

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Enterobacterias productoras de carbapenemasas tipos predominantes en pacientes hospitalizados

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, predominant types in hospitalized patients

Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas, tipos predominantes em pacientes hospitalizados

Hector Cusme-Iperti^I

cusme-hector4465@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-9715-3510>

Holanda Mariola Merchán-Ponce^{II}

merchan.holanda@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-6438-5718>

Correspondencia: cusme-hector4465@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 26/11/2022

1. Licenciado en Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
2. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Posgrado y Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

Las enterobacterias representan uno de los principales grupos de patógenos, están involucrados en las infecciones adquiridas en la comunidad, y las hospitalarias. Grecia y E.U.A. realizaron las primeras notificaciones de aislamiento de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas (en lo adelante EPC) al inicio de la década del 2000. (1)

Objetivos: Describir los tipos de enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas en muestras de pacientes hospitalizados.

Determinar el tipo de carbapenemasa predominante en las infecciones asociadas a los servicios de salud.

Materiales y métodos: Revisión de publicaciones científicas en plataformas Scielo, PubMed, Elsevier, Dialnet.

Palabras claves: Carbapenemasas; Infecciones Asociadas a los Servicios de Salud (IASS); Enterobacterias; Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC); Enzimas; Resistencia Antimicrobiana; Resistencia a Carbapenémicos.

Abstract

Enterobacteriaceae represent one of the main groups of pathogens, they are involved in community-acquired and hospital-acquired infections. Greece and the U.S.A. made the first notifications of isolation of strains of enterobacteria that produce carbapenemases (hereinafter EPC) at the beginning of the 2000s. (1) **Objectives:** Describe the types of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolated in samples from hospitalized patients. To determine the predominant type of carbapenemase in infections associated with health services. **Materials and methods:** Review of scientific publications on Scielo, PubMed, Elsevier, Dialnet platforms.

Keywords: Carbapenemases; Infections Associated with Health Services (IASS); Enterobacteria; Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EPC); enzymes; Antimicrobial Resistance; resistance to carbapenems.

Resumo

Enterobacteriaceae representam um dos principais grupos de patógenos, estão envolvidas em infecções adquiridas na comunidade e hospitalares. Grécia e EUA fizeram as primeiras notificações de isolamento de cepas de enterobactérias produtoras de carbapenemases (doravante EPC) no início dos anos 2000. (1) Objetivos: Descrever os tipos de enterobactérias produtoras de carbapenemase isoladas em amostras de pacientes hospitalizados. Determinar o tipo de carbapenemase predominante nas infecções associadas aos serviços de saúde. Materiais e métodos: Revisão de publicações científicas nas plataformas Scielo, PubMed, Elsevier, Dialnet.

Palavras-chave: Carbapenemases; Infecções Associadas aos Serviços de Saúde (IASS); Enterobactérias; Enterobacteriaceae Produtoras de Carbapenemase (EPC); enzimas; Resistência Antimicrobiana; resistência aos carbapenêmicos.

Introducción

La emergencia y diseminación de enterobacterias productores de carbapenemasas (EPC), como paradigma actual de la resistencia extensa y de la panresistencia a antibióticos, en nuestro ámbito sanitario es una grave amenaza para la salud de los pacientes y para la salud pública. Los pacientes hospitalizados pueden dar origen a la aparición de infecciones asociadas a los servicios de salud (en lo adelante IAAS), ya que se pueden encontrar poli-invadidos por dispositivos médicos como el ventilador mecánico, el catéter venoso central, el catéter urinario permanente, una intervención quirúrgica. La resistencia a antibióticos (RA), sobre todo la resistencia combinada a múltiples familias es una prioridad de primer orden para los enfermos, la comunidad, los profesionales sanitarios y la salud pública. En los últimos años la RA ha aumentado hasta convertirse en una emergencia sanitaria según todas las agencias internacionales de salud. Las enterobacterias son una de las familias bacterianas que presentan con mayor frecuencia resistencia a múltiples antibióticos.

Objetivos:

- Describir los tipos de enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas en muestras obtenidas de pacientes hospitalizados.



- Determinar el tipo de carbapenemasa predominante en las infecciones asociadas a los servicios de salud.

Antecedentes

Las carbapenemasas son enzimas bacterianas capaces de hidrolizar antibióticos *betalactámicos* extendiendo su resistencia a los carbapenémicos. (1) (2)

En los últimos años, el aumento de microorganismos capaces de producir carbapenemasas se ha convertido en un problema de salud mundial.

