

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá Carbapenemase producing enterobacteriaceae in patients of the Medical Clinic Service of the National Hospital of Itauguá

Autores: Juan Gabriel Ocampos Ugarte¹, Vivian Estela Takahasi Alvarez²

Artículo recibido: 5 marzo 2015

Artículo aceptado: 20 julio 2015

Resumen

Introducción: las bacterias con enzimas carbapenemasas (KPC) tienen una gran capacidad de diseminación, son causantes de brotes nosocomiales y se asocian a mayor mortalidad y estancia hospitalaria.

Objetivos: determinar la frecuencia 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 frecuencia 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.

Palabras claves: bacterias con enzimas carbapenemasas, brote nosocomial, frecuencia, factores de riesgo

Abstract

Introduction: Carbapenemase producing bacteria (KPC) have great capacity of spreading, are causative agents of nosocomial outbreaks and are associated to higher mortality and longer hospital stay.

Objectives: To determine the frequency of KPC in the Medical Clinic Service of the National Hospital and associated risk factors.

Materials and method: This was a prospective descriptive cross-sectional study that performed rectal swab to 63 patients admitted into the Medical Clinic Service of the National Hospital between October and November, 2014.

Results: Mean age of the sample was 51 ± 15 years, and 50% was men. In 13% of the patients, a positive result for KPC was found and the mean time of hospitalization of these patients was 30 ± 33 days vs 27 ± 26 days of KPC negative patients. The only significant risk factor was daily contact with other KPC patients.

¹Médico Residente del Postgrado en Medicina Interna en Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay). Universidad Nacional de Itapúa (Paraguay).

²Bioquímica. Servicio de Microbiología, Hospital Nacional, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Itauguá, Paraguay)

Autor correspondiente:

Dr. Juan Gabriel Ocampos Ugarte

Dirección: Dpto. de Medicina Interna. Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay

Teléfono: +(595) 985 932103

Correo electrónico: jocampougarte83@gmail.com

Conclusions: The frequency of KPC in the Medical Clinic Service of the National Hospital of Itauguá was 13%. The main risk factor to acquire KPC was daily contact with a patient colonized by the same germ.

Keywords: carbapenemase producing bacteria, nosocomial outbreaks, frequency, risk factors

Introducción

Se denomina enterobacterias productoras de carbapenemasas (del inglés *Klebsiella* producing carbapenemase ó KPC) a cualquier enterobacteria en la que se haya demostrado mediante un ensayo microbiológico o espectrofotométrico la producción de una carbapenemasa¹. Los carbapenemes 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 a cualquier enterobacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter spp.*, etc) 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 EUCAST o por las normas de CLSI¹.

Los carbapenemes 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 bacterias con β -lactamasas de espectro extendido u organismos de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de AmpC mediada por plásmidos. Estos patógenos son frecuentemente resistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos^{2,3}. 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 terapéutico⁴⁻⁷.

Epidemiología

Hasta hace relativamente pocos años la resistencia a carbapenemes 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 diseminación⁸. 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 paciente⁹.

Las enterobacterias comprenden universalmente el 50% de las infecciones en los hospitales y el 80% son bacterias Gram negativas. Dentro de esta familia, el segundo género en importancia es *Klebsiella spp.*, siendo *K. pneumoniae* la especie más estudiada y de mayor relevancia clínica¹⁰. *K. pneumoniae* es un patógeno bacteriano importante, asociado a infecciones en la comunidad y nosocomiales¹¹. El principal reservorio de *K. pneumoniae* son seres humanos. La tasa de portadores de *K. pneumoniae* en la comunidad es 5-38% en muestras de heces y 1 a 6% en nasofaringe. Las tasas más altas de portador nasofaríngeo se han observado en pacientes alcohólicos ambulatorios¹². La tasa de portadores se incrementa notablemente en los pacientes hospitalizados, en los cuales se reporta 77% en las heces, 19% en la faringe y 42% 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 portadores¹².

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 privadas¹³. El Laboratorio Central de Salud Pública, de septiembre 2.009 a agosto de 2.011, recibió varias cepas sospechosas de ser productoras de KPC de diferentes laboratorios de hospitales de Asunción y Dpto. Central. Fueron confirmadas 76 cepas con portación de genes que confieren resistencia a los carbapenemes mediante la enzima KPC: 66 de estas cepas correspondieron a *K. pneumoniae* (87%), 8 a *E. cloacae* (11%), 1 a *K. oxytoca* (1%) y 1 a *S. marcescens* (1%)¹³. En el Hospital Nacional de Itauguá, entre el 10 al 24 de junio del 2014, se confirmó el primer caso de KPC en un paciente de 58 años de edad internado en la Unidad de cuidados intensivos¹⁴.

