

## EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

**PATÓGENOS EMERGENTES – TERCERA PARTE  
“KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS  
(KPN- KPC) ”***EMERGING PATHOGENS – PART III*

Silvina G. Tártara

Médica Infectóloga Universitaria UBA.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (2) Pág. 103 - 109

**Introducción**

1) El científico danés Hans Christian Gram (1853-1938), desarrolló la técnica conocida ahora como la tinción de Gram en 1884 para discriminar entre los gérmenes *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*. El término *Klebsiella* fue nombrado por el bacteriólogo alemán Edwin Klebs (1834-1913).

*Klebsiella pneumoniae* es una bacteria Gram negativa, encapsulada, no móvil, fermenta la lactosa, anaerobio facultativo. Es encontrada en la flora normal de la boca, la piel y los intestinos. Es miembro importante del género de las enterobacterias (1).

Siete especies del género *Klebsiella*, se conocen. Estas son: 1) *Klebsiella pneumoniae*, 2) *Klebsiella ozaenae*, 3) *Klebsiella terrigena*, 4) *Klebsiella rhinoscleromatis*, 5) *Klebsiella oxytoca*, 6) *Klebsiella planticola* y 7) *Klebsiella ornithinolytica*. De éstos, *K. oxytoca* y *rhinoscleromatis* se han hallado en muestras clínicas humanas como patógenos.

Los miembros del género *Klebsiella*, expresan 2 tipos de antígenos en su superficie celular. El primer antígeno, S, es un componente del lipopolisacárido (LPS), de los cuales existen 9 variedades. El segundo es el antígeno K, un polisacárido capsular con más de 80 variedades. Ambos contribuyen a la patogenicidad y constituyen la base para serogrupos (1).

En los últimos diez años, un aumento progresivo de Kpn- KPC se han visto en todo el mundo, y se han convertido en patógenos importantes de

las infecciones nosocomiales, debido a la emergencia de cepas resistentes a nuevos antibióticos. (carbapenem). La infección por enterobacterias productoras carbapenemasas (ERC) se está convirtiendo en un reto importante en los centros de la salud. Sin embargo, Kpn- KPC es resistente a casi todos los agentes antimicrobianos disponibles, y las infecciones por éstas bacterias han causado altas tasas de morbilidad, especialmente entre las personas con una hospitalización prolongada, que hayan recibido múltiples esquemas de antibióticos de amplio espectro, enfermos críticos y expuestos a dispositivos invasivos (por ejemplo, los ventiladores o los catéteres venosos centrales, etc) (2).

Se lo considera actualmente como nuevo patógeno emergente nosocomial; a partir de un brote nosocomial en Israel que comenzó en el 2006 (3,6). Si bien fue descrita inicialmente en los EE.UU., por primera vez en Carolina del Norte en 1996, desde entonces Kpn-KPC se ha identificado en 24 estados y se recupera de forma rutinaria en algunos hospitales de Nueva York y Nueva Jersey (7).

**Epidemiología:** Es una cepa pandémica.

A raíz de los brotes iniciales y esporádicos en Nueva York, de bacterias productoras de enzimas KPC (carbapenemasas) halladas en las enterobacterias: Kpn- KPC y ERC se han convertido en una endemia en muchos hospitales en el área de Nueva York y Nueva Jersey (7,8). En la década

siguiente, las bacterias productoras de enzimas KPC se han extendido por todo los EE.UU, y en todo el mundo como pandemia.

Reportes del CDC, de datos de prevalencia global de las infecciones nosocomiales por Kpn- KPC; indica un aumento del 1% en 2000 a 8 % en 2007<sup>(4,8)</sup>.

En un hospital universitario de Nueva York, el porcentaje de Kpn- KPC aumentó del 9% en 2002 al 18% en 2004, y luego más al 38% en 2008<sup>(8)</sup>.

También se han reportado rescates bacteriológicos en Brasil, China, Colombia, Noruega, Reino Unido, India, Suecia<sup>(5)</sup> y, más recientemente, Italia y Finlandia<sup>(11,12)</sup>.

