

ESTUDIO DE VALIDACIÓN

Carbapenemasas y sensibilidad a los antibióticos no β -lactámicos en *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en un hospital de tercer nivel de complejidad. Quito – Ecuador.

Carbapenemases and sensitivity to non- β -lactam antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems in a third level hospital. Quito - Ecuador.

Erika Estefanía Morales Urresta¹, Verónica Alexandra Velasco Polo², Ana Gabriela Cárdenas Martínez³, Ximena Lucia Oñate Araque³, Byron Fabián Núñez Freile⁴, Fausto Marcos Guerrero Toapanta⁵, Jorge Aníbal Reyes Chacón⁶



¹ Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador. Quito - Ecuador.

² Unidad Técnica de Patología Clínica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador.

³ Unidad Técnica de Patología Clínica, Laboratorio de Microbiología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador.

⁴ Unidad Técnica de Infectología, Hospitales de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito – Ecuador.

⁵ Unidad de Adultos Área de Cuidados Intensivos, Hospitales de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito – Ecuador.

⁶ Patología Clínica, Grupo de investigación en microbiología clínica y epidemiología molecular. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito - Ecuador.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenémicos ha aumentado con los años, reduciendo opciones terapéuticas. Puede deberse a dos mecanismos principales, como: la producción de carbapenemasas y alteración de la permeabilidad de la membrana. **OBJETIVO.** Analizar la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, junto al mecanismo de resistencia informado por el Laboratorio Nacional de Referencia y la sensibilidad a antibióticos usados para uso terapéutico. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio retrospectivo, de población y muestra conocida. Se determinó la sensibilidad/resistencia de *Klebsiella pneumoniae*: todos los datos aislados de *Klebsiella pneumoniae*. Se reportaron 11 809 bacilos gram negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae. Se utilizó el sistema Whonet 5.6 2017 y BacLink2, así como la revisión de los resultados enviados al Centro Nacional de Referencia para la Resistencia a los Antimicrobianos del Instituto Nacional de Investigación de Salud Pública Izquieta Pérez para investigación de carbapenemasas en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el período abril 2016 a mayo 2018. **RESULTADOS.** El 20,5% (2 421; 11 809) correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* y de estos, 32,9% (797; 2 421) mostraron resistencia a Meropenem. Existió mayor frecuencia en muestra de orina, secreción, sangre y aspirado traqueal. Predominó en varones de más de 61 años. Se clasificó en 15 grupos fenotípicos según los perfiles de resistencia a los antibióticos utilizados como alternativa terapéutica. **CONCLUSIÓN.** La presencia de *Klebsiella pneumoniae* produjo una carbapenemasa resistente a los medicamentos utilizados como tratamiento, llevó a pensar en el uso de otros medicamentos como: fosfomicina o ceftazidima/avibactam; sin embargo, se desarrolló medidas de control y prevención de infecciones, así como programas para el uso de antibióticos.

Palabras clave: Carbapenémicos; *Klebsiella pneumoniae*; Fenotipo; beta-Lactamas; Enterobacteriaceae; Antibacterianos.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The resistance of *Klebsiella pneumoniae* to carbapenems has increased over the years, reducing therapeutic options. It can be due to two main mechanisms, such as: the production of carbapenemases and alteration of membrane permeability. **OBJECTIVE.** Analyse the frequency of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, along with the resistance mechanism reported by the National Reference Laboratory and sensitivity to antibiotics used for therapeutic use. **MATERIALS AND METHODS.** Retrospective study, population and known sample. The sensitivity / resistance of *Klebsiella pneumoniae* was determined: all isolated were *Klebsiella pneumoniae*. 11 809 gram negative bacillus belonging to the Enterobacteriaceae family were reported. The Whonet 5.6 2017 and BacLink2 system was used, as well as the review of the results sent to the National Reference Center for the Antimicrobial Resistance of the National Institute of Public Health Research Izquieta Pérez for carbapenemases research at the Carlos Andrade Marín Speciality Hospital, in the period april 2016 to may 2018. **RESULTS.** 20,5% (2 421; 11 809) were *Klebsiella pneumoniae* and of these, 32,9% (797; 2 421) showed resistance to Meropenem. There was a higher frequency in urine sample, secretion, blood and tracheal aspiration. Predominance in males over 61 years old. It was classified into 15 phenotypic groups according to antibiotic resistance profiles used as a therapeutic alternative. **CONCLUSION.** The presence of *Klebsiella pneumoniae* produced a carbapenemase drug-resistance used as treatment, leading to thought on the use of other medicines such as fosfomycin or ceftazidime/avibactam; however, infection control and prevention measures were developed, as well as programs for the use of antibiotics.

