



TRABAJO FIN DE GRADO

Importancia sanitaria de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas a nivel hospitalario

Alumna

Isabel Ruiz Antón

Tutora

Ángeles Arias Rodríguez

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	3-4
Introducción.....	5-10
Justificación y objetivos.....	11
Material y métodos.....	12
Resultados y discusión.....	13-23
• Resistencia a carbapanémicos	13-17
• Epidemiología	17-22
• Prevención	22-23
Conclusiones	24
Bibliografía	25-31

1. RESUMEN

Introducción: *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria de gran importancia en los hospitales de nuestro país, debido a que en muchas ocasiones es portadora de genes de multirresistencia. Es capaz de producir diferentes carbapenemasas, lo que le confiere resistencia a diferentes tipos de antibióticos, incluidos los carbapenémicos, lo que supone una gran preocupación sobre todo en el ambiente hospitalario, ya que estos antimicrobianos son empleados como alternativa de tratamiento en pacientes críticos.

Objetivos: El objetivo principal de esta revisión ha sido profundizar en la importancia de esta bacteria multirresistente a nivel hospitalario.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de los estudios publicados sobre *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas a nivel hospitalario, dividiendo la búsqueda en tres bloques principales: resistencia, epidemiología y medidas de prevención y control.

Resultados: Se trata de una bacteria que coloniza e infecta a pacientes hospitalizados, inmunodeprimidos o con una patología de base, causando infecciones en el torrente sanguíneo, neumonía o meningitis entre otras.

Los estudios muestran un aumento de la prevalencia de este patógeno, destacando en nuestro país la presencia de cepas productoras de carbapenemasas OXA-48 y VIM, donde hay una diseminación interregional, con aumento de los casos extrahospitalarios.

Para su prevención y control, es importante destacar las medidas básicas de higiene y saneamiento, especialmente la higiene de manos y la educación del personal sanitario, junto con las precauciones de contacto, los cultivos de vigilancia activa y la administración antimicrobiana adecuada.

Conclusiones: La presencia de este patógeno multirresistente ha ido aumentando, y con ello sus graves consecuencias, ya que tiene una alta tasa de mortalidad. Las medidas de prevención, como la necesidad de estudio e investigación, son esenciales para evitar la aparición de brotes nosocomiales.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, hospital, carbapenemasas, prevención, control, epidemiología, multirresistencia.

ABSTRACT

Introduction: *Klebsiella pneumoniae* is a bacterium that in many cases is the carrier of a multidrug resistance gene, so it is of great importance in the hospitals of our country. It can produce different carbapenemas which provides the bacteria resistance to different types of antibiotics. Due to this resistance it has become a major concern in the hospitals, since these antimicrobials are used as alternative treatment in critical patients.

Objectives: The main objective of this review was to delve into the importance of this multidrug resistant bacteria in the hospital field. **Materials and methods:** A research has been carried out following numerous articles published about *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemas in hospitals, dividing the research in 3 main blocks: Resistance, epidemiology and prevention and control measures.

Results: It is a bacterium that colonizes and infects hospitals and patients immunocompromised or with an underlying pathology, causing infections in the bloodstream, pneumonia or meningitis among others. Studies show an increase of prevalence of this pathogen. Highlighting the presence of OXA 48 and VIM where there is an interregional spread, with an increase in the outpatient hospital cases. The preventive measures are important to prevent or control the outbreaks that could be originated in hospitals.

Conclusions: The presence of this multidrug resistant pathogen has been increasing and with it, its serious consequences since it has a high rate of mortality. This is why it is important to know the prevention measures as well as the need of further studies and research, to avoid the appearance of nosocomial outbreaks.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, hospital, carbapenemas, prevention, control, epidemiology, resistance.

2. INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae se encuentra de forma ubicua en la naturaleza.

El género *Klebsiella* está constituido por bacterias Gram negativas, inmóviles que fermentan lactosa y generalmente son positivas en la prueba de Voges-Proskauer. (Mandell, 2016).

Como se observa en la Figura 1, esta bacteria crece en agar MacConkey (colonias rosadas, grandes, mucoides y brillantes).

Figura 1.

Crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en agar MacConkey



Fuente: Laboratorio de Medicina Preventiva.

Universidad de La Laguna

Es uno de los patógenos oportunistas más relevantes, ya que causa diversas infecciones humanas en el torrente sanguíneo (BSI), en el tracto urinario (UTI), infección en el sitio quirúrgico y neumonía, entre otras (Daikos, 2012; Broberg, 2014; Herruzo, 2016).

La mayoría de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, se adquieren en el hospital. Debido a que se trata de patógenos oportunistas, *Klebsiella spp.* afecta principalmente a personas inmunocomprometidas que se encuentran hospitalizadas y que

padecen enfermedades subyacentes graves como diabetes mellitus u obstrucción pulmonar crónica (Mandell, 2016).

Las infecciones nosocomiales de *Klebsiella spp.* son causadas principalmente por *Klebsiella pneumoniae*, la especie clínicamente más importante del género y en un grado mucho menor por *Klebsiella oxytoca*, ya que se ha aislado de muestras clínicas humanas. Las infecciones nosocomiales son definidas por la OMS como “cualquier enfermedad microbiológica o clínicamente reconocible, que afecta al paciente como consecuencia de su ingreso en el hospital o al personal sanitario como consecuencia de su trabajo”. Por tanto, deben cumplir el hecho de que se adquieran durante la hospitalización, sin estar presente en el paciente en el momento de la admisión en el centro (Herruzo et al., 2016).

