



Universidad Nacional de Itapúa

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**Prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en
pacientes internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital
Nacional de Itauguá.**

MONOGRAFÍA

Dr. Juan Gabriel Ocampos Ugarte.

Tutores: Prof. Dr. Raúl Real.

Itauguá - Paraguay

Año 2014

Resumen

Introducción: las bacterias con enzimas carbapenemasas (KPC) tienen una gran capacidad de diseminación, son causantes de epidemias y se asocian a mayor mortalidad y estancia hospitalaria. **Objetivos:** determinar la prevalencia de KPC en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional y determinar los factores de riesgo asociados. **Materiales y método:** estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de corte transversal, que se realizó mediante hisopado rectal a 63 pacientes internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional entre octubre y noviembre del 2014. **Resultados:** la edad media de la muestra fue 51 ± 15 años, el 50% de sexo masculino. En 13% de los pacientes se obtuvo un resultado positivo para KPC, el tiempo promedio de internación de éstos fue de 30 ± 33 días vs 27 ± 26 días de los pacientes KPC negativo. El único factor de riesgo significativo fue la cohabitación con otros pacientes con KPC. **Conclusiones:** la prevalencia de KPC en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá fue 13%. El principal factor de riesgo para adquirir KPC es la cohabitación con un paciente colonizado por el mismo germen.

Índice

Introducción.....	1
Planteamiento del objetivo de estudio.....	22
Objetivos.....	22
Materiales y métodos.....	23
Resultados.....	25
Discusión.....	29
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32

INTRODUCCIÓN

Se denomina enterobacterias productoras de carbapenemasas (KPC) a cualquier enterobacteria en la que se haya demostrado mediante un ensayo microbiológico o espectrofotométrico la producción de una carbapenemasa¹.

Los carbapenems son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro con actividad bactericida frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, tanto aeróbicas como anaeróbicas

Se incluyen como enterobacterias resistentes a los carbapenems (ERC) a cualquier enterobacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella moraganii*, *Citrobacter spp.*, u otras) en las que los valores de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de al menos un carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem) son iguales o superiores al punto de corte de resistencia establecido por EUCAST¹.

Los carbapenems han sido inicialmente considerados como antibióticos de reserva para ser empleados solo frente a casos puntuales. Sin embargo, dado el aumento general de la resistencia a los antibióticos, se los utiliza con mayor frecuencia y hoy en día son considerados el último refugio para tratar infecciones producidas por β -lactamasas de espectro extendido u organismos de la familia Enterobacteriaceae productoras de AmpC mediada por plásmidos. Estos patógenos son frecuentemente co-resistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos^{2,3}.

Estos β -lactámicos son cruciales para el manejo de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud⁴.

Desafortunadamente, en las últimas décadas, los médicos hemos sido testigos de un gran aumento de las tasas de resistencia a carbapenem, comprometiendo seriamente el arsenal terapéutico^{4,5,6,7}.

Clasificación de las carbapenemasas

Las carbapenemasas son un grupo variado de enzimas capaces de hidrolizar los carbapenems y que confieren, en la mayoría de las ocasiones, resistencia a estos antimicrobianos¹.

Las carbapenemasas están codificadas por los genes bla transportados en elementos móviles (ej, plásmidos y/o integrones) que facilitan su transmisión horizontal entre las especies de Gram-negativos^{8,9,10,11}. Asimismo, y aunque no de manera exclusiva, suelen estar presentes en los denominados clones de alto riesgo que tienen un carácter epidémico y que favorecen su persistencia¹.

Con frecuencia las EPC acumulan otros mecanismos de resistencia que afectan a los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, el cotrimoxazol e incluso a la colistina, adquiriendo un perfil de multirresistencia que dificulta enormemente el tratamiento antimicrobiano¹.

Las carbapenemasas se han clasificado en: clase A, C, D sobre la base de homología de aminoácidos en el sistema de clasificación molecular Ambler, todos comparten un residuo de serina en el sitio activo; mientras que las enzimas de Clase B requieren la presencia de zinc para la actividad (y por lo tanto se conocen como metalo-beta -lactamasas¹².

Clases A, B y D son de la mayor importancia clínica entre los patógenos nosocomiales¹².

I) clase A:

Codificadas por cromosomas (ej, NmcA, SME, IMI-1) y otras por plásmidos (KPC-types, IMI-2, GES-types)¹³. Los tipos KPC son las enzimas clínicamente más comunes en este grupo^{1,14}.

Las KPC son más frecuentemente transportadas y expresadas por *K pneumoniae*, pero no están confinadas a este organismo. De hecho, han

sido halladas en *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, así como en Gram negativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* y *Acinetobacter spp*¹⁴.

Para las bacterias productoras de KPC, el nivel de resistencia a carbapenemes puede variar en forma marcada, siendo ertapenem la droga con menor actividad. Las enzimas KPC son en general ampliamente activas frente a todos los β -lactámicos, pese al hecho de que pueden resultar susceptibles en las pruebas a algunos de ellos^{15,16}.

II) clase B.

Clase B o metalo- β - (MBL) dependientes de cinc, principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM^{1,17}.

Las enzimas Clase B MBL son más frecuentemente de los tipos VIM e IMP, pero la recientemente emergida NDM-1 se está convirtiendo en la carbapenemasa más amenazante¹⁸.

Las enzimas MBL se encuentran en todo el mundo, y como las KPC se diseminaron rápidamente (en especial la NDM-1), presentando una seria amenaza debido a su prolífica diseminación y su habilidad para hidrolizar todos los β -lactámicos, con excepción del aztreonam. La mayoría de las productoras de MBL son *K. pneumoniae* multirresistentes adquiridas en el hospital, pero también incluyen *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp*^{8,19,20}.

Descritas en 2008 y encontradas retrospectivamente en aislamientos del 2006, las Enterobacteriaceae productoras de NDM-1 han sido identificadas en todos los continentes excepto Sudamérica. Los plásmidos que transportan el gen bla NDM-1 son diversos y pueden contener un alto número de genes de resistencia asociados con otros codificadores de carbapenemasas (ej, OXA-48, VIM-types), cefalosporinasas AmpC mediados por plásmidos (ej., tipos CMY), BLEE (ej., tipos CTX-M),

resistencia a aminoglucosidos (16S RNA methylases), macrolidos (esterasa), rifampicina (enzymes modificadoras) y sulfametoxazol. Estos plásmidos son frecuentemente adquiridos por *K. pneumoniae* típicos patógenos Nosocomiales, pero también por *E. coli* y sorprendentemente por muchos Gram-negativos ambientales^{8,9,10}.