Keywords: Carbapenems; *Klebsiella pneumoniae*; Phenotype; beta-Lactams; Enterobacteriaceae; Anti-Bacterial Agents.

Cómo citar este artículo:

Morales EE, Velasco VA, Cárdenas AG, Oñate XL, Nuñez BF, Guerrero FM, Reyes JA. Carbapenemasas y sensibilidad a los antibióticos no β -lactámicos en *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos. Cambios rev. méd. 2019; 18(2):52-57

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n2.2019.541>

Correspondencia:

Erika Estefanía Morales Urresta
Hualcopo S955-7 entre Quitus y Cañarís.
Quito – Ecuador

Correo: erimorales.28@hotmail.com

Teléfono: (593)983837371

Recibido: 2019-05-22

Aprobado: 2019-12-23

Publicado: 2019-12-27

Copyright: ©HECAM



INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae es una enterobacteria asociada a infecciones de tracto urinario, neumonía y septicemia en el ambiente hospitalario y en los últimos años la presencia de cepas resistentes a los β -lactámicos en especial cefalosporinas y carbapenémicos ha ido en aumento; reduciendo de esta forma las opciones terapéuticas¹. En enterobacteriáceas, la resistencia a los carbapenémicos puede darse por dos mecanismos principales como es la producción de carbapenemasas sea tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa “KPC”, New Delhi metalo-beta-lactamasas “NDM”, carbapenemasas oxacilinasas tipo 48 “OXA-48”, Verona integron-encoded metalo-beta-lactamasas “VIM”, etc. Y el segundo mecanismo aunque menos frecuente que involucra alteraciones de permeabilidad de la membrana sea por la pérdida de porinas o regulación positiva del sistema de eflujo y que se encuentran asociados por lo general a beta-lactamasas de espectro extendido “BLEE” y β -lactamasas tipo AmpC². La carbapenemasa tipo KPC pertenece a las serin β -lactamasas y fue reportada por primera vez en *Klebsiella pneumoniae* en el 2001 en Estados Unidos de América³ al momento presenta una diseminación mundial⁴ y se encuentra asociado a mortalidad que llega al 41%, afectación principal a pacientes con patologías oncológicas⁵.

El objetivo fue analizar la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, junto al mecanismo de resistencia informado por el Laboratorio Nacional de Referencia y la sensibilidad a antibióticos de uso terapéutico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de población y muestra conocida. Determinación de la sensibilidad/resistencia de *Klebsiella pneumoniae*: todos los datos de aislados de *Klebsiella pneumoniae*, se reportaron en total 11.809 bacilos gram negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae en el período abril 2016 a mayo 2018, en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Fueron sometidos a identificación y determinación de la sensibilidad se utilizó el sistema VITEK 2 “bioMérieux Francia”, tarjetas AST-N271/AST-N272, basados en los protocolos internos del laboratorio de microbiología del hospital. Previo para la identificación y determinación de la sensibilidad en el sistema

Vitek 2. Todas las determinaciones se realizaron a partir de una colonia pura luego de incubar durante 24 horas. Análisis de información: Mediante el software Whonet 2017 y BacLink 2 de la resistencia y sensibilidad que presenta *Klebsiella pneumoniae* tanto al meropenem como a los antibióticos: Colistina, Amicacina, Gentamicina y Tigeciclina. Se analizó una muestra por paciente. Se utilizaron los puntos de corte del Clinical & Laboratory Standards Institute CLSI M100, ED 28, del 2018²⁴. Además se usaron los siguientes datos demográficos: tipo de muestra, rango de edad y género, todos bajo un código único de muestra. Identificación del tipo de carbapenemasa: Siguiendo las recomendaciones del sistema de vigilancia, un total de 71 aislados de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos (KPNRC) fueron enviados al laboratorio de

referencia para la investigación de carbapenemasas por medio de la reacción en cadena de la polimerasa, donde se investigaron los genes: bla_{KPC}, bla_{IMP}, bla_{VIM} y bla_{NDM}.