En 2009, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EEUU, publicaron un informe sobre bacterias portadoras de enzimas carbapenemasas, llamadas KPC y consideró reclasificadas a éstas bacterias como enterobacterias resistentes a carbapenemes (CRE, del inglés o su traducción en castellano ERC), se propuso con ello tener en cuenta que varias especies de bacterias Gram-negativas pueden tener el plásmido que codifica la enzima carbapenemasa (KPC) como elemento de resistencia, por ejemplo: *E. Coli*, *Proteus spp*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Klebsiella spp* entre los distintos integrantes del grupo enterobacteriaceae<sup>(10)</sup>. ( ver cepas resistentes )

### **Epidemiología en la Argentina.**

En Argentina, el primer caso se describe en el 2006 y hasta el momento se ha detectado en distintas provincias según la red Whonet.

La primera detección de Enterobacterias portadoras de KPC del país fue a fines del año 2006, en un hospital de CABA (Ciudad autónoma de Bs As.), donde se detectó esta carbapenemasa en una *Klebsiella pneumoniae* y un *Citrobacter freundii*, ambas cepas recuperadas del mismo paciente. Hasta el momento, se ha detectado la presencia de KPC en Enterobacterias en al menos 24 centros hospitalarios del país. En el INEI se ha confirmado la presencia KPC en un total de 70 cepas de Enterobacterias, derivadas de 19 hospitales de CABA, 2 del Gran Bs. As, 1 de Neuquén, Chaco y Mendoza 5. *Klebsiella pneumoniae* es el principal patógeno portador de KPC, representando el 86 % de los casos confirmados, aunque también

se ha detectado en *Escherichia coli*, *C. freundii*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae*<sup>(12)</sup>. En el cuatrimestre de enero-abril 2010 hemos notado un cambio sustancial en la epidemiología de las cepas productoras de KPC al observarse un aumento del 800% de casos confirmados en laboratorio del INE con respecto al mismo período del año anterior, dejando de manifiesto una intensiva diseminación de cepas productoras de esta carbapenemasa móvil. La presencia de un clon hiperendémico de *Klebsiella pneumoniae* productor de KPC-2 se constituye como el principal responsable de la eficiente diseminación intra e interhospitalaria (el mismo clon de *K. pneumoniae* ha sido detectada en al menos 10 Hospitales de la región del Área Metropolitana de Buenos Aires). Esta evidencia sugiere que cualquier institución del país estaría expuesta a la movilización de una cepa hiper-endémica productora de KPC<sup>(5,12)</sup>.

### **Emergencia de Cepas Resistentes.**

Hay una serie de mecanismos de resistencia a los carbapenémicos en las enterobacterias éstos incluyen: 1) hiperproducción de AmpC beta-lactamasa con una mutación membrana externa porina. 2) CTX-M ( es enzima cefotaximasa M2 de la clasificación de Busch ) de espectro extendido beta-lactamasa con una mutación porina o descarga del fármaco, y 3) la producción de carbapenemasas.

Cuando las bacterias tales como *Klebsiella pneumoniae* utilizan el tercer mecanismo de resistencia produciendo una enzima conocida como una carbapenemasa, se conocen como carbapenem-resistentes a *Klebsiella pneumoniae* (CRKP, por su sigla en inglés o KPC su traducción en castellano<sup>(21, 22)</sup>).

Dicho de otra manera, éste es el mecanismo más importante de la resistencia por enzimas KPC; la producción de una enzima carbapenemasa, bla KPC. El gen que codifica la bla enzima PC se produce en una pieza móvil de material genético (un transposón) , el transposón específico involucrado se llama Tn4401. Este transposón es un elemento genético capaz de insertarse en plásmidos de diversas bacterias Gram-negativas lo que aumenta el riesgo de diseminación a las enterobacterias ocasionando Enterobacterias Resistentes a Carbapenemes (ERC ). Los plásmidos que llevan bla KPC también suelen estar asociadas con

los determinantes de resistencia para otros antibióticos<sup>(22)</sup>.

Estas últimas, ERC pueden ser difíciles de detectar debido a que algunas cepas que albergan la enzima: bla KPC tienen concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) que son elevadas, pero aún con rango de susceptibilidad a los carbapenémicos.

La producción de enzimas KPC se ha convertido hoy en el mecanismo más frecuente de resistencia a los carbapenémicos en los EE.UU.<sup>(12,13)</sup>

Las pruebas microbiológicas para productores de KPC. error en la identificación de las bacterias productoras de enzimas KPC es común con las pruebas de sensibilidad estándar.