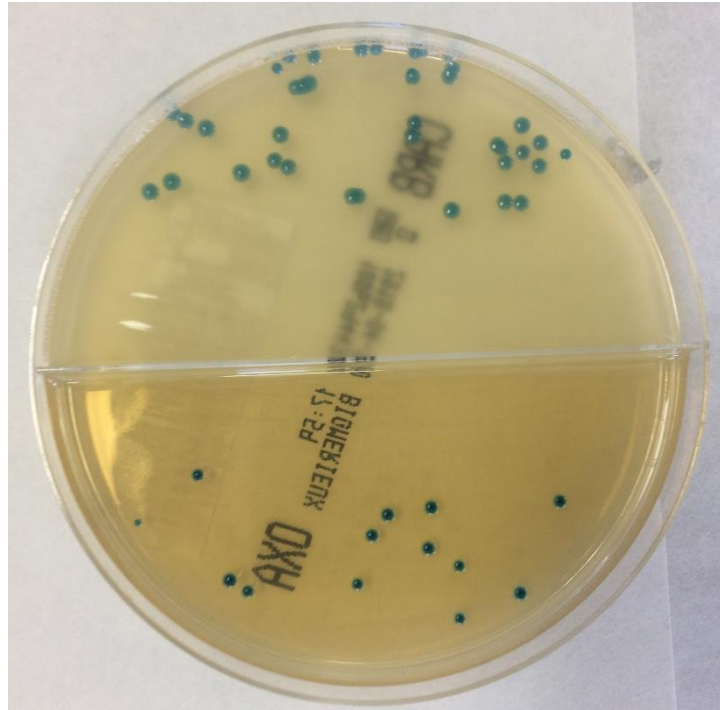
Las tasas de infección son bastante variables, y cambian de manera significativa en el entorno hospitalario, donde se ve aumentada por la duración de la estancia del paciente. Las altas tasas de colonización de *Klebsiella pneumoniae* parece estar asociada con el consumo de antibioticos, es decir, una terapia antibiótica previa puede suponer la adquisición de *Klebsiella* por parte del paciente y además que estas cepas adquieran genes que le confieren multirresistencia (Bianco et al, 2018).

Las especies de *Klebsiella* son habitualmente resistentes a muchos antimicrobianos. En 1990 en EE. UU., fue identificada por primera vez una cepa productora de carbapenemasa, denominada *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) o enterobacterias resistentes a carbapenem (ERC o CRE, en inglés) (Mandell, 2016).

En el laboratorio, *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes se cultivan en medios selectivos (chromID® CARBA SMART). Se trata de una biplaca que contiene medios cromogénicos selectivos para el cribado, detectando por un lado OXA-48 y por otro, otras Enterobacterias productoras de carbapenemasas (Figura 2).

Figura 2.

**K. pneumoniae resistente a carbapenemes en medio de cultivo
chromID® CARBA SMART**



Fuente: Laboratorio de Medicina Preventiva

Universidad de La Laguna

La importancia clínica de las cepas productoras de carbapenemasas radica que estas cepas no pueden combatirse con el carbapenem (Nordmann , 2012). Esta resistencia puede desarrollarse en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, especialmente productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que se encuentran diseminadas a nivel mundial y han causado numerosos brotes de infección (Navarro et al, 2011).

Los antibióticos carbapenémicos son el tratamiento de primera línea para tratamiento de infecciones causadas por Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Pitout, 2008). El grupo de los antibióticos carbapenémicos es el que incluye a los antibióticos de mayor espectro de los disponibles en la actualidad. El primer fármaco autorizado para uso humano en España (1987) fue imipinem. Posteriormente, se incorporaron meropenem (1995), ertapenem (2002) y

doripenem (2009). Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, por tanto, ejercen una acción bactericida.

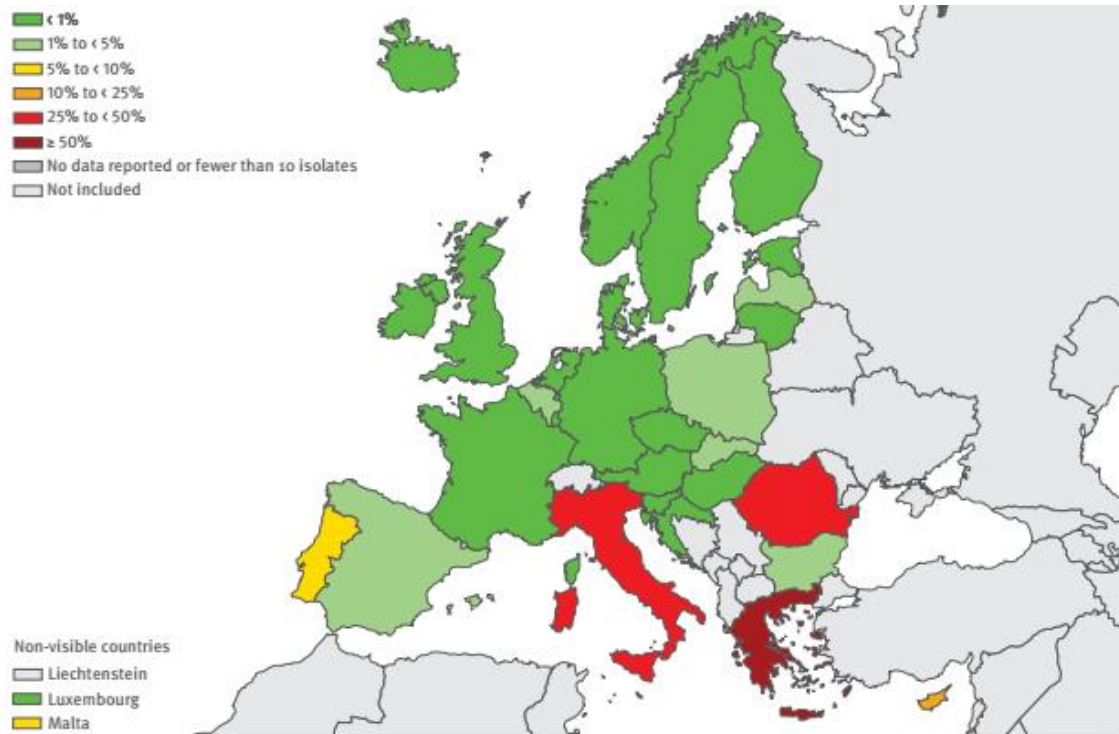
Si las cepas de *K. pneumoniae* son productoras de enzimas carbapenemasas, éstas le confieren resistencia a los antibióticos carbapenémicos, lo que indicará que son resistentes a la mayoría de los fármacos antibacterianos betalactámicos disponibles. Estos rasgos de resistencia, que no son intrínsecos de estas bacterias, se adquieren frecuentemente a través de plásmidos (Pérez et al, 2014; Courvalin et al, 2010).

Esta bacteria está incluida como en uno de los patógenos multirresistentes (MDR) dentro del acrónimo “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*), que son las bacterias que causan una mayor preocupación en clínica a nivel mundial (Howard et al., 2012).