III) Clase D.

Las enzimas Clase D, también se las denomina enzimas de tipo OXA debido a su capacidad para hidrolizar preferentemente oxacilina (en lugar de la penicilina)¹². Están principalmente representadas por productoras por OXA-48 (ej., OXA-48, OXA-162, y OXA-181). Desde 2003 estas enzimas han sido comunicadas desde Turquía como fuente de brotes nosocomiales, luego en Europa, sur y este de la región Mediterránea y África. La rápida diseminación de Enterobacteriaceae (principalmente *E. coli*) productoras de carbapenemasa OXA-48 vinculada con la diseminación de un plásmido simple auto-transferible representa otro ataque importante a nuestros sistemas de salud. Dado que muchas de estas cepas no exhiben resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro, y que tienen solo una reducida sensibilidad a carbapenemes, su reconocimiento y detección representa un desafío^{17,21}.

Epidemiología

Hasta hace relativamente pocos años la resistencia a carbapenems en las enterobacterias era una verdadera rareza microbiológica, mediada principalmente por la presencia conjunta de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) e impermeabilidad².

El surgimiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, como consecuencia de la adquisición de carbapenemasas, es un alarmante problema mundial, ya que se asocia a altas tasas de mortalidad, altos niveles de resistencia a otros antimicrobianos y alto potencial de diseminación²².

Las bacterias multiresistentes causan cerca de 60 % de todas las infecciones asociadas a la atención en salud en los Estados Unidos. Esta

cifra es superior en los países de bajos y medianos ingresos, y su impacto clínico y económico se magnifica en las unidades de cuidados intensivos, convirtiéndose en una amenaza para la seguridad del paciente²³.

Las enterobacterias comprenden universalmente el 50% de las infecciones en los hospitales y el 80% son bacterias gramnegativas. Dentro de esta familia, el segundo género en importancia es *Klebsiella* spp., siendo *K. pneumoniae* la especie más estudiada y de mayor relevancia clínica²⁴. *K. pneumoniae* es un patógeno bacteriano importante, asociado a infecciones en la comunidad y nosocomiales²⁵.

El principal reservorio de *K. pneumoniae* son seres humanos. La tasa de portadores de *K. pneumoniae* en la comunidad es de 5-38% en muestras de heces y de 1 a 6 por ciento en nasofaringe. Las tasas más altas de portador nasofaríngeo se han observado en pacientes alcohólicos ambulatorios²⁶.

La tasa de portadores se incrementa notablemente en los pacientes hospitalizados, en los cuales las tasas reportadas son 77% en las heces, 19% en la faringe, y 42 por ciento en las manos. Las mayores tasas de colonización se relacionan principalmente con el uso de antibióticos. Este aumento en la prevalencia es importante clínicamente, ya que, en un informe, la infección nosocomial por *Klebsiella* fue cuatro veces mayor en los portadores en heces, en comparación con los no portadores²⁶.

K. pneumoniae resistente a los antibióticos, un patógeno común en los hospitales. En la década de 1970, se reportaron los primeros casos de resistencia a aminoglucósidos por parte de este patógeno, entre 1980 y 1990 a las cefalosporinas de tercera generación en forma de b-lactamasas de espectro extendido, y a partir de la década del 1990 aparecieron los primeros casos de resistencia a los carbapenemes²⁸. La aparición de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC se ha reportado en distintas partes del mundo y se considera un problema con eventuales repercusiones a nivel de salud pública²⁸.

El gen más frecuentemente encontrado es bla KPC, el que se disemina a través de amplias áreas geográficas debido a la expansión clonal

dominante de la cepa ST258, mediada por plásmidos, en el transposón Tn4401²².

Los miembros de este linaje son típicamente resistentes a todos los antibióticos excepto colistina, tigeciclina, y gentamicina. Una variante colistina-resistente de ST258 está circulando en Grecia²⁸.

Además, las enzimas KPC se han extendido considerablemente a través de plásmidos entre diferentes cepas *K. pneumoniae* y otras enterobacterias, principalmente *E. coli* y *Enterobacter spp*²⁸.

Las enzimas carbapenemasas de tipo KPC tienen gran capacidad de diseminación, son causantes de epidemias y se asocian a mayor mortalidad y estancia hospitalaria, fueron registrados por primera vez en Carolina del Norte (EE.UU.) en 1997^{23,28}.

El primer brote en EEUU se registró primeros Nueva York en el año 2004^{5,28}.

El primer aislamiento de KPC fuera de los EE.UU, ocurrido en Francia en el 2005, en un paciente que previamente había sido hospitalizado en Nueva York⁵.

Colombia fue el primer país de América Latina en reportar KPC en 2006, y en 2007 reportó por primera vez en el mundo en *Pseudomonas aeruginosa*^{23,29}.

En Brasil la primera detección de KPC se reportó entre septiembre y noviembre de 2006. En Argentina en 2008, Venezuela y Uruguay en 2011, en Chile en marzo del 2012 y en Peru en el 2013^{22,29,30}.

Desde el año 2006, la KPC se ha extendido a través de los EE.UU. El primer brote de KPC fuera de los EE.UU se registró en Israel; actualmente son endémicas en Israel y Grecia. También se han reportado brotes en Brasil, China, Colombia, Noruega, Reino Unido, India, Suecia, Italia y Finlandia y varios países europeos^{5,28}.

En nuestro país, cepas multirresistentes de enterobacterias productoras de KPC están presentes en varios hospitales de Asunción y Departamento Central, tanto en instituciones públicas como privadas³¹.

El Laboratorio Central de Salud Pública, de septiembre 2.009 a agosto de 2.011, recibió varias muestras sospechosas de ser productoras de KPC de diferentes laboratorios de Hospitales de Asunción y Central. Fueron confirmadas 76 cepas con portación de genes que confieren resistencia a los carbapenemes mediante la enzima KPC en 8 centros sanitarios públicos y privados de Asunción y Central: 66 de estas cepas correspondieron a *K. pneumoniae* (87 %), 8 a *E. cloacae* (11 %), 1 a *K. oxytoca* (1 %) y 1 a *S. marcescens*³¹.

En el Hospital Nacional de Itauguá, entre el 10 al 24 de junio, se confirmó el primer caso de KPC en un paciente de 58 años de edad internado en la unidad de cuidados intensivos³².

La prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas (EPC) ha aumentado durante los últimos 10 años⁶.

Según una encuesta sobre la situación epidemiológica de las EPC realizada en febrero de 2013 en 39 países europeos, en sólo tres países no se detectaron casos, 22 países informaron de casos esporádicos y en 11 países se informaron extensión regional o nacional³³. Esta misma tendencia se ha visto en otras partes del mundo, especialmente en los Estados Unidos e Israel¹.

El CDC informó que la proporción de Enterobacteriaceae que eran resistentes carbapenem aumentó de 1 a 4 por ciento entre 2001 y 2011; la proporción de *Klebsiella* resistente carbapenem - aumentó de 2 a 10 por ciento¹².

Un hospital en la ciudad de Nueva York, reportó un aumento el porcentaje de *K pneumoniae* resistentes carbapenem de un 9 % en 2002 al 18% en 2004, y en 2008 esta cifra salto al 38%⁵.

En Colombia Robinson et al, del 1° de julio de 2009 y el 30 junio de 2010 en seis instituciones hospitalarias públicas y privadas de alta complejidad en cinco ciudades, encontró una prevalencia global del 17% de *K. pneumoniae* blaKPC²³.

En Chile Gutiérrez C et al, estudiaron a 241 pacientes desde julio a diciembre del año 2011, constató una prevalencia de 9,5% de enterobacterias con resistencia o susceptibilidad intermedia a los carbapenémicos²².

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a infección o colonización por enterobacteria resistente a carbapenemes son varios:

- La exposición a antibióticos.

La exposición acumulativa a antibióticos, es probable que sea el factor riesgo más importante para desarrollar una infección o colonización por enterobacterias resistentes a carbapenemas¹⁷.

El uso de algunos antibióticos en específico, se han asociado con la infección colonización por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, tales como las cefalosporinas, las carbapenems, aminoglucósidos, inhibidores β -lactamasa, fluoroquinolonas y la vancomicina^{17,34}.

En al menos un estudio, se demostró que el uso previo de fluoroquinolonas y cefalosporinas amplio espectro, se asoció en forma independiente con la infección o colonización por KPC³⁵.

La Dosificación subóptima también puede ser un factor contribuyente para el desarrollo de la resistencia, y, como consecuencia, es aconsejable que la administración de los agentes que todavía quedan para el tratamiento, tales como colistina, debe ser optimizado en términos de dosis¹⁷.

Los estudios también han demostrado que el tratamiento previo con carbapenem no es un requisito para la resistencia a carbapenémicos entre *E. coli* o *K. pneumoniae*. Los plásmidos que confieren una resistencia,

frecuentemente llevan determinantes de resistencia adicionales que confieren resistencia cruzada a la mayoría de otras clases de antibióticos¹⁷.

- La presencia de vía venosa central y una sonda vesical: nuevas evidencias sugieren que, la presencia de una vía venosa central y una sonda están asociados significativamente con la adquisición de la KPC¹⁷.

- Internación prolongada: las instalaciones de cuidados a largo plazo son reservorios de KPC, ya que actúan como un punto de convergencia de los pacientes con alto riesgo, amplificada por la transmisión cruzada, y esto facilita la difusión regional¹⁷.

- Otros factores de riesgo¹⁷:

- Trasplante de órganos o de células madre
- Internación en unidad de cuidados intensivos.
- Situación funcional.
- Enfermedad grave.
- Ventilación mecánica.
- Cirugía.

- Traslado de pacientes que han sido hospitalizados en hospitales o países en los que se ha establecido la endemidad de CRE.

Identificación de cepas productoras de carbapenemasas

La detección de EPC es frecuentemente dificultosa. De hecho, estos aislados no siempre muestran valores de CIM para carbapenemes dentro del rango de resistencia. Su detección se basa inicialmente en las pruebas de susceptibilidad realizadas mediante métodos de difusión o sistemas automatizados (ej., Phoenix, Vitek, Microscan). Sin embargo, es importante subrayar que los métodos de referencia para determinar la CIM -como la

microdilución en caldo y la dilución en agar- son más sensibles que la difusión en disco, el Etest (bioMerieux) y los sistemas automatizados^{15,16}.

La susceptibilidad a ertapenem ha mostrado ser el más sensible indicador de producción de carbapenemasas, pero cuando se realizan pruebas de difusión, las CIM a imipenem, meropenem o doripenem son también útiles para detectar productoras. En particular, CIM de ≥ 0.5 mg/L para ertapenem y 1 mg/L para imipenem y meropenem constituyen un alerta para pesquisar aislamientos sospechosos^{36,37}.

La prueba de Hodge modificada (mHT) consiste en un fenotipo genérico que puede ser útil para demostrar la producción de carbapenemasas. Muchos aislados pueden ser estudiados en una única placa de Mueller-Hinton. Sin embargo, puede carecer de especificidad (ej., cepas falsas-positivas cuando BLEE o pAmpC se asocian con pérdida de porinas) y sensibilidad (ej., débil detección de productoras de NDM y VIM)^{4,33}.

La prueba de inhibición basada en ácido borónico se ha comunicado como sensible y específica para la detección de KPC en *K. pneumoniae* cuando es realizada con imipenem, meropenem y cefepime pero no con ertapenem, si los aislados correspondientes co-producen una β -lactamasa del tipo pAmpC^{38,39}.

La tira de Etest MBL puede ser útil para detectar productoras de MBL en la base de inhibición de la actividad de dichas enzimas por el EDTA. Este método – utilizando imipenem en un lado e imipenem más EDTA en el otro, es eficiente para detectar productoras de MBL con alta resistencia, pero pueden fallar en detectar productoras de MBL con baja resistencia al imipenem, especialmente entre las Enterobacteriaceae. El uso de ácido dipicolínico como inhibidor de las MBL ha mostrado una eficacia similar al EDTA⁴⁰. Por otro lado, no existen aún pruebas validadas de inhibición para la detección de productoras de *simil* OXA-48. Sin embargo la prueba de Hodge modificada, podría tener la capacidad de detectarlas²¹.

