

Enterobacterias productoras de KPC

Dra. Daniela Paciel*, Dra. Verónica Seija**, Dra. Jimena Prieto***, Dr. Rafael Vignoli****, Dr. Julio Medina*****, Dr. Eduardo Savio*****

*Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Médico Intensivista. Posgrado en Infectología
**Ex-Profesor Adjunto Dpto. de Laboratorio Clínico. Hospital de Clínicas. Ex-Profesor Adjunto Dpto. de Bacteriología y Virología
***Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Médico Internista. Posgrado en Infectología
****Profesor Agregado, Dpto. Bacteriología y Virología
*****Profesor Agregado de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Médico Infectólogo. Médico Intensivista
*****Profesor Director Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Médico Infectólogo. Médico Internista
Montevideo, Uruguay

- Las cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo KPC se han diseminado por todo el mundo, encontrándose actualmente cepas en nuestro país, afectando a los pacientes en el medio nosocomial, presentando gran capacidad de diseminación, debido a su codificación en plásmidos conjugativos.
- Este mecanismo de resistencia puede ser de difícil identificación y la resolución de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos productores de carbapenemasas puede estar comprometida dado el escaso arsenal terapéutico con el que contamos.

Introducción

A nivel mundial han surgido a lo largo de los años microorganismos resistentes a los distintos antimicrobianos que se han ido incorporando al arsenal terapéutico. No existen “*balas mágicas*”, cómo se creyó en un momento (término creado por Paul Ehrlich para denominar a los antibióticos al inicio del siglo XX). Las enfermedades infecciosas, que pensamos que habíamos controlado, continúan siendo un desafío en consecuencia directa al uso y abuso de antibióticos entre otros factores.

La campaña de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) de lograr el desarrollo de al menos 10 nuevos antimicrobianos en los próximos diez años, así como la campaña actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) contra la resistencia antibiótica, es más que una alerta a la sociedad médica y a la industria farmacéutica.

Particularmente destacamos la emergencia de microorganismos resistentes, multiresistentes o panresistentes (*Ver Tabla 1*) en áreas cerradas como las Unidades de Cuidados Críticos, las Unidades de Hemodiálisis de agudos, las Unidades Hematooncológicas, etc., donde el uso de antibióticos de amplio espectro tiene un fuerte impacto sobre la flora de los pacientes asistidos. Es así que estos patógenos son causales de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, pero luego, en muchos casos, han tenido una rápida propagación a nivel de la comunidad.

Resistencia Antibiótica

La **resistencia antibiótica** es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. La misma puede ser natural o adquirida. La **resistencia natural** es aquella propia del género o especie bacteriana.

Tabla 1

Clasificación según grado de resistencia a los antimicrobianos.	
Resistencia a antimicrobianos*	
“Multiresistente” (MDR)	Patógeno resistente a por lo menos 3 clases de antimicrobianos a la que habríamos esperado fuera susceptible.
“Extensamente resistente” (XDR)	Sólo quedan 1 o 2 opciones de antimicrobianos frente a los cuáles el microorganismo es susceptible
“Panresistente” (PDR).	Patógeno resistente a todos los agentes antimicrobianos comercialmente disponibles.

*Paterson DL, Doi Y. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1179-81.

*Falagas ME, Karageorgopoulos DE. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7):1121-2.

Por ejemplo, la resistencia a vancomicina en bacilos Gram (-) o la resistencia a penicilina en enterobacterias.

La **resistencia adquirida** aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados a nivel cromosómico o por diversos elementos móviles (por ejemplo: plásmidos). Esta última posibilidad añade mayor gravedad al problema, pues la diseminación del correspondiente elemento móvil favorece la aparición de brotes nosocomiales, determinando la emergencia en los últimos años de patógenos panresistentes frente a los que nos hemos quedado prácticamente sin posibilidades terapéuticas.

Con la presión ejercida por el uso indiscriminado de los antibióticos, se pueden seleccionar bacterias multirresistentes ya que en una población bacteriana que está produciendo una infección o forma parte de la flora normal puede coexistir microorganismos portadores de algún gen de resistencia que al ser enfrentadas a un determinado antibiótico sobreviven. A su vez, si este se encuentra codificado en un elemento genético móvil, puede transferirse a otras especies bacterianas relacionadas. Por ejemplo, un paciente puede portar en su intestino una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC, cuando este paciente recibe carbapenemes, la flora intestinal muere pero sobrevive la cepa productora de KPC. A su vez, el gen de esta enzima puede transferirse a otras enterobacterias que puedan luego colonizar al paciente.