En la Figura 3 se aprecia que en España hay una prevalencia de un 1%-5%, según los datos del European Center of Diseases and Control (ECDC) del año 2016.

Figura 3.

Porcentajes de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapanémicos en los países de la Unión Europea



Fuente: ECDC, 2016

Se estima que *Klebsiella* spp. causa el 8% de todas las infecciones bacterianas nosocomiales en EEUU y Europa. En España, según el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2017, es el cuarto agente etiológico implicado en infecciones nosocomiales (7,96%) e infecciones comunitarias (5,14%). (Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene, 2017).

La situación de resistencia para *K. pneumoniae* sigue siendo un problema, especialmente en países del sur y este de Europa. Las alternativas de tratamiento restantes para estas infecciones son muy limitadas, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ve una necesidad crítica de investigación, nuevos antibióticos y el desarrollo de nuevos antibióticos que se dirijan a la cefalosporina de tercera generación y la resistencia al carbapenem en *Enterobacteriaceae*, incluida *E. coli* y *K. pneumoniae*.

El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con un gran número de dispositivos médicos, como ventiladores y catéteres intravenosos y que padecen distintas patologías de base y que en la mayoría de los casos se encuentran en situaciones de inmunosupresión. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias enterobacterias como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, y *Proteus* (OMS, 2017).

Figura 4.

Lista de patógenos prioritarios de la OMS para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

Prioridad 1: CRÍTICA

<i>Acinetobacter baumannii</i>
• Resistente a carbapenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
• Resistente a carbapenem
<i>Enterobacteriaceae</i>
• Resistente a carbapenem y cefalosporinas de tercera generación

**Enterobacteriaceae* incluye: *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.

Fuente: OMS, 2017

3. JUSTIFICACIÓN

La supervivencia de esta especie en el entorno ecológico de los hospitales y su gran capacidad para adquirir factores de multirresistencia, destacando en los últimos años la resistencia a los antibióticos carbapenémicos, justifica el estudio de estas bacterias como problema emergente de salud pública.

4. OBJETIVOS

- **General:**

Estudiar la importancia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los antibióticos carbapenémicos a nivel hospitalario.

- **Específicos:**

1. Profundizar los mecanismos de resistencia a los antibióticos carbapenémicos.
2. Conocer la epidemiología de esta bacteria a nivel hospitalario, incluyendo el reservorio y fuente de infección.
3. Estudiar el mecanismo de transmisión y los pacientes susceptibles.
4. Conocer las principales medidas preventivas para su vigilancia y control en el ámbito hospitalario.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos a nivel hospitalario. La base de datos consultada fue Medline a través del Pubmed.

Los criterios de inclusión fueron: Artículos en la base de datos indicada, publicados en los últimos diez años (2008-18), en español y en inglés, y que pudiésemos disponer de artículo completo. Incluimos artículos de revisión y originales.

Los criterios de exclusión fueron: No poder disponer del artículo completo, artículos que no consideramos de interés porque no guardaban relación con el tema, o bien aquellos que consideramos repetidos.

Se utilizaron los términos del Medical Subject Headings (MeSH), empleando diferentes filtros de búsqueda:

1) MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS CARBAPENÉMICOS: 28 ARTÍCULOS.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenems-resistant, hospital, Beta-Lactamases.

2) EPIDEMIOLOGÍA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE: 10 ARTÍCULOS.

Para este apartado también se consultó la página web del CDC: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, Epidemiology, Cross-Infection, Infection factor risk, *Klebsiella* infections

3) PREVENCIÓN DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE: 6 ARTÍCULOS.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, Prevention and control, Cross Infection
Para este apartado también se consultó el libro: Mandell D y B. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 8th ed. Elsevier Saunders; 2016.

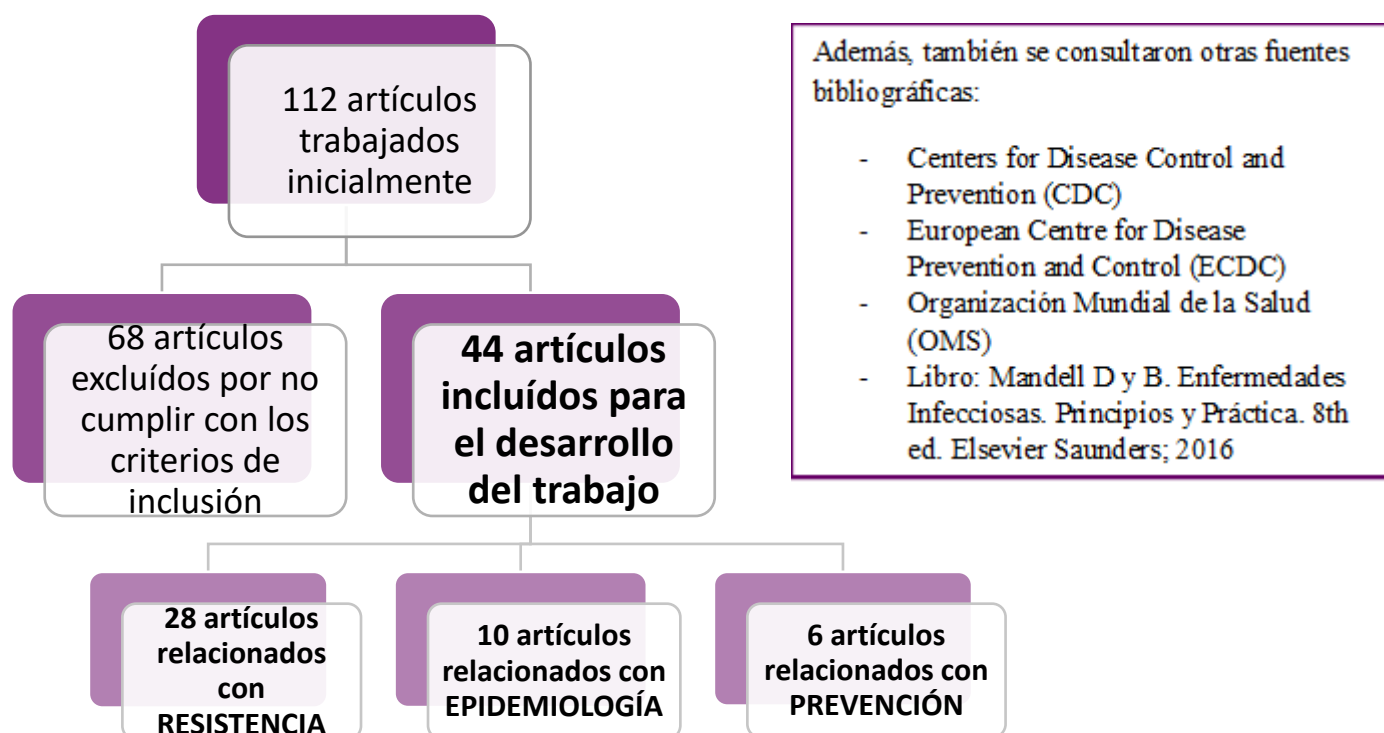
Además de la página de la European Centre for Disease Prevention and Control: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se observan en la siguiente Figura 5, en la que se muestra como finalmente incluimos 44 artículos de un total de 115 revisados.