RESULTADOS

Desde abril de 2016 hasta mayo de 2018 se reportaron en total 11 809 (100%) bacilos gram negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, de las cuales 20,50% (2 421; 11 809) correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* y de estas, 32,9% (797; 2 421) presentaron resistencia al Meropenem. Las muestras donde se recuperaron con mayor frecuencia KPNRC fueron de orina 21,3% (170; 797), secreción 16,9% (135; 797), sangre 16,4% (131; 797) y aspirado traqueal 13,3% (106; 797). Tabla 1; y con un 58,02% (217; 797) en varones mayores de 61 años. Tabla 2.

Tabla 1. Tipo de muestra donde se recuperó cepas de KPNRC. 2016 – 2018

Tipo de muestra	2016	2017	2018	Total	% (100%)
Orina	30	113	27	170	21,30
Secreción	129	6	0	135	16,90
Sangre	36	72	23	131	16,40
Traqueal	12	65	29	106	13,30
Herida	7	55	16	78	9,80
Espuito	3	36	17	56	7,00
Tejido	5	19	11	35	4,40
Catéter	2	20	7	29	3,70
Otros	10	41	6	57	7,20
TOTAL	234	427	136	797	100

Fuente. Whonet 5.6 2017. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
Elaborado por. Autores

Tabla 2. Distribución de pacientes por edad y género que se aislaron KPNRC

Edad	Género	2016	2017	2018	Total	Total por edad	%(100%)
Menos 1 año	Masculino	12	21	1	34	71	8,91
	Femenino	14	21	2	37		
De 1 a 10 años	Masculino	2	3	1	6	12	1,51
	Femenino	2	4	0	6		
De 11-20 años	Masculino	6	9	3	18	26	3,26
	Femenino	2	3	3	8		
De 21-30 años	Masculino	13	18	4	35	58	7,28
	Femenino	9	13	1	23		
De 31-60 años	Masculino	44	58	37	139	256	32,12
	Femenino	37	62	18	117		
Mayores a 61 años	Masculino	49	126	42	217	374	46,93
	Femenino	44	89	24	157		
TOTAL		234	427	136	797	797	100

Fuente. Whonet 5.6 2017. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
Elaborado por. Autores

El laboratorio de referencia reportó 71 aislados, de los cuales 69 presentaron el gen bla_{KPC} ; en dos aislados no logró identificar el gen asociado a la resistencia a los carbapenémicos y al final en un aislado se encontró el gen bla_{IMP} .

Se tomó en cuenta los antibióticos usados como terapéutica en KPNRC se identificaron y agruparon en 15 grupos fenotípicos. Tabla 3.

ción/colonización por este patógeno, como: el uso previo de antibióticos β -lactámicos incluido carbapenémicos y quinolonas, el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, la ventilación mecánica o antecedentes previos de cirugías^{8,9}, el trasplante de órgano sólido asociado a la estancia larga hospitalaria, este último para infecciones de tracto urinario^{10,11} mientras que los dispositivos invasivos para infecciones en torrente sanguíneo¹².

la mayor parte de los antibióticos β -lactámicos, de esta forma reduce las opciones terapéuticas¹⁷, dan paso al uso de antibiótico considerados como alternativas terapéuticas como son: la gentamicina, amikacina, colistina, tigeciclina, siempre bajo un esquema de tratamiento combinado con o sin carbapenémicos, sin embargo, el incremento del riesgo de toxicidad se ha hecho presente¹⁸. En el estudio se encontró una mayor prevalencia de aislados KPNRC sensibles a la colistina, amikacina, gentamicina y tigeciclina, sin embargo también se demostró la presencia de aislados con resistencia a todos estos antibióticos, muestran de manera fenotípica mecanismos de resistencia combinados y reduciendo a casi cero las opciones terapéuticas. Una deficiencia del estudio fue el no investigar la sensibilidad a otros antibióticos como la fosfomicina trometamol por vía oral para el tratamiento de infecciones del tracto urinario¹⁹, fosfomicina sódica de administración intravenosa para procesos sépticos en esquema combinado²⁰, la ceftazidima/avibactam²¹, meropenem /vaborbactam²² o la cefalosporina cefiderocol²¹ que en los últimos años se han convertido en alternativas viables para el tratamiento de infecciones por KPNRC. Antibióticos “viejos” como la minociclina, cloranfenicol, temicilina también se han evaluado con resultados heterogéneos²³.