Mecanismos de resistencia: betalactamasas

Las *betalactamasas* son enzimas producidas por determinadas bacterias capaces de inhibir los fármacos que tienen en su estructura molecular un anillo betalactámico. Estas enzimas rompen, el anillo por hidrólisis, desactivando las propiedades de la molécula antes que llegue al sitio de acción, es decir al sitio activo de las PBP (*proteínas fijadoras de penicilina*).

Se plantea que estas enzimas, tal vez originalmente, cumplían alguna función en la síntesis de la pared bacteriana. Al momento de la última actualización de betalactamasas realizado por Bush and Jacoby en el año 2010, se describían casi 900 moléculas únicas con características de penicilinasas, cefalosporinasas y/o carbapenemasas.

La localización del gen que codifica la betalactamasa es variable, pudiendo localizarse en el cromosoma o estar codificada por plásmidos.

Las betalactamasas se clasifican principalmente atendiendo a dos esquemas: la clasificación molecular de Ambler de 1980 y la clasificación funcional de Bush, Jacoby y Medeiros.

La clasificación de Ambler divide las betalactamasas en cuatro clases (A-D). Se basa en la homología de las proteínas. Las clases A, C y D son *serinobetalactamasas* y la clase B son *metalobetalactamasas*.

La clasificación de Bush-Jacoby consta de 3 grupos y diversos subgrupos. Se basa en las características funcionales, teniendo en cuenta distintos criterios como las

propiedades físico-químicas (peso molecular-punto isoeléctrico), el espectro de hidrólisis, y la capacidad de ser inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam o quelantes de cationes divalentes (EDTA).

Esta clasificación es mucho más importante en el diagnóstico microbiológico de laboratorio ya que considera los substratos y los inhibidores de las betalactamasas clínicamente relevantes y permite sospechar la presencia de enzimas a partir de perfiles fenotípicos obtenidos en los ensayos habituales de sensibilidad.

Las *betalactamasas* son el principal mecanismo de resistencia presente en los bacilos Gram (-), particularmente en las enterobacterias y en los bacilos no fermentadores como *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas sp*. El mayor problema se da a nivel intrahospitalario donde las cepas pasan de paciente en paciente y las enzimas de microorganismo en microorganismo.

En los últimos años no se han desarrollado prácticamente nuevas drogas antimicrobianas para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram (-), lo que ha limitado fuertemente las posibilidades terapéuticas.

Actualmente, el principal problema a nivel mundial es precisamente la diseminación incontrolada de genes que codifican la resistencia a carbapenemes, hasta ahora la última línea en el arsenal terapéutico frente a bacilos Gram (-) multirresistentes.

Fundamentalmente se ha reportado la aparición de betalactamasas del tipo KPC, OXA y metalobetalactamasas. Claro ejemplo es la NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase 1*). Esta enzima fue identificada por primera vez en diciembre de 2009 en un paciente sueco hospitalizado en Nueva Delhi que cursaba una infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de esta betalactamasa. Esto ha remarcado las consecuencias globales del comportamiento humano en expandir la resistencia antibiótica.

Importancia de los carbapenemes y las carbapenemasas

Los carbapenemes son antibióticos beta lactámicos de elección para el tratamiento de infecciones causadas por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y *Acinetobacter baumannii*. En los últimos años se pone en juego su rol dada la emergencia de enterobacterias y bacilos Gram (-) no fermentadores resistentes a carbapenemes, hecho extremadamente preocupante, principalmente por la escasez de otras opciones terapéuticas.

Los mecanismos de resistencia a carbapenemes son varios:

- modificaciones en la permeabilidad de la membrana externa,
- expresión de bombas de eflujo,
- producción de betalactamasas con actividad de carbapenemasas,
- alteraciones de las PBPs,

- combinación de estos.

Una de las combinaciones más frecuente en enterobacterias es la de trastornos de permeabilidad más hiperproducción de betalactamasas AmpC o producción de BLEEs.

En el Cono Sur, en particular, se observa la asociación de CTX-M-2 y la disminución de la expresión de porinas. Esta asociación muestra un perfil de resistencia denominado “*escalera fenotípica*” donde se observan halos de inhibición decrecientes para imipenem, meropenem y ertapenem. En estos casos, la resistencia a ertapenem siempre se encuentra presente, y dependiendo de los niveles de porinas expresados, se observa resistencia a meropenem y en última instancia también a imipenem. La importancia clínica de diferenciar este mecanismo de la producción de carbapenemasas radica que estas cepas pueden combatirse con el carbapenem que de sensibilidad (si lo hubiera), mientras que en las cepas productoras de carbapenemasas deben evitarse estos antibióticos como monoterapia.