Figura 5.

Resultados de la búsqueda de información



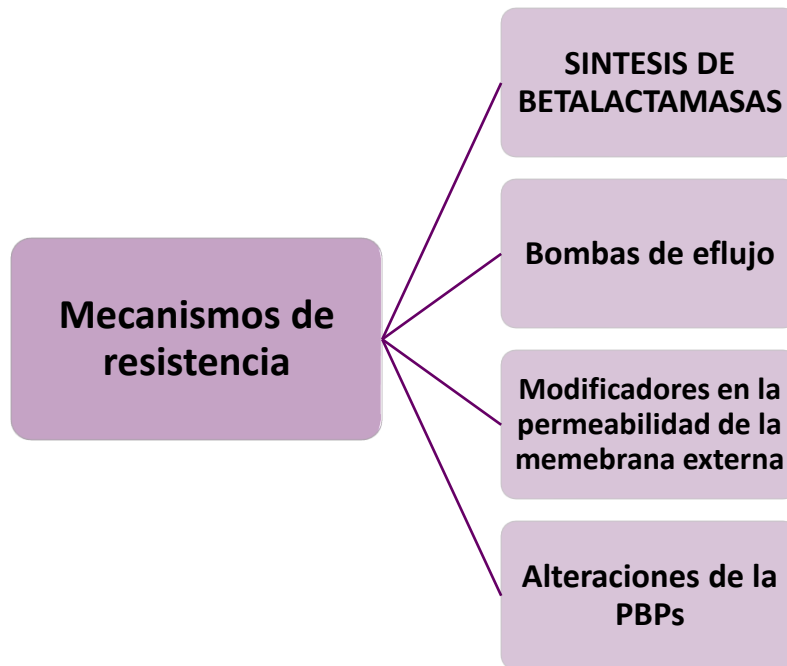
6.1 Resistencia a carbapenémicos

Hay varios factores que se cree que contribuyen a la propagación de la resistencia a antibióticos, como el uso inadecuado de ellos, especialmente en ganadería y la falta de nuevos antimicrobianos en terapéutica (CDC, 2014).

La resistencia a los antibióticos se produce por 4 mecanismos diferentes, que en ocasiones pueden ir asociados. Estos mecanismos son los que observamos en la Figura 6 (Courvalin, 2010).

Figura 6.

Mecanismos de resistencia a antibióticos



Fuente: Courvalin et al, 2010

La hidrólisis de antibióticos betalactámicos por beta lactamasas es el mecanismo de resistencia más común que presentan las bacterias Gram negativas clínicamente importantes. Los tratamientos de primera línea para tratar este tipo de infecciones son penicilinas, cefalosporinas y carbapanemicos, por tanto, la presencia de estas enzimas juega un papel crítico en la selección de la terapia (Bush et al, 2010).

En el caso de las Enterobacterias, la producción de beta lactamasas es el mecanismo más importante de resistencia a antibióticos. Esta enzima lo que hace es hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico, y por consiguiente elimina su actividad antimicrobiana. Hay diferentes tipos de beta lactamasas (Pérez-Guerreroa, et al. 2014):

- **Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE)**

Capacidad para hidrolizar y causar resistencia a penicilinas oximio-cefalosporinas, pero no a cefamicinas ni a carbapenémicos, siendo inhibidas por el ácido clavulánico (CDC, 2014).

Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan co-resistencia a otros antimicrobianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas.

- **Beta lactamasas de tipo AmpC**

Hidrolizan cefalosporinas de primera y segunda generación, incluidas las cefamicinas, y en menor medida, las de tercera generación. Son muy poco eficaces hidrolizando cefalosporinas de cuarta generación y los carbapenémicos. La localización de los genes que codifican estas enzimas puede ser cromosómica (cAmpC) o plasmídica (pAmpC).

- **Beta lactamasas resistentes a los inhibidores**

Presentan actividad frente a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y son sensibles a los inhibidores de betalactamasa.

- **Carbapenemasas (Figura 7)**

Según la clasificación de Ambler, que divide las betalactamasas en función de su estructura molecular y secuencia de aminoácidos, podemos distinguir cuatro grupos, nombrados de A hasta D. Aquellas enzimas incluidas en los grupos A, C y D tienen un resto de serina en el centro activo y son inhibidas por inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico (Navarro, 2011).

Figura 7.

Tipos de enzimas betalactamasas: carbapenemasas

Grupo Ambler	Nombre común	Resistencia	Ejemplos
A	Serina Carbapenemasas	Carbapanémico penicilinas, cefalosporinas, aztreonam	*KPC
B	Metalo Carbapenemasas	Todos los beta-lactámicos, excepto aztreonam	**NDM, VIM, IMP
C	Oxacilinasas	Carbapanémico s penicilinas	OXA

* *Klebsiella* productora de carbapenemasas

** NDM (New Delhi Metallo-beta-lactamase); VIM (Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase); IMP (IMiPenem hydrolyzing β -lactamase)

Fuente: CDC, 2014

Debido al uso de carbapenémicos para tratar infecciones producidas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ha surgido resistencia a carbapenem y *K. pneumoniae* es la especie, dentro de la familia *Enterobacteriaceae*, con un mayor número de resistencias a los antibióticos carbapenémicos. En 2013, el Center Diseases Control (CDC) declaró a las bacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE) como amenaza urgente para la salud pública en EEUU, encontrando que el 80% de las resistencias se debía a *K. pneumoniae* (CDC, 2014).

