hipervirulentas.

La prevención y el control de hvKp portadora de carbapenemasa genera retos significativos debido a que no se ha podido establecer la magnitud de su diseminación en los países de la región y la información al respecto por el momento es limitada.

Los sistemas y establecimientos de salud de algunos países de la región pueden enfrentar un gran desafío, para implementar medidas de control de infecciones, así como para identificar y responder adecuadamente a casos de infección por hvKp portadoras de carbapenemasas, debido a que enfrentan emergencias concomitantes relacionadas con otros eventos de interés en salud pública como dengue y virus respiratorios.

Capacidades	Vulnerabilidades
<p>Coordinación</p> <ul style="list-style-type: none"> • La OPS/OMS ha establecido con los Estados Miembros en Latinoamérica y el Caribe La Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA+) mediante la cual se coordina la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. • De manera bimensual se realizan reuniones entre los miembros ReLAVRA+, las cuales en su mayoría son de carácter virtual en las cuales se coordina y discuten temas prioritarios. 	<p>Coordinación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitada coordinación entre los laboratorios nacionales de referencia, los departamentos de vigilancia epidemiológica, y los programas de prevención y control de infecciones en algunos países de la región. • Variabilidad en los países de la región frente a la implementación y seguimiento de las diferentes estrategias para el control de patógenos multirresistentes e hipervirulentos, en los establecimientos de salud.

Vigilancia

- ReLAVRA+ monitorea la resistencia a los carbapenémicos en bacilos gram-negativos desde 1996.
- Generación de alertas y actualizaciones epidemiológicas regionales junto con recomendaciones para los Estados Miembros con relación a la resistencia antimicrobiana.
- ReLAVRA+ realiza reuniones con todos sus miembros de forma periódica para el intercambio de información sobre la vigilancia de la resistencia en los países.
- Suministro de reactivos de laboratorio para la detección de mecanismos emergentes de resistencia a los antimicrobianos, apoyo técnico en vigilancia y respuesta a las autoridades nacionales.

Laboratorio

- La OPS/OMS cuenta con el apoyo de ReLAVRA+ encargado de mantener y gestionar la comunicación directa con los laboratorios y asesorar a los países en temas como la utilidad y limitaciones de los métodos fenotípicos para detección de resistencia.
- En su estructura a nivel de los países, ReLAVRA+ cuenta con 33 laboratorios nacionales de referencia, que, a su vez, se nutren del trabajo realizado por más de 1.000 laboratorios centinela.
- Fortalecimiento de la capacidad de vigilancia genómica en los laboratorios nacionales de referencia.
- Plataformas de RT-PCR y secuenciación genómica instaladas en muchos países de la región.

Manejo de Casos

- Algunos países cuentan con redes nacionales de expertos clínicos bajo la dirección de los Ministerios de Salud de cada país, que se encargan de impartir formación clínica para el análisis y manejo de casos.
- A través de ReLAVRA+ se asesora a los países en temas emergentes; tales como, evaluación de nuevos medicamentos para el tratamiento de infecciones graves.

Vigilancia

- Los laboratorios de referencia están sobrecargados debido a numerosos brotes paralelos a gran escala y de alto riesgo y otras emergencias en salud pública que se registran en la región.
- Escasos sistemas de detección y respuesta ante patógenos multirresistentes e hipervirulentos, en los establecimientos de salud.

Laboratorio

- La capacidad para la detección de cepas hvKp, así como la identificación de farmacorresistencia, es limitada en los laboratorios clínicos, lo cual puede ser agravado por la respuesta simultánea a brotes relacionados con otros eventos de interés en salud pública.
- Suministros insuficientes de reactivos y consumibles de laboratorio, en particular de reactivos para técnicas moleculares.
- Número limitado de laboratorios nacionales de referencia capaces de realizar secuenciación genómica y la aplicación de métodos de detección de hvKp.

Manejo de Casos

- Falta de guías o recomendaciones de práctica clínica para el tratamiento de casos sospechosos o confirmados de hvKp.
- Insumos de tratamiento inadecuados (antimicrobianos apropiados para tratamiento de infecciones multirresistentes, falta de pruebas diagnósticas o de monitoreo en el punto de atención etc.).
- No existe experiencia clínica previa en la sospecha, detección y manejo clínico de casos de hvKp

Comunicación de riesgos y participación comunitaria

- Se ha logrado el fortalecimiento de la coordinación de los socios.

Logística

- El Fondo Estratégico de la OPS puede facilitar el acceso a pruebas diagnósticas y antimicrobianos adecuados para el diagnóstico y tratamiento de infecciones multirresistentes graves.

Comunicación de riesgos y participación comunitaria

- Recursos limitados.
- Falta de comunicación de riesgos específica y efectiva sobre uso correcto y dispensación adecuada de antibióticos.
- Comprensión limitada de la percepción del riesgo frente al uso de antibióticos.

Logística

- Recursos financieros insuficientes para responder de manera oportuna y eficaz a nivel nacional.
- En algunos países no hay suficiente personal y recursos con experiencia en control de infecciones y manejo de casos de infecciones farmacoresistentes.