No existe un medio de pesquisa universal capaz de detectar todos los tipos de productoras de carbapenemasas con alta sensibilidad y especificidad. Placas de agar conteniendo imipenem en concentraciones 1 mg/L han sido propuestas para pesquisar solamente productoras de KPC. El medio cromogenico CHROMagar KPC ha mostrado una sensibilidad de 100% y especificidad de 98,4% en relación con la reacción de polimerasa en cadena (PCR)⁴¹. Sin embargo, este agar selectivo es incapaz de detectar productoras de enzimas similares OXA-48. Recientemente, un nuevo agar selectivo (ej., SuperCarba) ha mostrado excelente habilidad para detectar todas las clases de productoras de carbapenemasas⁴².

Si bien las técnicas moleculares son consideradas los métodos de referencia para confirmar la presencia de los genes de las diferentes carbapenemasas, estas técnicas no suelen estar disponibles en el contexto de la práctica clínica habitual².

Las principales desventajas de las tecnologías moleculares para la detección de carbapenemasas son su costo, el requerimiento de personal entrenado, y la dificultad para detectar nuevos genes².

Mecanismos de transmisión

El principal mecanismo de transmisión de las EPC/ERC es el contacto, y el reservorio principal es el paciente portador (colonizado y/o infectado). La enterobacteria coloniza el tracto digestivo, especialmente el recto, y de allí se transfiere a la piel, formando parte de la flora más superficial de la misma. Además, se contamina el entorno donde se presta la atención sanitaria, batas, ropa de cama, mobiliario de la cabecera del paciente y otros objetos próximos al paciente¹.

La transmisión por contacto se produce generalmente por las manos del personal sanitario que actúan de vehículo al no realizarse una correcta higiene después de explorar o atender al paciente. La flora coloniza las manos de forma transitoria y de esta manera llega a otro paciente. Esto puede suceder también si se manipulan vías vasculares, catéteres urinarios,

bombas de perfusión o cualquier otro dispositivo, o simplemente a través de superficies del entorno del paciente¹.

Características clínicas de las infecciones causadas por KPC

Las infecciones causadas por *K pneumoniae* productores de KPC, han sido asociadas con aumento de los costos y prolongación de la internación, fallos terapéuticos y mayor mortalidad. Globalmente, presentan una mortalidad atribuible de alrededor del 30-50%^{5,9,43,44}.

Las EPC pueden producir muy diversos tipos de infecciones que pueden presentarse clínicamente con un grado muy variable de gravedad. El tipo de infección y su gravedad dependen en parte de las manipulaciones y agresiones a las que someta al paciente, así como a su comorbilidad¹.

Las infecciones urinarias son uno de los tipos más frecuentes de infecciones producidas por EPC y su presentación varía desde la bacteriuria asintomática hasta el shock séptico de la pielonefritis, estando este tipo de infecciones muy relacionado con la utilización de dispositivos urinarios, fundamentalmente el sondaje vesical¹.

Las infecciones respiratorias (fundamentalmente en relación con microaspiraciones) son uno de los tipos de infección más relevantes por su frecuencia y gravedad, fundamentalmente cuando se expresa como neumonía asociada a ventilación mecánica en las Unidades de Cuidados Intensivos, situación que se asocia a una alta tasa de mortalidad¹.

Las EPC, aunque menos frecuentemente que en los casos anteriores, también pueden causar infecciones de localización quirúrgica (superficiales o profundas), infecciones intrabdominales (habitualmente en el contexto de una infección de localización quirúrgica) así como infecciones de catéteres u otros dispositivos endovasculares¹.

En cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas, habitualmente en sus formas más graves, se puede detectar la presencia de EPC en sangre (bacteriemia). Sin embargo, en una proporción no despreciable de casos, no es posible detectar cuál es el origen de una

bacteriemia por EPC y en ese caso se dice que se trata de una bacteriemia primaria¹.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas frente a las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas son muy limitadas y no siempre óptimas. Como consecuencia, el abordaje terapéutico es complejo y todavía hay pocas evidencias científicas de su eficacia⁴⁵.

No obstante, a pesar de los datos clínicos limitados, los pacientes con infecciones graves (incluyendo bacteriemia) causadas por bacterias productoras carbapenemasa, se recomiendan el tratamiento con dos o más agentes antimicrobiano debido a la alta mortalidad¹⁴.

La evidencia clínica sugiere que el tratamiento con la terapia combinada puede disminuir la mortalidad. En un estudio retrospectivo de 125 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* confirmado por reacción en cadena de la polimerasa para albergar el gen KPC, la tasa global de mortalidad a los 30 días fue del 42 por ciento¹⁴.

La tasa de mortalidad fue menor entre los pacientes que recibieron terapia de combinación con dos o más drogas (34 %) en comparación con la monoterapia con colistina, tigeciclina, o gentamicina (54 %). Los pacientes tratados con una combinación de polimixina más tigeciclina tuvieron una tasa de mortalidad del 30 por ciento, mientras que el régimen de colistina, tigeciclina, y prolongación de la infusión de meropenem (una dosis de 2 gramos en infusión durante tres o más horas cada ocho hora) se asoció con la tasa de mortalidad más baja (12,5 %). Se observaron resultados similares en un estudio retrospectivo de 41 pacientes más pequeños con KPC productoras *K. pneumoniae* bacteriemia, en el que la tasa de mortalidad fue del 13% (2 de 15) con la terapia de combinación definitiva (generalmente un polimixina o la tigeciclina con un carbapenem) en comparación con 58 por ciento (11 de 19) con la monoterapia¹⁴.

Una revisión sistemática de 20 estudios observacionales también concluyó que la terapia combinada puede ofrecer una ventaja de supervivencia en pacientes gravemente enfermos¹⁴.

Prevención

La aparición de EPC en muestras de pacientes hospitalizados tiene especial importancia epidemiológica por su potencial transmisión a otros pacientes y por las implicaciones para el tratamiento. Estos microorganismos pueden transmitirse por contacto directo con el paciente (contacto de mano o de piel a piel que ocurre cuando se realizan las actividades de cuidado a los pacientes que requieren tocar la piel de los pacientes) o por contacto indirecto (tocar) con superficies ambientales o con artículos de cuidado a los pacientes en el ambiente del paciente¹.

La existencia de una adecuada política de uso de antibióticos, los programas de control de la infección y la disponibilidad de métodos microbiológicos para su detección son las mejores armas para su control¹. La detección molecular de rutina rápida de CRE es esencial para optimizar la terapia y mejorar los resultados, y limitar la propagación de la resistencia a través de tal control de la infección agresiva, incluyendo la detección de pacientes de alto riesgo y la facilitación de la búsqueda y tácticas contención. La detección de portadores de CRE es actualmente, el factor más importante evitar una mayor difusión en el ámbito hospitalario¹.