Se ha informado que los sistemas automatizados pueden identificar entre el 7 % al 87% a la *K. pneumoniae* productora de enzima KPC susceptible a imipenem como a meropenem<sup>(14)</sup>.

La gran variabilidad que se ha observado en las pruebas de concentraciones inhibitorias mínimas a carbapenemes ( CIMs ), está probablemente relacionado con la heterogeneidad fenotípica de las bacterias.

Se cree que los factores adicionales, tales como la permeabilidad reducida de la membrana externa puede ser necesaria para que el microorganismo productor de enzima KPC pueda lograr una resistencia total a los carbapenemes<sup>(15)</sup>.

Varios grupos han hecho la observación de que una CIM de ertapenem en el rango de resistencia puede ser el indicador más sensible, siendo la prueba clínica más eficiente de la producción de enzimas KPC, independientemente del método utilizado y recomendado por el CDC<sup>(15)</sup>.

Las pruebas de confirmación para las bacterias que producen enzimas KPC se recomiendan en lugares geográficos donde se observó una disminución de la susceptibilidad de los Enterobacteriaceae a los carbapenémicos o resistencia a la mayoría de los carbapenemes.

La prueba más fácil de realizar y confirmar la detección de carbapenemasas es la prueba de Hodge modificado, que es 100% sensible, aunque no específica para detectar a la bacteria productora de la enzima<sup>(17)</sup>.

En Argentina en el año 2007 y recientemente actualizado en diciembre de 2009 se utiliza el algoritmo de trabajo para la búsqueda en todas aquellas cepas de enterobacterias que mostraban

el halo de inhibición a carbapenemes menor o igual a 21 mm y resistencia o sensibilidad intermedia a cefaloprina de espectro ampliado, fueron sometidas al test de inhibición con el disco de 3 - aminofenil borónico ( APB ), aquellas cepas que presentaban la sinergia con este disco y eran enviadas al Centro Nacional de Referencia Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI- ANLIS Dr. Carlos Malbrán, Bs As.) para confirmar la presencia del gen bla kpc por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en inglés ) utilizando primers específicos. Además se realizó la secuenciación de los genes amplificados y se estableció la relación clonal mediante técnica de electroforesis en campo pulsado (PFGE, por sus siglas en inglés). Otra prueba que está surgiendo es un medio cromogénico CHRO Magar KPC, que ha demostrado tener una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,4% con respecto a la reacción en cadena de polimerasa (PCR)<sup>(16, 18)</sup>. La confirmación definitiva de la producción de KPC requiere métodos moleculares como la PCR, pero éstos son costosos y raramente disponibles fuera de los laboratorios de referencia, como se mencionó en párrafos más arriba<sup>(14)</sup>.

### **Epidemiología Molecular**

Informe de datos del CDC entre los años 1996 al 2008, del estudio de cepas KPC detectadas en 18 estados de EEUU, así como de Israel y la India reveló que una única cepa dominante, el tipo de secuencia de multilocus 258 (ST258), representó casi el 70% de los hallazgos en la base de datos CDC<sup>(10,21)</sup>.

A pesar que se han reportado siete variantes de la enzima (KPC 2-8), la mayoría de las cepas ST258 producido KPC-3 y KPC-2 (KPC-2 enzima es genéticamente idéntica a la KPC-1). El estudio también identificó otra cepa la ST14, que fue aislada en hospitales de los estados del oeste<sup>(19,20)</sup> Además, Endimiani et al, realizaron un análisis clonal de 42 hallazgos de bacterias con KPC-productor en *K pneumoniae* aisladas de cinco instituciones diferentes en el este de los EE.UU. y encontraron en 32 bacterias (76%) que estaban clonalmente relacionadas, lo que sugiere la transmisión interestatal de un clon dominante<sup>(17,18)</sup>.

### Características clínicas

Los pacientes con colonización por enterobacterias productoras de enzimas KCP, que no han sido detectados durante la hospitalización se han considerado “reservorios de transmisión durante brotes nosocomiales”<sup>(7,9)</sup>.