Se revela el primer reporte de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC tipo 2 en el Ecuador.

Presentación del caso: Se trató de un paciente masculino de 24 años, el cual fue sometido a una intervención quirúrgica por diagnóstico glioblastoma multiforme en el Hospital Homero Castanier alojado en la ciudad de Azogues. Durante su internación presente sintomatología como descompensación y meníngeo. (3)

La prevalencia de EPC, así como los tipos de carbapenemasas comunes, depende en gran medida de la geografía, pero las tasas más altas se observan en *K. pneumoniae* sobre otras especies de la familia *Enterobacteriaceae* en todas las regiones. (4)

Klebsiella pneumoniae se aisló con mayor frecuencia 134/165 (81 %) en 2014 y 82/118 (69 %) en 2015.

También se observa casi exclusivamente en infecciones asociadas a la atención médica, con la excepción del subcontinente indio, donde se han informado infecciones de EPC asociadas a la comunidad debido a cepas productoras de NDM. Los países que se sabe que tienen altas tasas generales de EPC incluyen Grecia, Italia, Brasil y China, seguidos de varios otros países, incluidos Estados Unidos y Colombia. (5)

Los países del subcontinente indio tienen una alta carga de EPC que es impulsada por la propagación de cepas productoras de NDM, pero los datos de prevalencia son escasos. Las tasas de EPC entre *K. pneumoniae* son tan altas como 62% en Grecia y 33% en Italia.

En los Estados Unidos, el 11% de *K. pneumoniae* que causó infecciones asociadas a la atención médica fueron resistentes a los carbapenémicos en 2014, lo que representa una disminución modesta desde 2013 (13%). La mayoría de los casos de EPC se concentran en el Atlántico Medio

(Nueva York, Nueva Jersey y Pensilvania), el Medio Oeste (Michigan, Illinois) y el Sudeste (Florida). (6)

Situaciones como la actual pandemia de SARS CoV-2- COVID 19, han provocado que el proceso de resistencia bacteriana, en patógenos de alta frecuencia de aislamiento en el medio intrahospitalario, aumente de manera considerable, y el personal de salud se enfrente a infecciones sistémicas por microorganismos con patrones de susceptibilidad categorizados como multirresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR), complicando las guías de tratamiento clásicamente utilizadas.

Este aumento en la frecuencia y resistencia bacteriana se debe, además de la presión selectiva por la exposición inadecuada a diversos esquemas terapéuticos, a la propagación y acoplamiento de genes de resistencia al ADN bacteriano, lo que conlleva a altas tasas de infecciones asociadas a procedimientos de atención en salud y los brotes epidémicos en áreas de alta rotación de pacientes con afecciones base y compromiso inmunológico, que requieren de largas estancias hospitalarias.

Enterobacterias

Son bacilos Gram negativos, que comúnmente habitan en el suelo, agua, vegetación e intestino, estos contienen más de 30 géneros, en la cual las más representativas son: *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* y *Yersinia*, sin olvidar que tienen más de 100 especies. (17)

Carbapenemasas

Enzimas que descomponen los carbapenemes y los antimicrobianos relacionados haciéndolos ineficaces, se denominan productores de carbapenemasas. (18)

Infecciones asociadas a los servicios de salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define: “Las infecciones asociadas a la atención en salud, son las que se presentan en un paciente internado en un hospital o que ha recibido atención en otro establecimiento de salud, en quien la infección no se había manifestado ni estaba en

periodo de incubación en el momento de la internación, pero que se presentan después del alta hospitalaria”. (19) (20)

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) emerge cuando los virus, bacterias, hongos y parásitos permutan a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos, en consecuencia, hace más difícil el tratamiento de las infecciones e incrementa las posibilidades de riesgo de extensión de la misma, en forma de enfermedades severas y de muerte.

Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Las EPC son un subtipo de enterobacterias que tienen la facultad de producir carbapenemasas, estas últimas son enzimas que hacen a la enterobacteria resistente a los carbapenemes, que son antibióticos de última línea terapéutica; es decir, que son administrados para tratar infecciones que no son sensibles a otros antibióticos.