La prevalencia de enterobacterias 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, sólo en tres países no se detectó casos, 22 países informaron casos esporádicos y 11 países informaron extensión regional o nacional¹⁵. Esta misma tendencia se ha visto en otras partes del mundo, especialmente en los Estados Unidos e Israel¹. El CDC de estados Unidos informó que la proporción de Enterobacteriaceae que eran resistentes a carbapenem aumentó de 1 a 4% entre 2001 y 2011; la proporción de *Klebsiella* resistente carbapenem aumentó de 2 a 10%¹². Un hospital en la ciudad de Nueva York reportó un aumento el porcentaje de *K pneumoniae* resistentes a carbapenem de 9% en 2002 a 18% en 2004; en 2008 esta cifra saltó a 38%⁵.

En Chile Gutiérrez C et al estudiaron a 241 pacientes desde julio a diciembre del año 2011 constatando una prevalencia de 9,5% de enterobacterias con resistencia o susceptibilidad intermedia a los carbapenémicos⁸.

Factores de riesgo

1. La exposición acumulativa a antibióticos es probable que sea el factor de riesgo más importante para desarrollar una infección o colonización por EPC¹⁶. El uso de algunos antibióticos tales como las cefalosporinas, las carbapenems, aminoglucósidos, inhibidores β -lactamasa, fluoroquinolonas y la vancomicina, son los más asociados¹⁷. Un estudio se confirmó que el uso previo de fluoroquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro se asoció en forma independiente con la infección o colonización por KPC¹⁸. 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 antimicrobianos que todavía quedan para el tratamiento, tales como colistina, deben ser optimizados en términos de dosis¹⁶. 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 antibióticos¹⁶.
2. La presencia de vía venosa central y sonda vesical están asociados significativamente con la adquisición de la KPC¹⁶.
3. 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, facilitando la difusión regional¹⁶.
4. Otros factores de riesgo¹⁶: trasplante de órganos o de células madre, internación en Unidad de cuidados intensivos, situación funcional o metabólica de los pacientes, coexistencia con enfermedad grave, uso de ventilación mecánica, antecedente de cirugía.

5. Traslado de pacientes que han sido hospitalizados en hospitales en los que se ha establecido la endemicidad de EPC.

Identificación de cepas productoras de carbapenemasas

La detección de EPC es frecuentemente dificultosa. De hecho, estos aislamientos 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^{18,19}.

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 cepas productoras. En particular, CIM de $\geq 0,5$ mg/L para ertapenem y 1 mg/L para imipenem y meropenem constituyen un alerta para pesquisar aislamientos sospechosos^{20,21}.

La prueba de Hodge modificada 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 por AmpC se asocian con pérdida de porinas) y sensibilidad (ej., débil detección de productoras de NDM y VIM)^{4,15}.

La prueba de test de sinergia con 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 coproducen una β -lactamasa del tipo pAmpC^{22,23}.

La tira de Etest MBL puede ser útil para detectar productoras de metalo-betalactamasas (MBL) en la base de inhibición de la actividad de dichas enzimas por el EDTA/SMA. El método de sinergia, 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 EDTA²⁴. Por otro lado, no existen aún pruebas validadas de inhibición para la detección de productoras de OXA-48. Sin embargo la prueba de Hodge modificada podría tener la capacidad de detectarlas²⁵.

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 cromogénico ha mostrado una sensibilidad de 100% y especificidad de 98,4% en relación con la reacción de polimerasa en cadena²⁶. Sin embargo, este ágar selectivo es incapaz de detectar productoras de enzimas similares OXA-48. Recientemente, un nuevo método para detección rápida de carbapenemasa (*Blue-Carba*) ha mostrado excelente habilidad para detectar todas las clases de productoras de carbapenemasas²⁷.

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 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, 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 fallos terapéuticos, aumento de los costos y prolongación de la internación, mayor mortalidad. Globalmente, presentan una mortalidad atribuible de alrededor del 30-50%^{5,9,28,29}. 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 choque 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.