Tabla 3. Sensibilidad/resistencia de KPNRC a los antibióticos usados como alternativa.

Año	2016	2017	2018	Total	%(100%)
Fenotipo					
AMK - TG-COL-GEN	4	12	29	45	5,65
AMK-COL-GEN-TG	13	10	5	28	3,51
AMK-COL-TG-GEN	0	3	8	11	1,38
AMK-GEN- TG-COL	32	24	8	64	8,03
AMK-TG- COL-GEN	1	0	0	1	0,13
AMK-TG-COL-GEN	39	110	10	159	19,95
AMK-TG-COL-GEN	2	6	1	9	1,13
AMK-TG-GEN -COL	21	12	2	35	4,39
COL- AMK-TG-GEN	24	64	7	95	11,92
COL-GEN- AMK-TG	4	12	9	25	3,14
GEN-AMK-TG-COL	71	136	53	260	32,62
TG- AMK-COL-GEN	6	9	0	15	1,88
TG-COL- AMK-GEN	5	9	0	14	1,76
TG-COL-GEN- AMK	3	4	1	8	1,00
TG-GEN- AMK-COL	9	16	3	28	3,51
	234	427	136	797	100

Iniciales en negrita los antibióticos que no presentaron actividad (resistentes), iniciales sin negritas y subrayadas los antibióticos que presentaron actividad (sensibles). Puntos de corte CLSI 2018. AMK: amikacina; TG: tigeciclina; COL: colistina; GEN: gentamicina.

Fuente. Whonet 5.6 2017. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Elaborado por: Autores

DISCUSIÓN

La resistencia a los carbapenémicos presente en enterobacterias es un fenómeno cada vez más común en la mayoría de países y asociados a una mortalidad que oscila entre el 40 y 50%⁶, en este estudio se encontró que el 33% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron resistentes al meropenem, siendo este porcentaje similar a los reportados en el 2016 por el Ecuador según el Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, para aislamientos hospitalarios⁷. Las muestras de orina, secreciones y sangre fueron donde se aislaron un mayor número de KPNRC, siendo un hospital de tercer nivel de complejidad, varios factores de riesgo convergen para adquirir una infec-

La presencia del gen bla_{KPC} en aislados de *K. pneumoniae* fue el principal mecanismo de resistencia a los carbapenémicos que se encontró en el hospital, desde su primera descripción en el Ecuador¹³, se ha reportado su diseminación a distintos hospitales del país¹⁴ y en la mayoría de los países de América latina y el Caribe¹⁵, siendo la transferencia horizontal de genes junto con la expansión clonal las dos formas principales de diseminación⁴, sin embargo, un factor que se debe tomar en cuenta es la transferencia de pacientes entre las distintas unidades de atención debido a los sistemas de salud de referencia y contra-referencia¹⁶.

Está demostrado que la carbapenemasa tipo KPC tiene la capacidad de hidrolizar

CONCLUSIÓN

La presencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC resistente a fármacos usados en esquemas alternativos en muestras como sangre y orina, así como se presentó con mayor frecuencia en pacientes mayores a 61 años, lo que condujo a pensar en el uso de antibióticos como la fosfomicina o ceftazidima/avibactam.

RECOMENDACIÓN

Enfatizar que dos acciones son pilares fundamentales: las medidas de control/prevención de infecciones asociadas a la atención en salud y un programa de optimización del uso de antibióticos.

ABREVIATURAS

KPC: *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasa; NDM: New Delhi metalo-beta-lactamasas; OXA-48: Carbapenemasas Oxacilinasas tipo 4; VIM: Verona integron-encoded metalo-beta-lactamasas; BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido; KPNRC: *Klebsiella Pneumoniae* Resistente a los Carbapenémicos; CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute; CRN-RAM: Centro de Referencia Nacional de Resistencia

a los Antimicrobianos; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; AMK: amikacina; TG: tigeciclina; COL: Colistín; GEN: Gentamicina.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