Tipos de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Actualmente se logran reconocer 3 tipos moleculares de carbapenemasas, las cuales son clase A, B y D. Las clases A y D son del tipo serina-beta-lactamasas, la clase B, son metalo-beta-lactamasas, significa que su actividad hidrolítica depende del zinc.

Actualmente, las carbapenemasas más importantes de clase A son las KPC, las de clase B son las de tipo VIM, IMP y NDM, y las de clase D, OXA48 y similares. No es raro que las EPC contengan otros genes de resistencia a beta-lactámicos y a su vez estos presenten fenotipos complejos de resistencia a beta-lactámicos 4,6.

Programa de uso racional de antibióticos “PROA”

Programas de Uso racional de Antibióticos (PROA) tiene entre sus objetivos la implantación en el ámbito hospitalario como en el de atención primaria trabajar en la optimización de la prescripción de antibióticos para mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan, minimizar los efectos adversos, controlar la aparición de resistencia y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces.

Tipos de muestra para identificación de enterobacterias productoras de carbapenemasas

- Hisopado rectal.
- Muestras respiratorias.
- Hemocultivos.
- Orina.
- Secreción de heridas.

Microbiología convencional

Aislamiento e identificación: La recuperación del aislamiento se realizó en agar base sangre de cordero al 5% y en el medio de cultivo diferencial y selectivo McConkey a 37°C por 24 horas, observándose colonias bacterianas sugerentes de los microorganismos de estudio.

Susceptibilidad antibiótica: La concentración mínima inhibitoria se confirmó por microdilución en caldo con el sistema semiautomatizado Sensititre, y además se efectuaron pruebas fenotípicas para la identificación de la carbapenemasa; entre ellas, sinergia con ácido- Phenil- borónico (APB) y ácido etilen-diaminotetraacético (EDTA) y el método de inactivación del carbapenémico (mCIM).

Biología Molecular

La confirmación molecular para determinar el tipo de carbapenemasa se obtiene a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en donde se ensaya el panel completo de carbapenemasa (*bla-KPC*, *bla-NDM*, *bla-VIM*, *bla-IMP*, *bla-OXA48*) y la confirmación molecular se realiza mediante ensayos individuales.

Mecanismos de transmisión

El principal mecanismo de transmisión de las EPC/ERC es el contacto

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 paciente.

La transmisión por contacto se produce generalmente por las manos del personal sanitario que actúan de vehículo al no realizarse una correcta higiene después de explorar o atender al paciente.

La flora coloniza las manos de forma transitoria y de esta manera llega a otro paciente.

Esto puede suceder también si se manipulan:

- Vías vasculares
- Catéteres urinarios
- Bombas de perfusión o
- Cualquier otro dispositivo, o simplemente
- A través de superficies del entorno del paciente.

Justificación

Las EPC se han convertido en una gran amenaza para la medicina moderna. Muchos de los antibióticos comúnmente usados son inactivados por las EPC, para lo cual la detección oportuna del patógeno en el laboratorio clínico es de suma importancia, para evitar futuras infecciones dentro de los centros hospitalarios.

Las EPC poseen enzimas β -lactamasas que hidrolizan carbapenemes, lo cual es preocupante, debido a que tienden a diseminarse entre los pacientes y el tratamiento de la infección activa es complicado.

Las opciones de tratamiento para las infecciones por EPC son limitadas y típicamente incluyen combinaciones de polimixinas, tigeciclina, aminoglucósidos o carbapenémicos, pero están empezando a estar disponibles agentes más nuevos con actividad contra EPC y mejores perfiles de seguridad y probablemente emergerán como la terapia preferida para el tratamiento de infecciones por EPC en un futuro próximo.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo.

Búsqueda bibliográfica de artículos científicos y en plataformas Scielo, PubMed, Elsevier, Dialnet.

Se recopiló datos de mucha relevancia de organismos como la OPS y OMS.

Resultados y discusión

Las EPC suponen un reto clínico. Primer punto, las infecciones peligrosas ocasionadas por estas bacterias se han asociado a las altas tasas de mortalidad en poblaciones con cifras que fluctúan entre el 40% - 80%. (14)

La mortalidad se ha relacionado con las comorbilidades del paciente, la presencia de sepsis grave o shock séptico.