En la Tabla 1 se muestran las características de las carbapenemasas pertenecientes a los grupos A, B y D.

Tabla 1.

Clases de carbapenemasas

<p>Carbapenemasas Clase</p> <p>A</p>	<p>Carbapenemasas Clase</p> <p>B</p>	<p>Carbapenemasas Clase</p> <p>D</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenemasas mediadas por plásmidos (KPC). Betalactamasas producidas por <i>K. pneumoniae</i> (Alto nivel de resistencia a penicilinas y cefalosporinas) • Genes codificantes se encuentran insertados en transposones y están localizados en plásmidos transferibles. Alta diseminación y multiresistencia. • Otras: SME (<i>Serratia marcescens</i> Enzyme), IMI (IMipenem hidrolizing β-lactamase) y GES (Guiana Extended Spectrum β-lactamase) • (Samuelsen et al., 2009; Breurec et al., 2013). 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la acción de los inhibidores de beta-lactamasas como el ácido clavulánico o su inactividad sobre monobactams como el aztreonam. • Tres tipos de MBL: <ul style="list-style-type: none"> • NDM (New Delhi Metallo-beta-lactamase) --> codificada por un plásmido • VIM (Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase) --> se transportan en integrones que pueden integrar en cromosomas o plásmidos, detectadas en EEUU en 2010 (<i>Centros para la Prevención y las Enfermedades, 2010</i>). • IMP (IMiPenem hidrolizing β-lactamase) --> endémicas de Japón, pero se han detectado en todo el mundo. (<i>Limbago et al., 2011</i>). • Se asocian frecuentemente con viajes y hospitalización en regiones endémicas (van der Bij y Pitout, 2012). 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de hidrolizar cloxacilina u oxacilina (Bush y Jacoby, 2010). • Plásmido codificado OXA-48 (blaOXA-48) se encuentra en <i>K. pneumoniae</i> y confiere un alto nivel de resistencia a imipenem (Pitart et al, 2011). • En 2009 se describe la primera epidemia en Barcelona (Pitart C 2011). Actualmente, este tipo de carbapenemasas, especialmente OXA-48 son las de mayor impacto en los hospitales españoles (Argente, 2018) • Habitual que junto a OXA-48, estas cepas contengan también BLEE, por lo que parecerán como resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. • Genes codificantes están vehiculizados en plásmidos altamente transferibles, responsables de su diseminación. • (Oteo et al 2013)

6.2 Epidemiología

6.2.1 Reservorio, fuente de infección y mecanismo de transmisión

El género *Klebsiella* es ubicuo en la naturaleza y además de colonizar las mucosas de ciertos mamíferos, puede encontrarse en el suelo, el agua o las plantas. En el ser humano puede colonizar la nasofaringe (1-6%) y, sobre todo, el aparato digestivo, mientras que solo se considera un colonizador transitorio de la piel (5-38%) (Mandell, 2016).

El principal reservorio es el aparato digestivo de los pacientes, además, este microorganismo puede contaminar superficies del medio hospitalario (fómites de la habitación del paciente, carpetas de historias clínicas, teléfonos...) y equipos o dispositivos médicos (superficies de bombas de perfusión, superficies de monitores,

respiradores...), facilitándose de esta manera la transmisión del microorganismo a otros pacientes y posibilitando la aparición de un brote.

Tabla 2.

Reservorios *Klebsiella pneumoniae*

Medio ambiente	<ul style="list-style-type: none">• Suelo• Plantas• Agua
Material sanitario	<ul style="list-style-type: none">• Fomites• Bombas de perfusión• Respiradores
Pacientes	<ul style="list-style-type: none">• Piel• Mucosas
Personal sanitario	<ul style="list-style-type: none">• Manos

El principal mecanismo de transmisión desde la fuente de infección hasta el sujeto susceptible son las manos del personal sanitario, que se colonizan cuando entran en contacto con pacientes colonizados o con superficies contaminadas (CDC, 2015).

Se ha descrito otros mecanismos de transmisión, como objetos del entorno o los equipos o dispositivos médicos contaminados y no convenientemente desinfectados o esterilizados (Paño et al, 2014; Borer et al, 2012).

La información reciente del proyecto Encuesta Europea sobre Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EuSCAPE) indica que los ECP continúan propagándose en Europa, con una situación especialmente problemática para *K. pneumoniae* (Albiger et al, 2015).