Los pacientes con colonización no reconocida han servido de reservorios para la transmisión durante los brotes. La detección temprana mediante la vigilancia dirigida y la introducción de estrictas medidas de control (incluyendo el refuerzo en la higiene de manos y precauciones de contacto) puede ayudar a controlar la diseminación de estos organismos. Esto resulta particularmente importante para pacientes que han viajado o

estuvieron internados en áreas de alto riesgo para la adquisición de EPC (ej, colonización con NDM o productoras de KPC en áreas endémicas). El cultivo mediante hisopado rectal es el método más aceptado para la vigilancia⁴⁶.

Las dos piedras fundamentales para el control de infecciones son la higiene de manos y las precauciones de contacto⁴⁶.

Las precauciones de contacto incluyen higiene de manos, y dependiendo de la exposición posible, el uso de guantes, gorros, camisolines, tapabocas o barbijos, protección ocular o máscara facial. Los equipos u objetos en el entorno del paciente pueden haber sido contaminados con fluidos infecciosos y deben ser cuidadosamente lavados y desinfectados o esterilizados por métodos estándar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos⁴⁶.

Las precauciones de contacto idealmente debieran realizarse en habitación individual, preferentemente que incluyan sanitarios privados. Cuando estas habitaciones no están disponibles es necesario consultar con el equipo de control de infecciones para determinar los varios riesgos asociados con compartir la habitación con otros pacientes (ej, cohortes, mantener al paciente con su compañero actual). Las precauciones de contacto incluyen el uso de gorros, camisolines y guantes para todas las interacciones que pudieran tener contacto con el paciente o áreas de su entorno potencialmente contaminadas. Si el paciente se mantiene en habitación simple, la puerta debe permanecer cerrada durante todo el tiempo con una clara identificación en la misma que contenga instrucciones para todos aquéllos que ingresarán, incluyendo visitas y trabajadores de la salud. Si el paciente se encuentra en una cohorte, las precauciones de contacto debieran llevarse a cabo con carteles visibles cercanos a la cama del paciente. Tanto pacientes como trabajadores deben estar alertas acerca de las precauciones necesarias. Es recomendable mantenerlas hasta que el paciente haya sido externado, más que depender de un resultado de cultivo negativo⁴⁶.

En áreas donde EPC no es endémica, los hospitales de agudos deberían:

1) Revisar los resultados microbiológicos correspondientes a los 6-12 meses previos para determinar si ha habido casos de EPC⁴⁶.

2) Si de dicha revisión surgen EPC previamente no reconocidas, realizar cultivos de prevalencia puntuales en unidades de alto riesgo (ej., UTI, unidades donde se hayan identificado casos, y unidades donde muchos pacientes estén expuestos a ATM de amplio espectro) para buscar otros casos de EPC⁴⁶.

3) Realizar vigilancia activa mediante cultivos de pacientes que presenten relación epidemiológica con personas que hayan tenido EPC (ej., pacientes de la misma unidad o que hayan sido atendidos por el mismo personal). La identificación de casos adicionales refleja el hecho de que las medidas de prevención debieran ser vigorosamente reforzadas, y los cultivos de vigilancia repetidos periódicamente (ej., semanalmente) hasta que no se detecten nuevos casos⁴⁶.

Las decisiones acerca de qué poblaciones debieran ser vigiladas en forma activa deberá realizarse en el contexto de determinaciones de la incidencia y prevalencia de colonización con EPC en cada institución, así como en otras instituciones con las que exista un frecuente intercambio de pacientes⁴⁶.

En áreas donde EPC es endémica, los establecimientos deberían considerar estrategias adicionales para reducir las tasas de EPC. Estas incluyen el refuerzo educativo multifacético en diferentes formas para mejorar el lavado de manos, las precauciones de contacto, incrementar la frecuencia de cultivos de vigilancia, incrementar la higiene ambiental, y mejorar la comunicación respecto de los pacientes con organismos multiresistentes dentro y entre instituciones. La descripción de todas estas estrategias escapa al foco del presente consenso⁴⁶.

Por otra parte, en países con ingresos bajos a medios la vigilancia activa es frecuentemente dificultada por la falta de soporte de laboratorio y

recursos humanos. Por lo tanto, se recomienda que un buen control de infecciones, como el lavado de manos obligatorio y las precauciones de contacto sean implementados lo antes posible, y permanezcan en pie hasta que el paciente haya sido externado. Estudios recientes han mostrado el éxito de implementar al menos parte de estas⁴⁷.

Normas de aislamiento pacientes infectados o colonizados por EPC.

Además de las precauciones estándar aplicables a todos los pacientes, deberán realizarse las siguientes medidas¹:

Habitación individual (cuando exista disponibilidad). Si coexisten varios casos, estos pueden ser agrupados en la misma habitación¹.

Transporte del paciente. Limitar el transporte y los movimientos del paciente a los imprescindibles. Cuando sea trasladado fuera de la habitación, asegurarse de que las precauciones se mantienen para minimizar el riesgo de transmisión de microorganismos a otros pacientes y la contaminación de superficies ambientales o equipos¹.

Material de cuidado a los pacientes. Cuando sea posible se dedicará el material de cuidados no crítico (el que únicamente entra en contacto con la piel íntegra de los pacientes pero no con sus mucosas o líquidos corporales) a un único paciente (o al grupo de pacientes colonizados o infectados con el patógeno que requiere las precauciones) para evitar transmisión entre pacientes. Si es inevitable la utilización común de material, entonces este material debe limpiarse y desinfectarse (según los procedimientos habituales) antes del uso de otro paciente¹.

Cribados. A los pacientes que compartan habitación con los infectados, o en el caso de pacientes de unidades de cuidados intensivos a los pacientes que se encuentren en su proximidad, se les realizarán cultivos de frotis rectal y de lesiones cutáneas u otras localizaciones potencialmente colonizadas. Si alguno de estos cultivos fuera positivo, se considerará como paciente colonizado por EPC (en ausencia de criterios clínicos de infección)¹.

Aseo del paciente infectados o colonizados por EPC

Independiente del tratamiento, en caso, de la infección clínica, se recomienda:

Pacientes adultos y mayores de 2 años en unidades de cuidados intensivos o trasplante de precursores hematopoyéticos: higiene diaria con toallitas de lavado sin agua impregnadas en clorhexidina al 2%¹.