En segundo lugar, son una dificultad terapéutica debido a las alternativas escasas para configurar un régimen antimicrobiano activo, puesto que habitualmente su sensibilidad se reduce a colistina, tigeciclina, ciertos aminoglucósidos y meropenem. (15)

También debemos enfatizar la escasez de nuevos antimicrobianos en crecimiento, sin dejar atrás que aún se debate si el tratamiento debe ser una combinación de dos antimicrobianos o en ciertos tipos de infección; por ejemplo, en la infección a nivel del sistema urinario puede ser suficiente el uso de un solo antimicrobiano. (16)

La resistencia a carbapenémicos asociada a la presencia de una carbapenemasa, es un evento previamente identificado en las instituciones de salud de mediana y alta complejidad en el Ecuador, por lo cual los laboratorios de microbiología están capacitados para captar este tipo de hallazgos; sin embargo, la coproducción de carbapenemasas no se había reportado en nuestro país, por lo que se solicita, en caso de sospecha de un patrón de susceptibilidad similar al presentado por este aislamiento, remitir al CRN-RAM con el objeto de ampliar el estudio.

Teniendo en cuenta que la resistencia antimicrobiana amerita acciones de manejo y contención integrales, se debe trabajar de manera coordinada, el personal de laboratorio de microbiología con epidemiología e infectología para un adecuado manejo del paciente y reducir las posibles implicaciones que surjan de la estancia hospitalaria. Para ello, además del fortalecimiento técnico de la vigilancia, se debería contemplar la educación continua, mediante charlas de concientización de un correcto seguimiento de las normas de bioseguridad al momento de tratar con pacientes colonizados y la mejora o implementación de guías clínicas dirigidas al personal

médico, personal de enfermería, personal de laboratorio clínico, personal de limpieza y quienes estén en contacto con pacientes colonizados con bacterias multirresistentes, con el objeto de evitar la transmisión horizontal y futuros brotes.

Conclusiones

La coexpresión de dos o más carbapenemasas se está volviendo frecuente en Latinoamérica y plantea un gran desafío diagnóstico y terapéutico porque limita el uso de todos los β -lactámicos disponibles en la actualidad.

En Ecuador se alertó sobre los primeros aislamientos de bacterias coproductoras de KPC y NDM (*K. pneumoniae*), y de KPC y OXA-48 (*Escherichia coli*) a principios de 2021. Una de las instituciones en detectar estas coproducciones es un hospital de tercer nivel de referencia nacional en enfermedades infectocontagiosas, objeto del presente estudio.

Ante estos hallazgos, la OPS/OMS recomienda a los Estados Miembros que implementen y fortalezcan la vigilancia e investigación epidemiológica para detectar y caracterizar mecanismos de resistencia a los carbapenémicos con el fin de tomar medidas oportunas para la prevención de la transmisión en los establecimientos de salud, e implementación efectiva de programas para optimizar el uso de antimicrobianos.

El hallazgo de aislamientos productores de carbapenemasas no antes descritas o de carbapenemasas dobles/múltiples debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico debido a la capacidad de generar brotes, que han de ser detectados y contenidos de manera oportuna. Con este fin, se sugiere:

Incrementar la participación de los laboratorios clínicos en los sistemas de vigilancia para la detección oportuna de bacterias productoras de (dobles/múltiples) carbapenemasas con el fin de orientar precozmente las medidas de control.

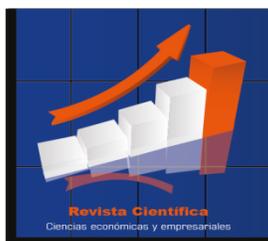
Referencias

1. Antequera M. Alba, Sáez B. Carmen, Ciudad S. Marianela, García B. María José, Moyano V. Berta, Rodríguez C. Pablo et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio

- retrospectivo. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2020 jun [citado 2021 mayo 11]; 37(3): 295-303. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300295&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300295>
2. Aquino-Andrade, A., Merida-Vieyra, J., Arias de la Garza, E., Arzate-Barbosa, P., & De Colsa Ranero, A. (2018). Carbapenemase- producing Enterobacteriaceae in Mexico: report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. BMC Microbiology, 18(38), 8. doi.org/10.1186/s12866-018-1166-z
 3. Celis G, Velez P, Mena W, Atiencia H, Morales D, Vélez J. Factores de riesgo predictores de mortalidad por infección enterobacterias productoras de carbapenemasas. Rev Fac Cien Med (Quito) [Internet]. 30 de mayo de 2017 [citado 11 de mayo de 2021]; 39(1):60 - 68. Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1131
 4. Cercenado E. Detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas en la rutina del laboratorio [Internet]. Revista Española de Quimioterapia. 2015 [citado 7 mayo 2021]. Disponible en:
 5. EcuRed. Enterobacterias. [Online]. Acceso 07 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Enterobacterias>.
 6. Iñiguez D, Zurita J, Alcocer I, Ortega D, Gómez AM, Maldonado L. Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. Rev Fac Cien Med (Quito) [Internet]. 29 de mayo de 2017 [citado 28 de abril de 2021]; 37(1-2):40-3.
 7. Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2015(1), S28–S36. doi.org/10.1093/infdis/jiw282
 8. Ministerio de Salud Pública. Subsistema de vigilancia epidemiológica para las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS). [Online]. Acceso 08 de mayo de 2021. Disponible en: <https://docplayer.es/168237259-Subsistema-de-vigilancia-epidemiologica-para-las-infecciones-asociadas-a-la-atencion-en-salud-iaas.html>.
 9. Mora I, Rubio I, Domingo D, Martín E. Infecciones asociadas a enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48 en pacientes quirúrgicos: consumo de

- antibióticos y evolución de sensibilidades [Internet]. Revista Española de Quimioterapia. 2020 [citado 8 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712339/>
10. Morejón García Moisés. Betalactamasas de espectro extendido. Rev cubana med [Internet]. 2013 dic [citado 2021 mayo 11]; 52(4): 272-280. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006&lng=es.
11. Niño Sebastián Fernando, Maldonado Natalia, Biojo Julio, Ospina Rosa María, Velásquez Pamela, Aguirre Hernán et al. Desarrollo y validación de un modelo diagnóstico de resistencia antimicrobiana por β -lactamasas de espectro extendido en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. ¿Cómo ajustar la predicción en prevalencias variables del desenlace? La utilidad de la contracción de predictores con regresión LASSO. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2020 dic [citado 2021 mayo 11]; 37(6): 683-689. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000600683&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000600683>
12. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2010. Acceso 06 de mayo de 2021. Disponible en: https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/.
13. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. [Online]. Acceso 09 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
14. P.Pérez Guerrero, F.Galán Sánchez, D.Gutiérrez Saborido, I.Guerrero Lozano. Infecciones por enterobacterias Enterobacteriaceae infections. Medicine -Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. [Internet]. 2014. [Citado 2 de abril 2021]; 11. doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70768-1
15. Pasteran F et al. Klebsiella pneumoniae carbapenemasa-2, Buenos Aires, Argentina. Emerging Infectious Diseases. Vol 14, N° 7, July 2008.
16. Quintanilla Marcela. Control de brotes por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2017 Ago [citado 2021

- mayo 11]; 34(4): 421-421. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000400421&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182017000400421>.
17. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Puente L, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles [Internet]. Revista Española de Quimioterapia. 2018 [citado 5 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194862/>
 18. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas [Internet]. Revista Española de Quimioterapia. 2015 [citado 8 mayo 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Francisco-Candel/publication/283226595_Update_in_Infectious_Diseases_2015/links/5753428808ae6807fafeb15a/Update-in-Infectious-Diseases-2015.pdf#page=16
 19. Sevizo Galego de Saúde. Enterobacterias productoras de carbapenemasas. [Online]. Acceso 05 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Enterobacterias-1productoras-de-carbapenemasas?idioma=es#:~:text=Las%20enterobacterias%20productoras%20de%20carbapenemasas,de%20antibi%C3%B3ticos%20betalact%C3%A1micos%20de%20C3%BA1tima>.
 20. van Duin, D. (2017). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae#: What we know and what we need to know. *Virulence*, 8(4), 379–382. doi.org/10.1080/21505594.2017.1306621
 21. Vera-Leiva Alejandra, Barría-Loaiza Carla, Carrasco-Anabalón Sergio, Lima Celia, Aguayo-Reyes Alejandro, Domínguez Mariana et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2017 oct [citado 2021 mayo 11]; 34(5): 476-484. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000500476&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000500476>.
 22. Walsh T R. Emerging carbapenemases: A global perspective. *Int J Antimicrob Agents*



2010; 36 (3): S8-14. doi: 10.1016/S0924-8579(10)70004-2.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).