La presencia endémica de CTX-M-2 también inutiliza una de las recomendaciones internacionales para detectar carbapenemasas como es el uso de ertapenem como método de tamizaje.

Las carbapenemasas incluyen enzimas de clase A, B y D de Ambler, pueden ser metalobetalactamasas, u oxacilinasas de espectro expandido o betalactamasas inhibidas por ácido clavulánico.

Las metalobetalactamasas que pertenecen a la clase B de Ambler (VIM, IMP) se han identificado como productoras de brotes nosocomiales. Las de clase D (oxacilinasas) se han identificado fundamentalmente en *Acinetobacter baumannii*. Las carbapenemasas de clase A (inhibidas por ácido clavulánico) se codifican algunas cromosómicamente como en *Serratia sp* y otras en plásmidos como son las variantes de tipo Guyana y las carbapenemasas de tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasas). En Uruguay ya se han detectado las siguientes carbapenemasas: OXA-23 y OXA-58 en *A. baumannii*, VIM-2 en *Pseudomonas aeruginosa* y más recientemente KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae*.

Carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae es uno de las enterobacterias que más frecuentemente se aísla como responsable de infecciones nosocomiales. En Uruguay, como a nivel mundial, se asiste a una amplia y reciente diseminación de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), de diversos sub-grupos de CTX-M las cuales además de generar resistencia frente a oximinocefalosporinas, se acompañan de mecanismos de resistencia transferibles a quinolonas y aminoglucósidos.

Por otra parte, otro aspecto preocupante es la producción de carbapenemasas en plásmidos, lo que ha derivado a la transmisión de los mismos a otras enterobacterias y

otros bacilos no fermentadores, además de la asociación de resistencia a otros antimicrobianos.

Precisamente lo que ha motivado esta revisión es el aislamiento reciente de *K. pneumoniae* productora de KPC en una unidad de cuidados críticos del interior del país y más recientemente en Montevideo, así como de *Escherichia coli* productora de KPC.

Puntualmente, *Klebsiella pneumoniae* (así como otras enterobacterias) puede producir diferentes betalactamasas con acción sobre diferentes betalactámicos que pueden resumirse en:

- **BLEEs**: confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación, inhibibles por inhibidores tipo ácido clavulánico pero sensible a carbapenemes. Hay en Uruguay un aumento sostenido de estas cepas.
- **Cefalosporinas de clase C**: presentes en el cromosoma de muchas enterobacterias como *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Serratia spp*, *Morganella spp*, etc. En los últimos años se observa una mayor diseminación de este tipo de enzimas en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Salmonella spp*, codificadas en plásmidos de multiresistencia. Estas enzimas confieren resistencia a penicilinas semisintéticas, cefalosporinas de 1^a a 3^a generación y excepcionalmente a cefalosporinas de cuarta generación; no son inhibibles ni por clavulánico ni por EDTA, pero recientemente se ha demostrado que son inhibidas por ácido borónico.
- **KPC**: resistencia a todos los betalactámicos, las cefalosporinas, la penicilina y monobactámicos, generalmente con nivel de resistencia intermedio a los carbapenemes. Característicamente la concentración inhibitoria mínima baja luego de la adición de ácido clavulánico en los test de susceptibilidad. Están presentes en la región, tanto en Argentina como en Brasil. En Uruguay fueron descritos los dos primeros casos en abril de 2010 en una unidad de cuidados críticos en Maldonado. Particularmente destacamos la asociación de resistencia frente a otros antimicrobianos codificada en el mismo plásmido. Tienen en común con las BLEE el ser al menos parcialmente inhibidas por clavulánico, y con las cefalosporinas de clase C el ser inhibidas por ácido borónico.
- ***Klebsiella pneumoniae***: productora de carbapenemasa tipo metalobetalactamasa. Como enzima única confiere resistencia a todos los betalactámicos menos a los monobactámicos (aztreonam). Son además inhibidas por EDTA. En Brasil se describió una metalo-β-lactamasa IMP-1. No hay detectadas en Uruguay.