Se consideran los siguientes factores de riesgo para la infección: la edad avanzada, pacientes gravemente enfermos, tratamiento previo con antibióticos, trasplante de órganos o trasplante de células madre, la ventilación mecánica y la internación prolongada. Además de comorbilidades asociadas con diabetes, el alcoholismo, cáncer, enfermedad hepática, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), los tratamientos con glucocorticoides e inmunosupresores, insuficiencia renal, pacientes en hemodiálisis crónica y diálisis peritoneal<sup>(27)</sup>.

Estos pacientes tienen una mayor tendencia a desarrollar abscesos pulmonares, cavitación, empiema y adherencias pleurales. Estas infecciones tienen una tasa de mortalidad de alrededor del 50%, incluso con antibióticoterapia adecuada. La tasa de mortalidad puede llegar al 100% en situaciones como el etilismo y la bacteriemia<sup>(7)</sup>.

Además pueden causar infecciones del tracto urinario, del tracto biliar, infección del sitio quirúrgico, osteomielitis, meningitis, bacteriemia y septicemia. Las infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenemes (ERC) han emergido como un importante desafío en los centros de salud.

Actualmente, la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes o productora de carbapenemasas (Kpn- KPC) es la especie de ERC más frecuentemente encontrada<sup>(20, 21)</sup>

La transmisión nosocomial y desafíos en el control de infecciones

Las ERC se encuentran entre las principales causas de las infecciones nosocomiales<sup>(2,10)</sup>. La identificación temprana de éstas bacterias es de suma importancia para el éxito de los esfuerzos del control de la infecciones. La vigilancia activa puede mejorar el control de la infección mediante la detección de la colonización y la prevención de la propagación horizontal.

Un estudio de 36 pacientes en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en Nueva York durante un brote de ERC, reveló el 39% de todos los pacientes tuvieron colonización gastrointestinal,

mientras que sólo el 14% fueron identificados por la manifestaciones clínicas<sup>(10)</sup>.

En el 2009 el CDC publicó directrices para la vigilancia epidemiológica, recomendando el uso de la vigilancia activa en los brotes, e incluso revisión de todos los cultivos microbiológicos y sus rescates de los últimos 6-12 meses<sup>(10)</sup>.

Agresivos esfuerzos en el control de infecciones han sido eficaces en la disminución de las tasas de infecciones por ERC en unidades de cuidados intensivos a largo plazo en los hospitales de agudos, el cumplimiento de las normas de bioseguridad, vigilancia activa y las precauciones de contacto, así como el uso racional de los antimicrobianos<sup>(23)</sup>

### Tratamiento

El tratamiento recomendado ha cambiado ya que el organismo ha desarrollado mecanismos de resistencias. La evidencia actual implica a un plásmido como la fuente de los genes resistentes.

El género *Klebsiella* tiene la capacidad de producir enzimas de espectro extendido beta-lactamasas BLEE, su sigla en inglés, que son resistentes a penicilinas, cefalosporinas de 1, 2, 3 y 4ta generación y monobactames<sup>(24,26)</sup>.

El mejor enfoque terapéutico en estos casos todavía no se ha definido, sin embargo, se recomiendan los tratamientos comunes basados en las pruebas de susceptibilidad in vitro son las polimixinas, tigecilina y menos frecuentemente antibióticos aminoglucósidos. Además se considera oportuno el conocimiento de los patrones locales de resistencia<sup>(21,25)</sup>.

**Recomendaciones CDC** (Center for Disease Control and Prevention) y el HICPAC (Health-care Infection Control Practices Advisory Comité): para la detección de Enterobacterias resistentes carbapenemasas (ERC) o KPC.

- 1)- Población de pacientes a ser estudiada:
  - Cultivos de vigilancia para detección de KPC:
  - En áreas donde las KPC o ERC no son endémicas, se deben revisar los registros microbiológicos de los 6-12 meses precedentes para determinar si hubo aislamiento de casos no reconocidos<sup>(23)</sup>.
  - Si se identifican casos previos, se debe realizar un estudio de prevalencia con CVA (cultivos de vigilancia activa) en unidades con pacientes de alto riesgo para identificar otros pacientes colonizados

con KPC o ERC. Cuando se detecte un caso de ERC, se deben realizar CVAs en todos los pacientes en contacto con el caso índice (pacientes en la misma unidad o que fueron atendidos por el mismo personal de la salud) <sup>(23)</sup>.