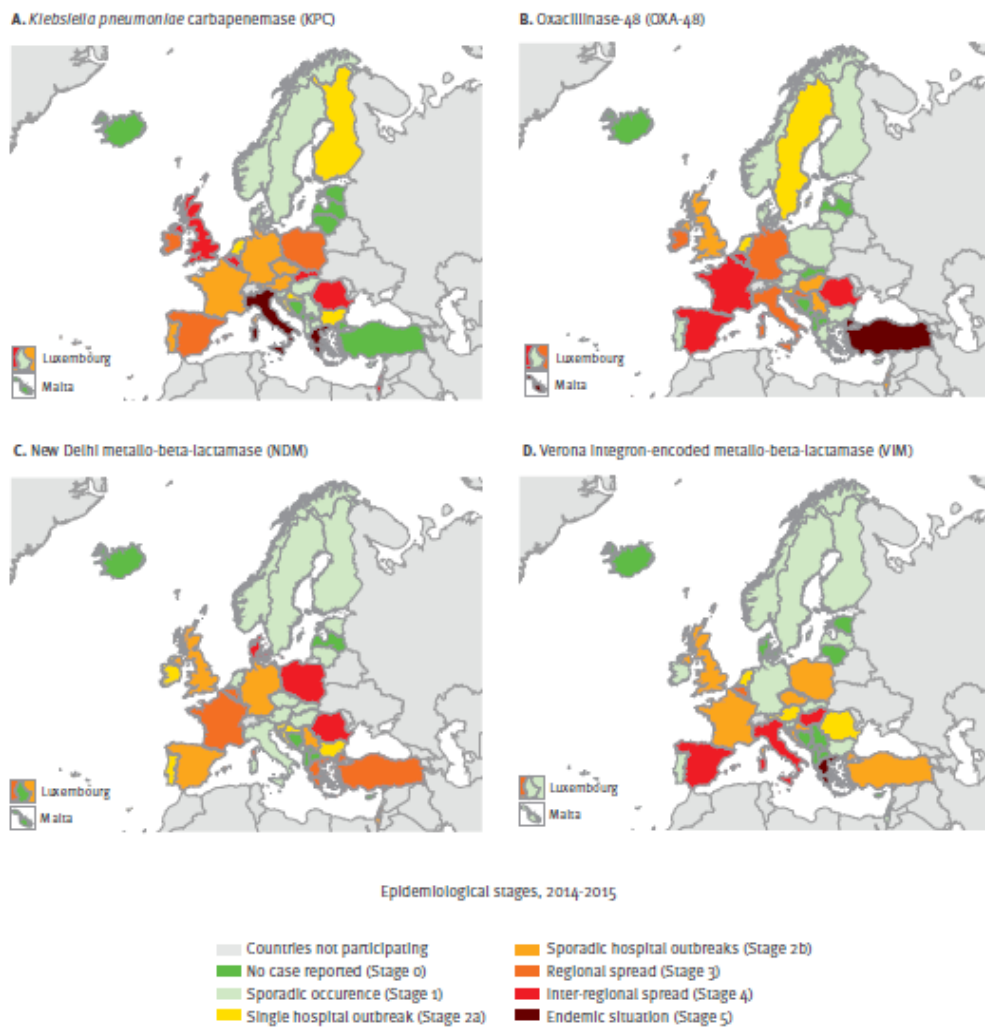
La difusión de CPE ha afectado actualmente a 34/50 provincias españolas. Las carbapenemasas más prevalentes en nuestro país son OXA-48 y VIM, mientras que KPC y NDM se mantienen en niveles más bajos, pero en aumento respecto años anteriores. La situación de España de forma global es de “diseminación interregional”, debido a la gran

expansión de OXA-48, detectándose cepas en pacientes extrahospitalarios (Oteo et al, 2013; Oteo et al, 2014; Seara et al, 2015).

En la siguiente figura observamos la aparición de brotes de KPC y NDM, mientras que de OXA-48 y VIM hay una difusión interregional.

Figura 8.

Distribución geográfica de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas por mecanismo de resistencia



Fuente: CDC, 2015

En la Tabla 3 se muestra un aumento de la diseminación de las siguientes carbapenemasas en los últimos años.

Tabla 3.

Diseminación de EPC según tipo de carbapenemasa

España	KPC		OXA-48		VIM	
	2013	2014-15	2013	2014-15	2013	2014-15

	Brotos hospitalarios esporádicos
	Diseminación regional
	Diseminación inter-regional

Fuente: Albiger et al 2015

6.2.2 Factores de riesgo

Las Enterobacterias pueden ser causa tanto de infecciones de tipo comunitario como hospitalarias. Esto se debe en gran parte a la rapidez con las que algunas colonizan el ambiente externo y por ello a las personas.

Entre los factores de riesgo de los pacientes para adquirir esta bacteria multirresistente se encuentra la edad, las comorbilidades y la virulencia del patógeno (Abdel-Hady et al, 2008; Behar et al, 2008; Demir et al, 2008; Bianco et al. 2018).

Los pacientes especialmente susceptibles son los hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, los neonatos, los inmunocomprometidos y los que tienen enfermedades debilitantes de base, como diabetes mellitus o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Borer et al. 2012).

Causan una amplia gama de infecciones, como neumonía, infección del trato urinario, bacteriemia y meningitis (Magill et al., 2014; Paczosa & Mecsas, 2016).

Los seres humanos podemos ser portadores de *K. pneumoniae* durante muchos años, con el riesgo de adquirir infecciones por ella y de diseminarla no solo en ambientes hospitalarios sino también en la comunidad, situación que se puede agravar dependiendo de su creciente resistencia a muchos antimicrobianos (Schwaber et al 2008; Borer et al. 2012).

A nivel hospitalario, se ha observado que los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas tienen más riesgo de sufrir infecciones por Enterobacterias. *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* son responsables de un número importante de estas infecciones (Borer et al. 2012).

Figura 9.

Factores de riesgo o colonización por *Klebsiella pneumoniae*

Adquisición comunitaria	Adquisición hospitalaria
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con antibióticos previo (fluorquinolonas y cefalosporinas) • Hemodialisis • Uso de glucocorticoides • Enfermedad de base: diabetes mellitus, cirrosis, tumores sólidos • Obstrucción de vía urinaria. Catéteres urinarios 	<ul style="list-style-type: none"> • Administración previa de antibióticos • Estancia hospitalaria prolongada • Estancia prolongada en UCI • Ventilación mecánica • Cirugía abdominal urgente • Bajo peso al nacer • Gravedad de la enfermedad de base

Fuente: Abdel-Hady et al. 2008

Los pacientes que sufren infecciones por estas cepas de *Klebsiella pneumoniae* tienen una elevada tasa de mortalidad, del 18 al 60% según diversos estudios (Tabla 4).

Tabla 4.

Tabla mortalidad *Klebsiella pneumoniae*

Autor, año	Región, año de estudio	*CRKP mortalidad (%)	Tipo de Carbapenemasa
Cubero, 2015	España, 2010-2012	8/20 (40%)	NA

Katsiari, 2015	Grecia, 2010- 2012	14/32 (43,8%)	KPC (11/28); VIM (3/5)
Freire, 2015	Brasil, 2009-2013	13/31 (41,9%)	KPC
Sanchez-Romero, 2012	España, 2009	13/28 (46,4%)	VIM
Mouloudi, 2010	Grecia, 2007- 2008	25/37 (67,6%)	KPC (15/19); VIM (10/18)
Balandin Moreno, 2010	España, 2009- 2010	2/8 (25%)	VIM
Lübbert, 2014	Alemania, 2010- 2011	7/8 (87,5%)	KPC

*CRKP: *Klebsiella pneumonia* resistente a carbapenemasas

6.3 Prevención y control

El aumento de las infecciones de Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) y su amplia diseminación hace que sea un importante problema de salud pública (Birgand, 2016). Por ello, es importante seguir una serie de recomendaciones para su prevención y control, y especialmente a nivel hospitalario para controlar brotes epidémicos.