Klebsiella pneumoniae productora de KPC

Se trata de una clase de betalactamasas detectada en Carolina del Norte en 1996 designándose como KPC-1 por identificarse por primera vez en *Klebsiella pneumoniae*, codificada en el gen *bla_{kpc}*. Desde ese entonces, variantes de esta enzima se han detectado a nivel mundial (KPC-1/2 a KPC-11). La naturaleza móvil del elemento genético

Tabla 2

Datos del Servicio de Antimicrobianos del ANLIS (Argentina)			
	Aislam	% K.pneum	% ST 258
2007	0		
2008	6	33%	50%
2009	12	83%	70%
2010	54	96%	96%

codificador de KPC, Tn4401, que se encuentra en un plásmido, ha contribuido a la propagación de esta enzima que actualmente ha sido identificada en numerosas enterobacterias (incluida *Salmonella sp*) y *Pseudomonas sp*.

Los genes bla_{KPC} han sido identificados en plásmidos que varían en el tamaño y estructura. Estos plásmidos acarrean generalmente resistencia a los aminoglucósidos y han sido asociados con otros genes de betalactamasas como el gen $bla_{CTXM-15}$. Hasta 7 tipos de betalactamasas fueron encontrados asociados con bla_{KPC} en un único aislamiento de *K. pneumoniae*.

La diseminación de la resistencia puede alcanzar un grado máximo de alerta cuando un plásmido conjugativo es adquirido por un clon bacteriano exitoso. Esto es lo que ha ocurrido con el clon de *Klebsiella pneumoniae* perteneciente al secuenciotipo 258 (ST258). Este clon, no solamente explica casi el 70% de las cepas recolectadas en Grecia, EE.UU., Israel, Noruega y Argentina, sino que sustituye a los clones previamente circulantes como puede verse en la tabla 2.

En América del Sur fue reportada inicialmente en *K. pneumoniae* en 2006 y subsecuentemente en varias especies de enterobacterias y en varios países como Colombia, Argentina, Brasil y más recientemente en Uruguay.

Importancia de la aparición de carbapenemasas y KPC

Las enzimas KPC pueden ser confundidas con BLEEs, dado que también confieren resistencia a cefalosporinas y son parcialmente inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. Se suma a esto el hecho que la susceptibilidad a carbapenems puede verse solamente parcialmente reducida. Este efecto de "enmascaramiento" probablemente haya contribuido a la diseminación de cepas productoras de KPC, dado que al ser los carbapenémicos la primer línea de antibióticos para combatir las cepas productoras de BLEE, muchas de estas pueden haber sido enfrentadas a carbapenems con el consiguiente fallo terapéutico.

Detección de KPC

Los datos aportados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC) del 2007 ya revelaban que un 8% de las *Klebsiella pneumoniae*

aisladas eran resistentes a carbapenems en relación con menos del 1% del año 2000.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchas cepas productoras de KPC presentaban valores de CIM elevados con respecto a las cepas salvajes, manteniéndose por debajo del punto de quiebre de sensibilidad. Este hecho sería responsable de la subdetección de carbapenemasas. Para las guías de CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) si bien se proponen test de tamizaje a partir del año 2009, recién para el año 2011 se realizaron ajustes que optimizarían la detección. Actualmente, se considera cepa sospechosa de producción de carbapenemasas a aquellas Enterobacterias que presenten una concentración inhibitoria mínima (CIM) >1 para imipenem o meropenem y CIM > 0,25 para ertapenem. Asimismo, se toma un halo menor a 23 mm para cualquier carbapenem para sospechar la presencia de carbapenemasas.

Si bien la CLSI sugiere la realización de test modificado de Hodge para la confirmación de estos casos, se sabe claramente que en zonas endémicas de CTX-M-2 hasta un 25% de los casos pueden ser falsos positivos.

Para las cepas no productoras de cefalosporinas de clase C (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp*) se propone la realización de test de sinergia con discos de ácido fenil borónico.

En el año 2010 los mismos autores proponen una modificación del test de Hodge adicionando en los mismos ácido borónico y oxacilina, aprovechando las capacidades inhibitorias del ácido borónico para carbapenemasas de clase A y cefalosporinas de clase C y de la oxacilina como inhibidor de estas últimas.

Las cepas sospechosas de producir KPC deben ser confirmadas por métodos moleculares como PCR (método de referencia). Dada la alta tendencia de producir brotes nosocomiales con una marcada propensión a la persistencia y endemia, esto resulta en un costo beneficioso.

La diseminación oculta de la producción de KPC puede estar relacionada en algunos casos con la dificultad para identificar estas cepas y también el fallo en identificar pacientes en que su tracto gastrointestinal está colonizado. En situaciones de alto riesgo (epidemias y endemias) la vigilancia específica para identificar pacientes con colonización intestinal es mandatoria.