Se deben realizar CVA de todos los pacientes ingresados en el hospital provenientes de áreas con alta prevalencia de carbapenemasas <sup>(23)</sup>.

2)- Momento del screening y periodicidad de los controles:

En caso de detectarse otros pacientes colonizados con KPC en relación epidemiológica con un caso índice, se debe mantener la vigilancia activa periódica (como mínimo una vez a la semana) en el área involucrada. La periodicidad de la vigilancia dependerá de las posibilidades logísticas de cada institución <sup>(23)</sup>.

Una vez que la vigilancia activa periódica no detecte nuevos pacientes colonizados por KPC o ERC, la vigilancia puede realizarse en forma intermitente en áreas con alto riesgo o teniendo en cuenta casos clínicos, para asegurar que el microorganismo no reaparezca <sup>(23)</sup>.

3)- Sitios anatómicos de screening:

Se pueden obtener hisopados de piel, orina o esputo en cierto grupo de pacientes con heridas crónicas, catéteres urinarios o intubación endotraqueal respectivamente, también hisopado rectal, perirectal o de materia fecal <sup>(23)</sup>.

4)- Métodos de screening:

Los cultivos en medio de agar Mac-Conkey suplementado con carbapenemes es un método fácil y barato para la detección de KPC, pero consume mucho tiempo. También se puede usar caldo tripticasa soya (5 ml) con el agregado de un disco de meropenem, ( método CDC ), incubar 24 hs a 37° y repicar 100 µl del caldo a medio Levine, incubar 24 hs a 37° C y si hay desarrollo estudiar las colonias. PCR es un método altamente sensible (100%) y específico (98.4%) pero no está disponible para uso diario en muchos laboratorios. El medio comercial CHRO-magar KPC es otra alternativa. Detecta bacterias Gram negativas con sensibilidad disminuida a carbapenemes desarrollando en 24 hs a 37° C de incubación microorganismos de diferentes colores según el género bacteriano. La sensibilidad y especificidad de este

método es del 92.7 y 95.9% respectivamente <sup>(23)</sup>.

5)-Manejo del paciente colonizado:

Mantener precauciones de contacto en el paciente colonizado y aislamiento preventivo (según disponibilidad del hospital) en aquellos pacientes con mayor riesgo, mientras se esperen resultados de cultivos de vigilancia. Puede suspenderse el aislamiento de contacto cuando tres o más cultivos de vigilancia son negativos durante una o dos semanas en pacientes que no han recibido por varias semanas antibióticos y en ausencia de secreciones respiratorias abundantes o por heridas, o ante cualquier otra evidencia de transmisión intrahospitalaria de microorganismos a partir del paciente. **En todos los pacientes colonizados o infectados con erc o kpc se deben implementar las medidas de precauciones de contacto** <sup>(23)</sup>.

6)- Descolonización: no está indicada <sup>(23)</sup>.

**Medidas de Control de Infecciones:**

1.- Lavado de manos antes y después de tocar al paciente y su entorno. Cumplir con los 5 momentos del lavado de manos.

2.- El personal de salud que atiende al paciente debe vestir camisolín y guantes, los mismos deben ser desechados cuando no se requieran más.

No colgar el camisolín usado dentro de la habitación del paciente para ser usado nuevamente; el camisolín usado debe ser desechado, no se vuelve a usar nuevamente con el mismo paciente ni con otro paciente.

3.- No salir de la habitación del paciente colonizado o infectado con los guantes y el camisolín con que se está atendiendo al paciente. Si el personal necesita salir, debe desechar el camisolín y los guantes, y colocarse unos nuevos al volver a entrar.

4.- No trasladar elementos, insumos o cualquier otro dispositivo de la habitación del paciente colonizado o infectado a otra habitación de un paciente no afectado. Ej. Estetoscopio, termómetro, tensiómetro., etc.

5.- Una vez que el paciente colonizado o infectado es dado de alta o fallece, todo los insumos descartables que quedaron dentro de la habitación y no fueron usados, aunque no se hayan abierto, deben ser desechados. Los reusables, deben ser adecuadamente decontaminados, esterilizados, y

toda la habitación: paredes, pisos, cama, puertas, monitores, respirador, bombas de infusión, ventanas, etc. deben ser profundamente limpiados y descontaminados (Limpieza terminal).