Objetivos

- Describir la frecuencia de KPC en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional (Itaiguá, Paraguay).
- 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, 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 procedió al hisopado rectal de todos los pacientes de las 4 áreas de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional (C, D, E, F) que fueron analizadas en el Servicio de Microbiología del Hospital Nacional.

Instrumentos de medición: las muestras se transportaron en medio de transporte Stuart, luego se introdujeron en medio de cultivo cromogénico por 48 hs. Posteriormente se realizó la detección de sinergia con ácido borónico (APB) y con EDTA/SMA.

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 mantuvo la confidencialidad de los datos personales. Se respetaron los Principios de la Bioética. Los resultados fueron entregados a los Jefes de Sala del Servicio de Clínica Médica para tomar decisiones.

Resultados

La capacidad total del Servicio de Clínica Médica en el momento del estudio fue 83 camas. De éstas, 6 camas se encontraban bloqueadas por considerarse infectadas con EPC, 8 pacientes se negaron a participar del estudio y 6 pacientes fueron excluidas por ser conocidos portadores, por lo que finalmente fueron hisopados 63 pacientes.

La edad media de la población estudiada fue 51 ± 15 años (rango 20-90 años). El 50% correspondió al sexo masculino. La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad cardiovascular (33,3%) (tabla 1)

Tabla 1. Comorbilidades de pacientes internados en Clínica Médica (n 63)

Comorbilidades	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%
Nefropatía crónica	4	6,35%
HIV	4	6,35%

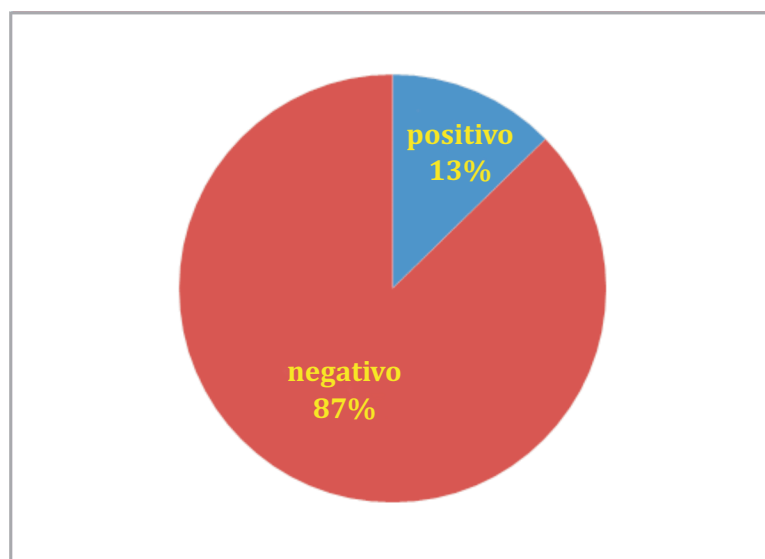
La mayoría de los pacientes (68,2%) se internaron previamente en el Dpto. de Urgencias (tabla 2)

Tabla 2. Salas de internación previa (n 63)

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

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

Gráfico 1. Frecuencia de KPC en pacientes internados en el Servicio de Clínica Médica (n 63)



La mayor prevalencia se constató en el Bloque D con 37,5% (tabla 3).

Tabla 3: Prevalencia de KPC en diferentes salas (n 63)

Sala de internación	KPC (-)	KPC(+)
Área C (n 18)	17 (31%)	1 (13%)
Área D (n 16)	13 (24%)	3 (37%)
Área E (n 11)	9 (16)%	2 (25%)
Área F (n 18)	16 (29%)	2 (25%)

El tiempo promedio de internación de los pacientes KPC positivo fue 30 ± 33 días vs 27 ± 33 días de los pacientes KPC negativo ($p 0,8$ prueba ANOVA). El único factor de riesgo significativo fue la cohabitación con otro portador de KPC (tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a infección o colonización con KPC (n 63)

Factor de riesgo	KPC(+)	KPC(-)	OR (IC 95%)	Valor p ⁴
Uso previo de ATB ¹	7(17,5%)	33(82,5%)	4,6(0,5-40)	0,2
Uso de SNG ²	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 ³	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

¹ ATB: antibióticos ² SNG: sonda nasogástrica ³ VVC: vía venosa central ⁴ prueba chi²

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 hospitalaria⁹. Este estudio reveló una frecuencia de 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^{30,11}.