Pacientes adultos en otras salas: la utilización de jabón de Clorhexidina para el aseo diario del paciente, incidiendo en zonas de pliegues, y para el lavado de cabello al menos una vez a la semana¹.

Seguimiento de infectados o colonizados por EPC

Se procurará que el paciente se vaya de alta en cuanto su estado clínico lo permita, independientemente del resultado de los cultivos de vigilancia¹.

Durante el tiempo que el paciente siga ingresado, se le realizarán semanalmente tomas de frotis rectal y lesiones cutáneas u otras localizaciones potencialmente colonizadas, hasta que los cultivos sean negativos durante 3 semanas consecutivas. Las siguientes tomas se realizarán a los 15 días, y si éstas fueran negativas, las siguientes a los 30 días¹.

Si algunos de los cultivos durante el seguimiento resultara positivo se reiniciarían las tomas a intervalos semanales¹.

En el informe de alta de estos pacientes deberá señalarse que han sido portadores de EPC, y que si dicho paciente tuviera posteriores ingresos en cualquier otro hospital o institución, debería contactarse con el Servicio de Medicina Preventiva o

Unidad responsable del control de infecciones de dicho hospital o institución¹.

Normas para el personal sanitario de las unidades en las que aparezcan casos nuevos de infección o colonización por EPC.

Bata

Utilizar una bata limpia, no estéril, desechable, al entrar a la habitación del paciente siempre que se prevea que nuestras ropas van a tener contacto sustancial con el paciente, superficies ambientales o artículos de la habitación del paciente, o si el paciente es incontinente, o tiene diarrea, una ileostomía, una colostomía o unas secreciones de herida no contenidas por el vendaje. Retirar la bata antes de abandonar el ambiente del paciente¹.

Después de quitarse la bata y desecharla, asegurarse de que las ropas no entran en contacto con superficies potencialmente contaminadas para evitar el transporte de microorganismos a otros pacientes o ambientes¹.

Guantes e higiene de manos

Utilizar guantes (limpios, no estériles) cuando se entre en la habitación. Antes de ponerse los guantes realizar higiene de las manos (preferentemente con solución alcohólica)¹.

Durante el curso de los cuidados a cada paciente, cambiarse los guantes después del contacto con material infectante que pueda tener altas concentraciones de microorganismos (materia fecal y secreciones de heridas). Retirar los guantes antes de abandonar el ambiente del paciente e inmediatamente después de la retirada realizar higiene de las manos (preferentemente con solución alcohólica). Después de quitarse los guantes y de la higiene de las manos, asegurarse de no tocar artículos o superficies ambientales potencialmente contaminadas en la habitación del paciente, para evitar transportar los microorganismos a otros pacientes o ambientes¹.

Cribado de pacientes en caso de brotes o grupos de casos de infección/colonización por EPC

Unidad de cuidados intensivos y otras áreas de alto riesgo

Entre las áreas de alto riesgo se incluyen las unidades de cuidados intensivos médicos, neonatales, quirúrgicos, unidades coronarias, unidad de quemados, unidad de trasplantes, hematología, hemodiálisis¹.

Cuando aparezca un caso nuevo de infección/colonización por EPC se tomarán frotis rectales a todos los pacientes ingresados en la Unidad¹.

Se realizarán semanalmente cultivos de frotis rectales a todos los pacientes hasta cuatro semanas después de que no exista ningún paciente infectado/colonizado por EPC en la Unidad. A partir de ese momento, se seguirán realizando cultivos de todos los pacientes ingresados a las dos semanas y a las cuatro semanas¹.

Se valorará en cada caso la posibilidad de realizar estudios ambientales para identificar reservorios de EPC¹.

Áreas no consideradas de alto riesgo

Cuando aparezca un caso nuevo de infección o colonización por EPC en la Unidad (no se considera un caso nuevo al paciente que ingresa en la Unidad infectado o colonizado por EPC), se realizarán frotis rectales a todos los pacientes ingresados en la Unidad¹.

Se realizarán semanalmente cultivos de frotis rectales a todos los pacientes hasta dos semanas después de que no exista ningún paciente infectado/colonizado por EPC en la Unidad. A partir de ese momento, se seguirán realizando cultivos de todos los pacientes ingresados a las dos semanas y a las cuatro semanas.

Se valorará en cada caso la posibilidad de realizar estudios ambientales para identificar reservorios de EPC¹.

Reingreso de un paciente infectado o colonizado anteriormente por EPC

Se realizarán en el momento del ingreso frotis rectal y de lesiones cutáneas potencialmente colonizadas por EPC¹.

Se tomarán las medidas de aislamiento, como si dicho paciente estuviera colonizado, hasta conocer el resultado de los cultivos realizados al ingreso. Si estos fueran positivos, dicho paciente será considerado como infectado/colonizado y se actuará como sigue: Se realizarán semanalmente cultivos de frotis rectales a todos los pacientes hasta cuatro semanas después de que no exista ningún paciente infectado/colonizado por EPC en la Unidad. A partir de ese momento, se seguirán realizando cultivos de todos los pacientes ingresados a las dos semanas y a las cuatro semanas. Si estos fueran negativos se realizarán nuevos cultivos de frotis rectal y lesiones cutáneas hasta obtener 3 tandas de cultivos negativos. En este caso se podrán suspender las medidas de aislamiento¹.

OBJETIVOS

1. determinar la prevalencia de KPC en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional
2. determinar los factores de riesgo asociados a KPC.

METODOLOGÍA

- Diseño: observacional, descriptivo, prospectivo, de corte transversal
- Población de estudio: varones y mujeres, mayores de edad, internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional entre octubre y noviembre del 2014
- Criterios de inclusión: portadores de KPC en internaciones anteriores
- Criterios de exclusión: portadores actuales de KPC
- Muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos
- Variables: demográficas (edad, sexo, procedencia, escolaridad), diagnóstico actual, tiempo de internación, salas de internación previas, comorbilidades, uso de antibióticos, uso de vías venosas, sonda vesical y enteral, cohabitación con portadores de KPC
- Reclutamiento: se procederá al hisopado rectal de todos los pacientes de las 4 áreas de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional, que serán analizadas en el Servicio de Bacteriología del Hospital Nacional. Se registrarán los datos demográficos y clínicos en fichas técnicas y en la ficha epidemiológica. Las variables serán luego transcritas a planilla electrónica *Excel*.
- Instrumentos de medición: Se tomaron 63 muestras, las que se transportaron en medio de transporte Cary Blair®, luego se

introdujeron en medio de cultivo CHROMagar por 48 hs. Posteriormente se realizaron tests fenotípicos (test de Hodge modificado y test de ácido fenilborónico) para detectar enterobacterias productoras de carbapenemasas.