Clínica y tratamiento de las infecciones por bacterias productoras de KPC

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* u otras enterobacterias resistentes a carbapenems se asocian a una elevada morbimortalidad especialmente en pacientes con estadía prolongada en UCI y expuestos a dispositivos invasivos.

Las infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de KPC son habitualmente sistémicas y no sitio-específicas, aunque se reportan, por ejemplo, infecciones urinarias.

Los factores de riesgo descriptos asociados a la infección por enterobacterias productoras de KPC son:

- hospitalización prolongada,
- internaciones en cuidados intensivos,
- dispositivos invasivos,
- inmunocompromiso y
- haber recibido múltiples planes antibióticos, incluyendo carbapenemes pero no en forma exclusiva.

Tanto en Israel como en EE.UU. una alta tasa de mortalidad ha sido atribuida a las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de KPC, de un 38 a un 57%, aunque en otros países una mortalidad atribuible menor se ha reportado como en Grecia (22.2%).

El tratamiento antimicrobiano óptimo aún no ha sido definido y depende de la susceptibilidad de cada aislamiento. Lo que sí es claro es lo limitado de las opciones. Por ello se han reflatado viejos antibióticos como las **polimixinas**, la **fosfomicina** y el **cloranfenicol** y se han desarrollado nuevas drogas como la **tigeciclina**.

La farmacodinámica de estos aún no se conoce en su totalidad, así como los efectos adversos y los regímenes de dosificación aún no están claramente establecidos. Otro problema es que las dosis de algunos de estos antibióticos como las actualmente utilizadas de **tigeciclina** alcanzan bajos niveles en suero y en aparato urinario, lo que hace dudar de su eficacia en el uso para bacteriemias e infecciones del tracto urinario. Por ello es frecuente el uso de combinaciones de antimicrobianos que parecerían ser seguras, como el uso de **tigeciclina** con **colistín** o **rifampicina**. Además se ha detectado resistencia intra-tratamiento por lo que debería monitorizarse la misma.

En cuanto a la **fosfomicina**, es un antibiótico descubierto en España en 1969. Su formulación intravenosa como sal di-sódica recientemente fue reintroducida en el mundo dado su potencial utilidad para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram (-) multirresistentes, frente a estos microorganismos actúa como bacteriostático. No se ha establecido con precisión si su actividad antimicrobiana es concentración o tiempo dependiente.

El mayor problema con el uso de fosfomicina es el frecuente desarrollo de resistencia durante el tratamiento lo que contraindica su uso como monoterapia parenteral en la práctica clínica. Por contrapartida, presenta sinergismo con otros antibióticos, especialmente con aquellos que inhiben pasos posteriores en la síntesis de la pared bacteriana.

Presenta un amplio espectro antimicrobiano pero no ha mostrado actividad in vitro frente a *Acinetobacter baumannii*.

En cuanto al uso en *Klebsiella pneumoniae* pertenecientes al clon hiper-pandémico ST258 productor de KPC las mismas fueron sensibles a la fosfomicina, sólo superada por tigeciclina con 98% de sensibilidad. Tiene una buena penetración en diversos tejidos con CIM adecuadas a diferencia de tigeciclina que no debe utilizarse para infecciones del tracto urinario por ejemplo, por su escasa concentración en el mismo. En los enfermos con insuficiencia renal, la concentración de fosfomicina y su tasa de eliminación mantienen una buena correlación con el grado de insuficiencia medida por creatinina sérica. Se elimina con la hemodiálisis. La tasa de efectos adversos es baja, mayoritariamente gastrointestinales y particularmente se debe tener en cuenta el exceso de sodio al que se expone al paciente. Se sugiere utilizarla en combinación con otros antibióticos (colistín, meropenem) en dosis de 4 g cada 6 horas.

Se están desarrollando nuevas drogas, como NXL104, un potente inhibidor de KPC-2, que son promisorias. Pero esto implicaría la necesidad de un cambio en la industria farmacéutica para el desarrollo de nuevos candidatos frente a los bacilos Gram (-).

Conclusiones

Las cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo KPC se han diseminado por todo el mundo, encontrándose actualmente cepas en nuestro país, afectando a los pacientes en el medio nosocomial, presentando gran capacidad de diseminación, debido a su codificación en plásmidos.