- **Higiene de manos**

Es la parte principal de la prevención de transmisión de organismos multirresistentes a múltiples fármacos (MDRO). Importante que el personal este familiarizado con una buena técnica de higiene de manos. Esto es fundamental para una buena prevención de infecciones. (CDC, 2015).

- **Precaución de contacto**

Aislamiento de pacientes en caso de estar colonizados o infectados. El personal sanitario debe lavarse las manos antes de ponerse la bata y los guantes, vestirse con bata y guantes antes de entrar a la habitación del paciente afectado, quitarse la bata y los guantes y realizar el lavado de manos antes de salir de la habitación (Gupta et al, 2011; CDC, 2015).

- **Educación del personal**

Importante para mejorar el cumplimiento de los protocolos existentes. Dentro de la formación resultan esenciales las precauciones de contacto y la higiene de manos. (Glasner et al, 2013; CDC, 2015).

- **Uso de los dispositivos**

Por ejemplo, uso de catéteres venosos, urinarios... pone en riesgo a los pacientes ya que puede haber infecciones asociadas. Por ello, minimizar el uso de ellos, puede disminuir la incidencia de estas infecciones. (Gupta et al, 2011; CDC, 2015).

- **Notificación de los laboratorios**

Los laboratorios deben contar con protocolos que faciliten las notificaciones (4-6 horas) cuando se identifiquen CRE a partir de muestras clínicas cuando exista sospecha clínica o bien de los cultivos realizados para vigilancia activa, para garantizar la implementación de las medidas de control. (ECDC, 2013; CDC, 2015).

- **Administración de antimicrobianos**

Se ha demostrado que la administración de antimicrobianos suponen un riesgo de colonización y/o infección por estas cepas (Cantón et al 2012; CDC, 2015).

- **Limpieza y desinfección del medio ambiente**

Para disminuir el riesgo de transmisión, se debe realizar una limpieza diaria que incluya áreas cercanas al paciente (bandeja, rieles de la cama, etc) para disminuir la carga de microorganismos. Además, se han encontrado en los sumideros de los lavabos de las habitaciones de los pacientes. (CDC, 2015).

Las instalaciones deben realizar evaluaciones continuas para cuantificar la incidencia de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) a partir de muestras clínicas, además de revisar los resultados archivados por el laboratorio para determinar número y/o proporción de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos durante un periodo de tiempo (6 a 12 meses) (CDC, 2015).

Las opciones terapéuticas frente a las infecciones producidas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas son muy limitadas y nos siempre óptimas. Por tanto, el abordaje terapéutico es complejo y todavía hay pocas evidencias científicas de su eficacia. Sin embargo, parece que la terapia combinada, con 2 o ms antibióticos hay demostrado su actividad in vitro (amikacina, colistina, fosfomicina, entre otros), tienen un menor riesgo de fracaso terapéutico que la monoterapia. (Lee et al 2012; Tzouveleki et al 2012).

7. CONCLUSIONES

1. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los antibióticos carbapenémicos es un frecuente patógeno que causa infecciones relacionadas con la atención sanitaria, pudiendo aparecer en el hospital en forma de casos aislados o brotes epidémicos debido a su gran adaptación al medio.
2. No es una bacteria intrínsecamente resistente a los antibióticos, pero tiene una gran capacidad de captar plásmidos exógenos con genes codificantes de diferentes mecanismos de resistencia. En nuestro país destacan las cepas capaces de producir oxacilinasas, especialmente, OXA-48.
3. Su principal reservorio es el aparato digestivo de los pacientes. Presenta una elevada supervivencia en diferentes superficies y condiciones ambientales, por lo que contamina superficies y dispositivos sanitarios con facilidad, facilitándose de esta manera la transmisión del microorganismo a otros pacientes.
4. Se transmite principalmente a través de las manos del personal sanitario, que se contaminan cuando entran en contacto con pacientes colonizados o con superficies contaminadas. Por ello, su transmisión se asocia a malas prácticas en los procedimientos de higiene de manos o de saneamiento de dispositivos sanitarios.
5. Entre las infecciones que produce destacan, la neumonía, infecciones del trato urinario, bacteriemia y meningitis. Los pacientes especialmente susceptibles son los hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, los neonatos, los inmunocomprometidos y los que tienen enfermedades debilitantes de base, que están sometidos a procedimientos invasivos y tratamientos con inmunosupresores y antibióticos.
6. Las infecciones por esta bacteria aumentan la estancia media hospitalaria, la gravedad, y la mortalidad de los pacientes.
7. Con respecto a las medidas de prevención, destacan las medidas básicas de higiene y saneamiento, especialmente la higiene de manos y la educación del personal sanitario, junto con las precauciones de contacto, los cultivos de vigilancia activa y la administración antimicrobiana adecuada.
8. Es necesario invertir en investigación de nuevas alternativas de tratamiento, además de concienciar a la población sobre el uso de antibióticos adecuado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2008;28(10):685-90. doi: 10.1038/jp.2008.73
2. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:439–48
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, and the European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. EUROROUNDUPS. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Europe:assessment by national experts from 38 countries. *Euro Surveill*. 2015;20(45). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
4. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Europe:assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(45). doi: 10.2807/1560-7917.
5. Argente M, Miró E, Martí C, Vilamala A, Alonso-Tarrés C, Ballester F, Calderón A, Gallés C, Gasós A, Mirelis B, Morta M, Olsina M, Sauca G, Sierra M, Rivera A, Navarro F. Molecular characterization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains after a carbapenem resistance increase in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;6. pii: S0213-005X(18)30052-1. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.003.
6. Moreno B, Fernandez B, Vazquez Grande G, Ortega MA, Alcantara Carmona S, Alvarez Martinez L. Infections with metallo-beta-lactamase (MBL)-producing *Klebsiella pneumoniae*: clinical features of a nosocomial outbreak in a Spanish intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2010; 36(Suppl 2):S256.
7. Behar PR, Teixeira PJ, Fachel JM, Kalil AC. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. A prospective controlled study. *J Hosp Infect*. 2008; 68(2):123-9
8. Bianco A, Capano MS, Mascaro V, Pileggi C, Pavia M. Prospective surveillance of healthcare-associated infections and patterns of antimicrobial resistance of