- Cálculo de tamaño de muestra: se utilizó el programa estadístico *Epi Info 7*. Para un universo de 83 pacientes internados en Clínica Médica, prevalencia esperada de 10%, error alfa 5%, intervalo de confianza 95%, efecto de diseño 1, el tamaño mínimo calculado fue 52 pacientes.
- Aspectos éticos: se mantendrá la confidencialidad de los datos personales. Se respetarán los principios de la Bioética. Los resultados serán entregados a los Jefes de Sala del Servicio de Clínica Médica para tomar decisiones.

RESULTADOS

La capacidad total del Servicio de Clínica Médica en camas en el momento del estudio fue de 83, de éstas, 6 camas se encontraban bloqueadas por considerarse infectadas, además 8 pacientes se negaron a participar del estudio, y por último 6 pacientes fueron excluidas por ser conocidos portadores. Por lo que este trabajo fue compuesto de 63 pacientes.

La edad media de la población estudiada fue de 51 ± 15 años, con una edad mínima de 20 años y un máximo de 90 años. El 50% de sexo masculino. El tiempo promedio de internación de los pacientes KPC positivo fue de 30 ± 33 días vs 27 ± 33 días de los paciente KPC negativo ($p < 0,8$ prueba ANOVA).

De los 63 pacientes el 33,3 % fueron del área central (ver tabla 1)

Tabla 1: Procedencia de los pacientes estudiados (n=63)

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Central	21	33,33%
Cordillera	8	12,70%
San Pedro	8	12,70%
Caaguazú	6	9,52%
Paraguarí	5	7,94%
Caazapá	4	6,35%
Concepción	3	4,76%
Guaira	3	4,76%
Misiones	2	3,17%

Itapúa	1	1,59%
Luque	1	1,59%
Presidente Hayes	1	1,59%
Total	63	100,00%

La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad cardiovascular con un 33,3 % (ver tabla 2)

Tabla 2: Comorbilidades (n= 63)

Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Enf. Cardiovascular	21	33,33%
Infecciones	13	20,63%
Neoplasia maligna	10	15,87%
Diabetes mellitus	7	11,11%
Colagenopatía	4	6,35%
Enf. renal crónica	4	6,35%
HIV	4	6,35%

La mayoría de los pacientes, en un 68,2% se internaron previamente en la urgencia (ver tabla 3)

Tabla 3: Sala de internación previa (n=63)

Internación previa	Frecuencia	Porcentaje
Urgencias	43	68,2%
UCIA	11	17,4%
Ingreso directo	7	11,1
Cirugía	2	3,1%

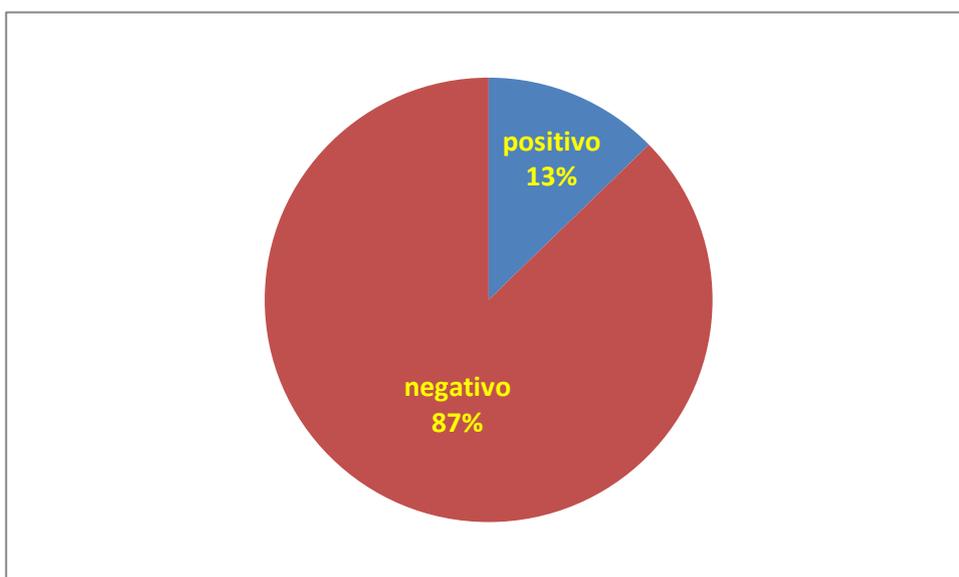
El único factor de riesgo significativo fue la cohabitación con KPC (ver tabla 4).

Tabla 4: Factores de riesgo asociados a infección o colonización (n=63)

Factor de riesgo	KPC(+)	KPC(-)	OR (IC 95%)	Valor de P
Uso previo de ATB	7(17,5%)	33(82,5%)	4,6(0,5-40)	0,2
Uso de SNG	4(16,7%)	20(83,3%)	1,7(0,3-4,9)	0,7
Uso de sonda Vesical	4(13,3%)	26(87,7%)	1,1(0,2-4,9)	0,8
Uso de VVC	4(20%)	16(80%)	2,4(0,5-10,9)	0,4
Cohabitación con KPC	3(60%)	2(40%)	5,7(0,7-41,7)	0,05

En el 13 % de los pacientes se obtuvo un resultado positivo para KPC en el hisopado rectal (ver gráfico 1).

Gráfico 1: Prevalencia de KPC en pacientes internados en el Servicio de Clínica Médica (n=63)



La mayor prevalencia se constató en el Bloque D con un 37,5% (ver tabla 5).

Tabla 4: Prevalencia de KPC en diferentes salas (n=63)

Sala de internación	KPC (-)	KPC(+)
Área C (n=18)	17 (30,9%)	1 (12,5%)
Área D (n=16)	13 (23,6%)	3 (37,5%)
Área E (n=11)	9 (16,3%)	2 (25%)
Área F (n=18)	16 (29%)	2 (25%)
Total (n=63)	55 (100%)	8 (100%)

Discusión

Las enzimas carbapenemasas de tipo KPC, las cuales tienen gran capacidad de diseminación, son causantes de epidemias y se asocian a una mayor mortalidad y estancia hospitalaria²³.