Este mecanismo de resistencia puede ser de difícil identificación y la resolución de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos productores de carbapenemasas puede estar comprometida dado el escaso arsenal terapéutico con el que contamos. Por otra parte se ha establecido para el desarrollo de infecciones por estos microorganismos como para otros microorganismo multirresistentes, la presencia de factores de riesgo vinculados a los cuidados de la salud en áreas cerradas y con procedimientos invasivos así como al uso de antibióticoterapia previa.

Sin dudas constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico dado las escasas opciones que tenemos y obliga a optimizar el uso de los antimicrobianos disponibles así como a realizar combinaciones sinérgicas de los mismos que en cierta medida han demostrado eficacia. Es un problema mayor en el ámbito de los cuidados de la salud no sólo nosocomial sino a nivel comunitario y global, sin dudas relacionado con la necesidad imperiosa de racionalización del uso de los antimicrobianos así como otras medidas de control de infecciones.

Bibliografía

- Spelling B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 155-164.
- Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1081-4.
- Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1179-81. Epub 2007 Sep 27.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1; 46(7):1121-2; author reply 1122.
- Cantón R, Cercenado E. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. 2ª Edición. 2007.
- Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases Revised Reprint, 3rd ed.; CHAPTER 290 - Mechanisms and Detection of Antimicrobial Resistance
- Bush K and Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. Minireview. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(3); 969-976.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86.
- Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dkq108.
- Kumarasam Y K, Tolema MN, Walshe T et al., Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602.
- Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB et al. Molecular epidemiology of KPC-producing Klebsiella pneumoniae isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3365-70.
- Pasteran F et al. Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2. Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*. Vol 14, N° 7, July 2008.
- Gasink L et al. Risk Factors and Clinical Impact of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 December;30(12): 1180-1185. doi:10.1086/648451).
- 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; 47:1631-1639.
- Pasteran F, Mendez T, Rapoport M, Guerriero L, Corso A. Controlling False-Positive Results Obtained with the Hodge and Masuda Assays for Detection of Class A Carbapenemase in Species of Enterobacteriaceae by Incorporating Boronic Acid. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010; 48 (4): 1323-1332.
- Pournaras S, Kristo I, Vrioni G, et al. Characteristics of Meropenem Heteroresistance in Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)-Producing Clinical Isolates of K. pneumoniae. *Journal of Clinical Microbiology*, July 2010, p. 2601-2604 Vol. 48, No. 7.
- CDC. MMWR. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. March 20, 2009. 58(10);256-260.
- Bratu S, Landman D, Haag R et al. Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1430-1435.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:228-236.
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S et al. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1028-1033.
- Patel G, Huprikar S, Factor SH et al. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099-1106.
- Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al. An Outbreak of Infection due to β -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).
- Yagi, T., J. Wachino, H. Kurokawa, S. Suzuki, K. Yamane, Y. Doi, N. Shibata, H. Kato, K. Shibayama, and Y. Arakawa. Practical methods using boronic acid compounds for identification of class C β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. *J. Clin. Microbiol*. 2005.43:2551-2558.
- Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant Enterobacter species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1413-1418.
- Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R et al. Clinical outcomes of patients with Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 233-5.
- Daly MW, Riddle DJ, Ledebore NA et al. Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1052-7.
- Endimiani A, Depasquale JM, Forero S et al. Emergence of blaKPC-containing Klebsiella pneumoniae in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1102-10.
- Lee J, Patel G, Huprikar S et al. Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1611-2.
- Mulangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care. *Crit Care Clin* 24 (2008) 365-375.
- Deresinski S, Schirmer P. Management of infections due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae. *F1000 Medicine Reports* 2009, 1:79. <http://F1000.com/Reports/Medicine/content/1/79>.
- Cunha B: Pharmacokinetic considerations regarding tigecycline for multidrug-resistant (MDR) Klebsiella pneumoniae for MDR Acinetobacter baumannii urosepsis. *J Clin Microbiol* 2009, 47:1613.
- Taller de Consenso INE-SADI. "Consenso para el abordaje de algunos microorganismos problema en infecciones asociadas a cuidados de la salud" IX Congreso argentino de la Sociedad Argentina de Infectología - SADI 2010.
- Rahal J. Antimicrobial Resistance among and Therapeutic Options against Gram-Negative Pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:S4-10.
- Falagas M, Giannopoulos K, Kokolakis G, Rafailidis P. Fosfomicin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1069-77.
- Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(S5):S397-S428.
- 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 Feb;16(2):102-11.
- Livermore DM et al. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *International Journal of Antimicrobial Agents* 37 (2011) 415-419.
- Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36S (2010) S50-S54.