El tiempo promedio de internación de los pacientes KPC positivo fue 30±33 días, que coincide con la literatura. Resultaría de valor para futuras investigaciones cuantificar el momento exacto de colonización con KPC.

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 antibióticos. Este punto difiere de lo descrito en la literatura actual¹⁶ y probablemente se deba al tamaño reducido de la muestra. El hecho de que la cohabitación con KPC sea el principal factor de riesgo hallado 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. Este tema también debe ser investigado en el Hospital Nacional.

Sería interesante realizar un estudio más amplio que incluya servicios como Terapia Intensiva, Sala de Reanimación, Sala de Cirugía y Nefrología, pues éstos son los lugares donde los pacientes probablemente tengan más factores de riesgo: ventilación mecánica, pacientes gravemente enfermos, uso inadecuado de antibióticos, internación prolongada, vía venosa central, catéter de hemodiálisis, sonda vesical y cirugías³¹.

Es importante resaltar la importancia de las medidas de prevención como las descritas en CDC³⁰ 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.

Concluyendo, la frecuencia 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. Martínez Vidal M, Andrés de Cosa R de, Astray Mochales J, López Pérez MA, Ansedo Cascudo JC, Ramos Cordero P, coordinadores. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. /Internet/. Madrid. 2013. /citado 2014 nov 19/. Disponible en http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREVENCION+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true
2. Nicola FG, Nievas J, Smayevsky J. Evaluación de diversos métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas KPC en *Klebsiella pneumoniae*. Rev Arg Microbiol. 2012; 44(4): 290-302.
3. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov; 55(11): 4943-60.
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011 Oct; 17(10): 1791-8.
5. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1; 50(3): 364-73.
6. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemas among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012 May; 18(5): 413-31.
7. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. Rev Panam Salud Pública. 2011 Dec; 30(6): 519-28.
8. Gutiérrez C, Labarca J, Román JC, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak, García P. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. Rev Chil Infectol. 2013; 30(1): 103-6
9. Pacheco R, Osorio L. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen bla KPC en hospitales de Colombia. Biomédica 2014; 34(1):81-90
10. Echeverri-Toro 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 Infectol. 2012; 29(2): 175-82
11. González AC, Nieves B, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Moreno M. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de b-lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. Rev Chil Infectol. 2013; 30(4): 374-80
12. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2015 Jul; 70(7): 2133-43.
13. 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): 30-5.
14. 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 (Supl.): 43-4. Disponible en: <http://www.imt.edu.py/admin/uploads/Documento/suplemento.pdf>
15. Brusaferrero S, Cookson B, Kalenic S, Cooper T, Fabry J, Gallagher R, et al. Training infection control and hospital hygiene professionals in Europe, 2010: Agreed core competencies among 33 European countries. Eurosurveillance. 2014 Dec 11; 19(49):45-54.
16. Brink A, Coetzee J, Clay C, Corcoran C, van Greune J, Deetlefs JD, et al. The spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in South Africa: risk factors for acquisition and prevention. S Afr Med J. 2012 May 10; 102(7): 599-601.
17. Endimiani A, Hujer AM, Perez 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 Mar; 63(3): 427-37.
18. 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 Dec; 48(12): 4417-25.

19. Vading M, Samuelsen O, 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 May; 17(5): 668-74.
20. Lartigue MF, Poirel L, Poyart C, Réglie-Poupet H, Nordmann P. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb; 13(2): 315-7.
21. 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 Apr; 63(4): 659-67.
22. Tsakris A, Kristo I, Poulou A, Themeli-Digalaki K, Ikonomidis A, Petropoulou D, et al. Evaluation of boronic acid disk tests for differentiating KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 2009 Feb; 47(2): 362-7.
23. 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 Jun; 47(6): 1631-9.
24. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen O, Warner M, Sundsfjord A, 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 Apr; 17(4): 552-6.
25. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jul; 67(7): 1597-606.
26. 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 Sep; 46(9): 3110-1.
27. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol.* 2012 Aug; 50(8): 2761-6.
28. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Dec; 29(12):1099-106.
29. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesin A, 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 Aug; 39(8): 1886-95.
30. 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 Mar 20; 58(10): 256-60.
31. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing K. pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(12): 1180-5.