- pathogens in an Italian intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Apr 3;7:48. doi: 10.1186/s13756-018-0337-x.
9. Birgand G, Moore LSP, Bourigault C, Vella V, Holmes AH, Lucet J. Measures to eradicate multidrug-resistant organism outbreaks: How much does it cost? *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:162.e1-9
 10. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K.pneumoniae*. *Am J Infect Control*. 2012;40:421–5.
 11. Brandi M, Limbago, J, Kamile Rasheed, Karen F. Anderson, Wenming Zhu, Brandon Kitchel, et al. IMP-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(12): 4239–4245.
 12. Breurec S, Guessennd N, Timinouni M, Le TA, Cao V, Ngandjio A, Randrianirina F, Thiberge JM, Kinana A, Dufougeray A, Perrier-Gros-Claude JD, Boisier P, Garin B, Brisse S. *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns: multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):349-55. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03805.x
 13. Broberg CA, Palacios M, Miller VL. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep*. 2014 1;6:64. doi: 10.12703/P6-64
 14. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of b- lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
 15. Candan ED, Aksöz N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(4):867-74. doi: 10.18388/abp.2015_1148.
 16. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *ClinMicrobiol Infect*.2012;18(5):413-31.
 17. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Europe:assessment by national experts from 38 countries. *Euro Surveill*. 2015;20(45). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.

18. Center for Disease Control (2014). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
19. Centers for Disease and Prevention. Update: detection of a verona integron-encoded metallo-beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* — United States, 2010. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010 59:1212
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 Update – CRE Toolkit. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>. Acceso día 30 de abril de 2018.
21. Courvalin Patrice, Leclercq Roland LBR, editor. *Antibiogram*. ASM PRESS; 2010.
22. Cubero M, Cuervo G, Dominguez MA, Tubau F, Marti S, Sevillano E, Gallego L, Ayats J, Pena C, Pujol M, et al. Carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible isogenic isolates of *Klebsiella pneumoniae* ST101 causing infection in a tertiary hospital. *BMC Microbiol.* 2015;15:177.
23. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouvelekis LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1393-404. doi: 10.1586/eri.12.138.
24. Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: A nested case-control study. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(10):548-53. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01326.x.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. Obtenido de <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>. Acceso día 14 de marzo de 2018.
26. Freire MP, Abdala E, Moura ML, de Paula FJ, Spadao F, Caiaffa-Filho HH, David-Neto E, Nahas WC, Pierrotti LC. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection.* 2015;43(3):315–23.

27. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28).
28. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(1):60-7.
29. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*. An emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012 1;3(3):243-50. doi: 10.4161/viru.19700.
30. Katsiari M, Panagiota G, Likousi S, Roussou Z, Polemis M, Alkiviadis Vatopoulos C, Evangelia Platsouka D, Maguina A. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a Greek intensive care unit: molecular characterisation and treatment challenges. *J Glob Antimicrob Resist.* 2015;3(2):123–7.
31. Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland, KB, Pitout J D. Surveillance and Molecular Epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* Isolates That Produce Carbapenemases: First Report of OXA-48-Like Enzymes in North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(1): 130–136. doi: 10.1128/AAC.01686-12
32. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: A review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012 13;11:32
33. Liangfei Xu, Xiaoxi Sun and Xiaoling Ma. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2017) 16:18 DOI 10.1186/s12941-017-0191-3
34. Lübbert C, Rodloff AC, Laudi S, Simon P, Busch T, Mössner J, Bartels M, Kaisers UX. Sa1016 lessons learned from excess mortality due to kpc-producing *Klebsiella pneumoniae* in liver transplant recipients. *Gastroenterology.* 2014;46(5):S-938.
35. Mandell D y B. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica.* 8th ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2016. p. 1540-62.
36. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, Tsioka A, Roilides E, Sofianou D, Gritsi-Gerogianni N. Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae*

- carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1250–6.
37. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detection of resistance phenotypes in gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Aug-Sep;29(7):524-34. doi: 10.1016/j.eimc.2011.03.011.
38. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae here is the storm!. *Trends Mol Med.* 2012;18(5):263-72. doi: 10.1016/j.molmed.2012.03.003.
39. OMS. (27 de Febrero de 2017). Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>. Acceso día 6 de marzo de 2018.
40. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, Pérez-Vázquez M, Fernández-García MD, Delgado-Iribarren A, Sánchez-Romero I, García-Picazo L, Miguel MD, Solís S, Aznar E, Trujillo G, Mediavilla C, Fontanals D, Rojo S, Vindel A, Campos JJ Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):317-21. doi: 10.1093/jac/dks383.
41. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Suppl 4):17-23. DOI: 10.1016/S0213-005X (14)70170-3
42. Perez Guerrero F, Galan Sanchez D, Gutierrez Saborido , Guerrero Lozano. Infecciones por enterobacterias. *Medicine.* 2014;11(55):3276-82.
43. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016 15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
44. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:41-8. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70173-9.
45. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: The state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(2):159-77. doi: 10.1586/eri.12.162.

46. Pitart C, Solé M, Roca I. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain, *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, vol. 55 (pg. 4398-401)
47. Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4398-401. doi: 10.1128/AAC.00329-11.
48. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
49. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004;48(1): 15–22. doi: 10.1128/AAC.48.1.15-22.2004
50. Samuelsen Ø, Naseer U, Tofteland S, Skutlaberg DH, Onken A, et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Apr;63(4):654-8. doi: 10.1093/jac/dkp018.
51. Sanchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Munoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, Alvarez-Avello J, Balandin-Moreno B, Cuevas O, Fernandez-Romero S, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):420–7.
52. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A potential threat. *JAMA*. 2008 24;300(24):2911-3. doi: 10.1001/jama.2008.896.
53. Seara N, Oteo J, Carrillo R, Pérez-Blanco V, Mingorance J, Gómez-Gil R, et al. Interhospital spread of NDM-7-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to ST437 in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(2):169-73. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.001
54. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. (9 de noviembre de 2017). Obtenido de <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202017%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>. Acceso día 22 de marzo de 2018.
55. Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program, Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-

- Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6344-7. DOI: 10.1128/AAC.01513-13
56. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25:682–707.
57. van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(9):2090-100. doi: 10.1093/jac/dks214.
58. Wilke MS1, Lovering AL, Strynadka NC. Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol.* 2005;8(5):525-33.