Documentos de referencia

1. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update 14 February 2024. Estocolmo: ECDC; 2024. Disponible en ingles en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20240129-48%20FINAL.pdf>
2. Kochan T, Nozick S, Medernach R, Cheung B, Gatesy S, Lebrun-Corbin M, et al. Genomic surveillance of hypervirulent or multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* among United States bloodstream isolates. BMC Infect Dis. 2022 Jul 7;22(1):603. doi: 10.1186/s12879-022-07558-1. PMID: 35799130; PMCID: PMC9263067. Disponible en ingles en: <http://doi.org/10.1186/s12879-022-07558-1>
3. Peirano G, Pitout J, Laupland K, Meatherall B, Gregson D. Population-based surveillance of hypermucoviscosity *Klebsiella pneumoniae* causing community-acquired bacteremia in Calgary, Alberta. Can J Infect Dis Med Microbiol 2013;24(3):e61-e64. Disponible en ingles en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852459/pdf/jidmm24e061.pdf>.
4. Doshi S, Forbes JD, Mubareka S, Andany N. Disseminated hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing endophthalmitis, and lung and liver abscesses. CMAJ. 2022 May 9;194(18):E645-E648. doi: 10.1503/cmaj.211413. PMID: 35534028; PMCID: PMC9259407. Disponible en ingles en: <http://doi.org/10.1503/cmaj.211413>
5. Wyres K, Nguyen T, Lam M, Judd L, van Vinh Chau N, Dance D, et al. Genomic surveillance of hypervirulence and multidrug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia. Genome Medicine volume 12, Article number: 11 (2020). Disponible en ingles en: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0706-y>
6. Choby J, Howard-Anderson J, Weiss D. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives. J Interno Med. 2020 marzo; 287(3): 283–300. Disponible en ingles en: <http://doi.org/10.1111/joim.13007>
7. Morales-León F, Matus-Köhler M, Araya-Vega P, Aguilera F, Torres I, Vera R, et al. Molecular Characterization of the Convergent Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strain K1-ST23, Collected in Chile during the COVID-19 Pandemic. Microbiol Spectr. 2023 Jun 15;11(3):e0054023. doi: 10.1128/spectrum.00540-23. Epub 2023 May 16. PMID: 37191539; PMCID: PMC10269581. Disponible en: <http://doi.org/10.1128/spectrum.00540-23>
8. Echeverri L, Cataño J. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia latente vol.23 no.3 Medellín July/Sept. 2010. Disponible en: http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000300006.
9. Ashurst J, Dawson A. *Klebsiella Pneumonia*. [Actualizado 2023 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en ingles en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/#_ncbi_dlg_citbx_NBK519004
10. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offensive with a strong defense. Microbiol Mol Biol Rev. 2016 Jun 15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15. PMID: 27307579; PMCID: PMC4981674. Disponible en ingles en: <http://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>
11. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2018 Jan 22;8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004. PMID: 29404282; PMCID: PMC5786545. Disponible en ingles en : <http://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
12. Du Q, Pan F, Wang C, Yu F, Shi Y, Liu W, Li Z, He P, Han D, Zhang H. Nosocomial dissemination of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with high-risk clones among children in Shanghai. Front Cell Infect Microbiol. 2022

Aug 29;12:984180. doi: 10.3389/fcimb.2022.984180. PMID: 36105148; PMCID: PMC9464974. Disponible en inglés en: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2022.984180>

13. Danxia G, Ning D, Zhiwei Z, Di L, Man H, Lihua W, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 18:1, 37-46,2018. Disponible en inglés en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30489-9)
14. Marr C, Russo T. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: an emerging public health threat. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17:2, 71-73, 2019. Disponible en inglés en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1555470>
15. Russo T, Marr C. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 32:10.1128/cmr.00001-19.2019. Disponible en inglés en : <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-19>
16. Zhang Y, Zhao C, Wang Q, Wang X, Chen H, Li H, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6115–6120. doi:10.1128/AAC.01127-16.2016. Disponible en inglés en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01127-16>
17. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, 17 marzo 2021. ECDC: Estocolmo; 2021. Disponible en inglés en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Emergence-of-hypervirulent-Klebsiella-pneumoniae-ST23-carrying-carbapenemase-genes.pdf>
18. Chou A, Nuila RE, Franco LM, Stager CE, Atmar RL, Zechiedrich L. Prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-associated *rmpA* and *magA* genes in two tertiary hospitals in Houston, TX, USA. *J Med Microbiol*. 2016 Sep;65(9):1047-1048. doi: 10.1099/jmm.0.000309. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27392968; PMCID: PMC5068137. Disponible en inglés en: <http://doi.org/10.1099/jmm.0.000309/>
19. Parrott A, Shi J, Aaron J, Green D, Whittier S, Wu F. Molecular characterization of the convergent carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain K1-ST23 collected in Chile during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 27, Issue 4, 2021, Pages 583-589, ISSN 1198- 743X. 2021. Disponible en inglés en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.012>.
20. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. [citado el 5 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
21. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe, 22 de octubre del 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS: 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>