6- Los pacientes pueden ser "cohortizados", es decir, colocar en una misma habitación (si la habitación es para 2 ó más pacientes) 2 ó más pacientes colonizados/infectados con ERC o KPC.

7- Si el paciente se deriva a otra sala y/o institución avisar a médicos y enfermeras que el paciente se encuentra colonizado/infectado por ERC y cohortizarlo en habitaciones individuales o con pacientes con el mismo germen.

8- Limitar el traslado de estos pacientes. Si fuera inevitable, el personal que lo traslada deberá colocarse el equipo de protección personal (camisolín y guantes).

9- Informar a la familia de las medidas adoptadas para los pacientes colonizados. La duración del aislamiento se desconoce aún. Algunos lo continúan durante toda la internación del paciente y otros le retiran el aislamiento con 3 hisopados negativos consecutivos separados por 1 semana como mínimo. La elección dependerá de las características y políticas de cada institución <sup>(26)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1- Podschun R, Ullman U, Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998 Oct;11(4):589-60

2- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):228-36. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70054-4.

3- Berrie C, Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, 2007 *Medical News Medscape* <http://medscape.com/viewarticle/554704>

4- Lledo W, Hernández M, López E, et al. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities, 2009 / 58(10);256-260 *MMWR*; 60 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>

5- CDC.gov/mmwr/.../mmwrhtml/mm5810a4.h Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities; *MMWR Report*, 2009 / 58(10);256-260

6- Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro

L, Bishara J.: Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel; *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(6):525-9.

7- Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, Landman D ; Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents, *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1):128-32.

8- Lomaestro BM, Tobin EH, Shang W, Gootz T; The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* to upstate New York. *Clin Infect Dis*. 2006 1;43(3): e26-8.

9- Saudi M, Galani I, Antoniadou A, et al. An outbreak of infection due to beta-lactamase producing *K. pneumoniae* carbapenemase 2 producing *K. pneumoniae* in Greek University hospital; *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 364-73

10- Asensio A, Oliver A, Gonzalez Diego P, Baquero F, Perez Diaz JC; Rus P, et al. Outbreak of a multiresistant *klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 55-60

11- Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, Vourli S, Zerva L, Armaganidis A, Kanellakopoulou K, Giamarellou H.: 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 1;50(3):364-73.

12- Pasteran F. y cols., KPC-2, Buenos Aires, Argentina. Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología INEI – ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" Emerging Infectious Diseases, 2008; 14(7): 1178-80.

13- Cordova E, Lespada MI, Gomez N, y col. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* de KPV en Bs. As, Argentina. *Enferm. Infecc. Microbiol Clin*. 2012, doi 10.1016/j.emc.2011.12.003.

14- McGettigan SE, Andreacchio K, Edelstein PH: Specificity of ertapenem susceptibility screening for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3): 785-6.

15- 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(6):1119-25.

16- Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):112-22.

17- Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis

- I, Finkelstein R Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(7):666-71.
- 18- Cole JM, Schuetz AN, Hill CE, Nolte FS. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. *J Clin Microbiol.* 2009;47(2):322-6.
- 19- Castanheira M, Sader HS, Jones RN 5. Antimicrobial susceptibility patterns of KPC-producing or CTX-M-producing Enterobacteriaceae. *Microb Drug Resist.* 2010;16(1):61-5.
- 20- Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, Montealegre MC, Quinn JP, Carmeli Y, Villegas MV. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):52-6.
- 21- Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):102-11.
- 22- Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, Gales AC, Venezia SN, Quinn JP, Nordmann P. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase blaKPC-2 gene. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1349-56.
- 23- Adaptadas de las Guías del Centre for Disease Control and Prevention (CDC) y del Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). <http://cdc.gov/mmwr/preview>
- 24- Daly MW, Riddle DJ, Ledebor NA, Dunne WM, Ritchie DJ: Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy.* 2007;27(7):1052-7.
- 25- Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2010;48(10):3558-62.
- 26- Taller INE-SADI. X Congreso SADI. 21 de mayo de 2011 Instituto de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" Mar del Plata. La multirresistencia: un problema a abordar en forma interdisciplinaria e interinstitucional.
- 27- Parchuri S, Mohan S, Cunha BA :Extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* chronic ambulatory peritoneal dialysis peritonitis treated successfully with polymyxin B. *Heart Lung.* 2005;34(5):360-3.