E.M. y J.R: Concepción del trabajo. Análisis e interpretación de los datos. Redacción y corrección del artículo. V.V, G.C y X.O: Aporte del material de estudio y datos de los pacientes. F.G, B.N y J.R revisión final del artículo y aportes científicos.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Erika Estefanía Morales Urresta, Bioquímica Clínica, Facultad Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador. Quito - Ecuador. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2092-250X>

Verónica Alexandra Velasco Polo. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Diploma superior de cuarto nivel en Desarrollo Local y Salud, Universidad Técnica Particular de Loja. Especialista en Patología Clínica, Universidad Central del Ecuador. Diploma superior en Medicina Transfusional, Universidad Central del Ecuador. Patóloga Clínica, Unidad Técnica de Patología Clínica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-8283>

Ana Gabriela Cárdenas Martínez. Licenciada en Microbiología Clínica y Aplicada, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Microbióloga, Unidad Técnica de Patología Clínica, Laboratorio de Microbiología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-7370>

Ximena Lucía Oñate Araque. Tecnólogo Médico en Laboratorio Clínico e Histopatológico, Licenciada en Microbiología Clínica y Aplicada, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Microbióloga, Unidad Técnica de Patología Clínica, Laboratorio de Microbiología Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1640-3256>

Byron Fabián Nuñez Freile. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Central del Ecuador. Magister en Enfermedades Infecciosas, Magister en Medicina Tropical y Geográfica Médica, Universitat Autònoma de Barcelona. Médico especialista en Infectología, Unidad Técnica de Infectología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2375-7578>

Fausto Marcos Guerrero Toapanta. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Medicina Crítica, Universidad San Francisco de Quito. Quito - Ecuador. Jefe de la Unidad de Adultos Área de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5839-8539>

Jorge Aníbal Reyes Chacón, Médico, Universidad Central del Ecuador. Diploma superior en promoción y prevención de la Salud, Universidad Regional Autónoma de los Andes. Magister en Microbiología, Universidad San Francisco de Quito. Especialista en Patología Clínica Medicina de Laboratorio, Universidad Central del Ecuador. Grupo de investigación en microbiología clínica y epidemiología molecular de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito - Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-7370>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre, así como también limitados, la información está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El artículo científico fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación de Seres Humanos – CEISH/HCAM.

CONSENTIMIENTO PARA LA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial - HECAM

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento al Laboratorio Clínico- Microbiología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y a todo el personal que labora en el área por su aporte a la realización de este estudio.

Al Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (CRN-RAM) del Instituto Nacional de investigación de Salud Pública-Izquierda Pérez, por su incansable trabajo y coordinación del sistema de vigilancia en el Ecuador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broberg C, Palacios M, Miller VL. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. [Internet] 2014 [cited 2019 abr 4]; p. 1-12. PMID: 25165563 DOI:<https://doi.org/10.12703/P6-64>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165563>
2. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance.[Internet] 2015 [cited 2019 abr 4]; p. 1-12. PMID:26169401 DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169401>
3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-sanchez A, Biddle J, W Christine D, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β Carbapenem-Resistant Strain of Klebsiella pneumoniae Novel Carbapenem-Hydrolyzing -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of Klebsiella pneumoniae. [Internet] 2001;[cited 2019abr4]; 45(4):p. 1151-1161. PMID: 11257029 DOI:<https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257029>