Este estudio reveló una prevalencia del 13% de KPC en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá; similar a lo informado por el CDC y Gutiérrez C et al en el 2011, 10% y 9,5% respectivamente^{12,22}.

El tiempo promedio de internación de los pacientes KPC positivo fue de 30 ± 33 días, que coincide con la literatura. Resultaría de valor para futuras investigaciones cuantificar el real impacto en cuanto a prolongación de esta variable.

En este estudio el único factor de riesgo significativo fue la cohabitación con KPC, no así el uso sonda vesical, vía venosa central y el tratamiento previo con antibiótico. Este punto difiere de lo descrito en la literatura actual^{12,17} y probablemente se deba al tamaño reducido de la muestra. El hecho de que la cohabitación con KPC sea el principal factor de riesgo en este estudio expresa en forma indirecta la probable existencia de un mal manejo de las medidas preventivas, tanto por parte del personal sanitario así como también del familiar o sujeto que acompaña al enfermo colonizado.

Sería interesante realizar un estudio más amplio que incluya servicios como UCIA, Sala de Reanimación, Sala de Cirugía y Nefrología, siendo estos los lugares donde los pacientes probablemente tengan más factores de riesgo mencionados en la literatura (ej: ventilación mecánica, pacientes

gravemente enfermos, uso inadecuado de ATB, internación prolongada, vía venosa central, catéter de hemodiálisis, sonda vesical y cirugías).

Por último, es importante resaltar la importancia las medidas de prevención como las descritas en CDE⁴⁶ y el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica, ajustar oportunamente las políticas institucionales de uso racional de antibióticos con el fin de contener su diseminación dentro del hospital y a otras instituciones de salud, debido a la extraordinaria capacidad de propagación del KPC, las dificultades del diagnóstico y la limitada disponibilidad de antibióticos para su tratamiento en caso de infección.

CONCLUSIONES

La prevalencia de KPC en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá fue 13%.

El principal factor de riesgo para adquirir KPC es la cohabitación con un paciente colonizado por el mismo germen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plan de Prevención y control frente a la infección por EPC en la Comunidad de Madrid. Versión 1 - sept. 2013 Disponible en www.madrid.org.
2. Nicola FG, Nievas J, Smayevsky J. Evaluación de diversos métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas KPC en *Klebsiella pneumoniae*. *Revista Argentina de Microbiología* 2012; 44: 290-302.
3. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4943-60.
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases* 2011; 17:1791-1798.
5. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An Outbreak of Infection due to b-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2 Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:364–73
6. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 413-431.

7. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30:519-52
8. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* 2012;18:263-72.
9. Orsi G, Falcone M; Venditti M. Surveillance and Management of Multidrug-resistant Microorganisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:653-679.
10. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 371- 379.
11. Maltezou HC. Metallo- β -lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 405.
12. Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase producing gram-negative bacilli. UpToDate: Oct 31, 2014.
13. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:440- 58.
14. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1119-25.
15. Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S, Windau AR, Good CE, Choudhary Y et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol* 2010; 48:4417-25.
16. Vading M, Samuelsen Ø, Haldorsen B, Sundsfjord AS, Giske CG. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 668-74.

17. Adrian Brink, Jennifer Coetzee, Cornelis Clay, Craig Corcoran, Johan van Greune, JD Deetlefs, Louise Nutt, Charles Feldman, Guy Richards, Patrice Nordmann, Laurent Poirel. The spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in South Africa: Risk factors for acquisition and prevention. *S Afr Med J* 2012; 102 (7): 599-601.

18. Overturf, G. Carbapenemases: A brief review for pediatric infectious disease specialists. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:68-70.

19. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai, Beel JM, Jones RN, Mndes RE. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1274-8

20. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lec. et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:504-54.

21. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012 Apr 11.

22. Gutiérrez C, Labarca J, Román JC, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak A et al. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (1): 103-106

23. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. *Biomédica* 2014; 34(1):81-90

24. Echeverri LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 175-182

25. González AC, Nieves B, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Moreno M. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 374-380
26. Wen-Liang Yu, Yin-Ching Chuang. Clinical features, diagnosis, and treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection. *UpToDate*. Nov 2014
27. Korean J. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens *Intern Med*. Jun 2012; 27(2): 128–142.
28. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez JC, Almenares C, Osorio JP, Vargas MJ. Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá, D.C. *Biomédica* 2014; 34(Supl.1):170-80.
29. Velásquez J, Hernández R, Pamo O, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013; vol 26 (4).
30. Monteiro J, Santos A F, Asensi M D, Peirano G, Gales A C. First report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 333-4.
31. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M. Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. *Rev. Salud Pública Parag.* 2013; 3(1): 30-35.
32. Bernal C, Rodríguez M, Gómez G, Takahashi V, Martínez H, Vega Me. Estudio de Brote por *Klebsiella pneumoniae* Multiresistente y Productora de Carbapenemasa en una Unidad de Cuidados Intensivos de adultos (UCIA). *Rev. Inst. Med. Trop.* 2011; 6 (Suplemento)
33. ECDC. Technical document. Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union. Stockholm: ECDC; 2013. ISBN 978-92-9193-448-5. 2013.

34. Endimiani A, Hujer AM, Pérez F, Bethel CR, Hujer KM, Kroeger J, et al. Characterization of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates detected in different institutions in the Eastern USA. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:427-37.
35. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Los factores de riesgo y el impacto clínico de la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas productoras de *K. pneumoniae*. *Infection Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 1180-1185.
36. Lartigue MF, Poirel L, Poyart C, Nordmann P, Poupet HR et al. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 315-7.
37. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:659-67
38. Tsakris A, Kristo I, Poulou A, Themeli-Digalaki K, Ikonomidis A, Petropoulou D, et al. Evaluation of boronic acid disk test for differentiating KPC possessing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2009; 47:362-7.
39. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1631–9.
40. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:552-6.
41. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3110-3111.

42. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of Carbapenemase Producers in Enterobacteriaceae by Use of a Novel Screening Medium. *Journal of Clinical Microbiology* 2012;50(8):2761-2766.

43. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Calfee DP, Jenkins SG. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099–1106.

44. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesim MG, Descorps-Declere A et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886-95.

45. Oteoa J, Calboc E, Rodríguez J, Oliverg A, Horneroi A, Garbajosaj PR et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasen Espana: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(10):666–670.

46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:256-60.