4. Lee C-R LJPCKYJBaLS. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front. Microbiol.* [Internet] 2016 [cited 2019 abr 4]; p. 895. PMID: 27379038 DOI:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27379038>
5. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, JCSC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. [Internet] 2018 [cited 2019 abr 4]; p. 1-12. PMID: 29477802 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.007>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477802>
6. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberg K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. [Internet] 2009 [cited 2019 abr 4]; 30(10): p. 972-976. DOI: 10.1086/605922 PMID: 19712030 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712030>
7. INSPI. Vigilancia de resistencia antimicrobiana - ecuador. [Internet] 2016 [cited 2019 abr 4]; p. 21. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/277597647_Resistencia_Bacteriana_en_el_Ecuador_2014
8. Falagas M, E. Rafailidis P, I. Kofteridis D, Virtzili S, Chelvatoglou F, C. Papaioannou V. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: A matched case - Control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [Internet] 2007 [cited 2019 abr 10]; 60(5): p. 1124-1130. DOI:10.1093/jac/dkm356 PMID:17884829 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884829>
9. Hussein K, Sprecher H, Maschiach T, Oren I, Kassis I, Finkelshtein R. Carbapenem Resistance Among *Klebsiella pneumoniae* Isolates Risk Factors, Molecular Characteristics, and Susceptibility Patterns. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. [Internet] 2009 [cited 2019 abr 10]; 30(07): p. 666-671. DOI:10.1086/598244 PMID:19496647. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496647>
10. Cicora , Mos , Allende P, Roberti. G. Infections with blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in renal transplant patients: A retrospective study. *Transplantation Proceedings*. [Internet] 2013[cited 2019 abr 10]; 45(9): p. 3389-3393. DOI:10.1016/j.transproceed.2013.07.064 PMID:24182822. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182822>
11. Brizendine KDRSSCEDVDD. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection following solid organ transplantation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Internet] 2015[cited 2019 abr 10]; 59(1): p. 553-557. DOI:10.1128/AAC.04284-14 PMID:25385105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970577>
12. Ben-David , Kordevani , Keller , Tal , Marzel , Gal-Mor , et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clinical Microbiology and Infection*. [Internet] 2012 [cited 2019 abr 10]; 18(1): p. 54-60. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x PMID:21722257. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722257>
13. Iñiguez D, Zurita J, Alcocer I, Ortega D, María Gómez A, Maldonado L, et al. REPORTE DE CASO *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. [Internet] 2012 [cited 2019 abr 19]; 37(2): p. 39-41. ISSN: 0375-0752. Disponible en: <http://pucespace.puce.edu.ec/handle/23000/579>
14. Zurita J, Alcocer I, Ortega-Paredes D, Barba P, Yauri F, Iñiguez D, et al. Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ecuadorian hospitals. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. [Internet] 2013 [cited 2019 abr 19]; 1(4): p. 229-230. DOI:10.1016/j.jgar.2013.06.001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27873619>
15. Villegas MV, Pallares C, J. Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing enterobacteriaceae in seven Latin American countries. *PLoS ONE*. [Internet] 2016 [cited 2019 abr 21]; 11(4): p. 1-13. DOI:10.1371/journal.pone.0154092 PMID:27104910. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104910>
16. Won S, Y. Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein R, A. Hayden M. Emergence and rapid regional spread of *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*. [Internet] 2011 [cited 2019 abr 21]; 53(6): p. 532-540. DOI:10.1093/cid/cir482 PMID:21865189. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865189>
17. Naas T, Dortet L, I. Iorga B. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Current Drug Targets*. [Internet] 2016 [cited 2019 abr 21]; 17(9): p. 1006-1028. DOI :10.2174/1389450117666160310144501 PMID:26960341. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960341>
18. Falagas M, E. Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis P, I. Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Internet] 2014 [cited 2019 abr 21]; 58(2): p. 654-663. PMID:24080646 DOI:10.1128/AAC.01222-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080646>
19. Neuner E, A. Sekeres J, Hall G, S. Van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Internet] 2012 [cited 2019 abr 21]; 56(11): p. 5744-5748. DOI:10.1128/AAC.00402-12 PMID:22926565. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926565>
20. Michalopoulos , Virtzili , Rafailidis , Chalevelakis , Damala F. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: A prospective evaluation. *Clinical Microbiology and Infection*. [Internet] 2010 [cited 2019 abr 21]; 16(2): p. 184.186. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x PMID:19694767. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694767>
21. Shields R, K. Nguyen MH, Chen L, Press E, G. Potoski B, A. Marini R, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Internet] 2017 [cited 2019 abr 21]; 61(8). DOI:10.1128/AAC.00883-17 PMID:28559250 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28559250>
22. Wunderink R, G. Giamarellos-Bourboulis E, J. Rahav G, Mathers AJBM, Vazquez J, Cornely O, et al. Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases and Therapy*. [Internet] 2018 [cited 2019 abr 21]. DOI:10.1007/s40121-018-0214-1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30270406>
23. Livermore D, M. Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *International Journal of Antimicrobial Agents*. [Internet] 2011 [cited 2019 abr 21]; 37(5): p. 415-419. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2011.01.012 PMID:21429716. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429716>
24. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI M100. 28th ed.; [Internet] 2018. [cited 2019 abr 21]. DOI:10.1108/08876049410065598 Available from: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/08876049410065598>