

**Presencia de carbapenemasas en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* en Caleta Olivia, Santa Cruz, Argentina**

**Presence of carbapenemases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Caleta Olivia, Santa Cruz, Argentina**

Marcelo Ponce<sup>1</sup>, Aldo Calzolari<sup>2,3\*</sup>

Correo electrónico: [marceloponce1976@gmail.com](mailto:marceloponce1976@gmail.com) - Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-0515>  
 Correo electrónico: [aldo.calzolari@hospitalitaliano.org.ar](mailto:aldo.calzolari@hospitalitaliano.org.ar) - Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1823-4521>

<sup>1</sup>Laboratorio de Análisis Clínico, Clínica Cruz del Sur, Pje. Tamarisco 735, Caleta Olivia, Santa Cruz, Argentina.

<sup>2</sup>Área Doctorado en Ciencias de la Salud, Instituto Universitario Hospital Italiano, Potosí 4378, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Instituto de Educación Científica, Cura Álvarez 46, "6", (3100) Paraná, Entre Ríos, Argentina. Correo electrónico: [contacto@educacioncientifica.com](mailto:contacto@educacioncientifica.com). \*: autor correspondiente.

El trabajo fue financiado con fondos propios. No se declara conflicto de interés.

Recibido 30 julio 2022; recepción revisión 23 octubre 2022; aceptado 4 noviembre 2022.

**Resumen**

En este trabajo se estudió la presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en 208 pacientes internados en una clínica de la ciudad de Caleta Olivia, Santa Cruz, Argentina, durante los meses de marzo a agosto de 2019. Se utilizaron muestras de hisopados rectales que fueron sembradas en medio CHROMagar KPC. De la siembra se obtuvieron 26 aislamientos únicos de colonias azul metálico, confirmando la presencia de *K. pneumoniae* en el 100 % de los casos. Estos 26 aislamientos fueron positivos para la producción de carbapenemasas tipo KPC (12,5 % del total). El 77 % de los 26 pacientes colonizados evolucionaron hacia la infección y fallecieron durante la internación. No se encontró relación alguna entre la presencia de KPC y la procedencia, patología de ingreso a internación, edad o sexo de los pacientes analizados. Sí se encontró relación entre la presencia de KPC y factores de riesgo como hospitalización prolongada e internación en Unidad de Terapia Intensiva, así como conteo elevado de glóbulos blancos y hematocrito bajo. En forma marginal, otros dos factores asociados fueron el tratamiento con antibióticos y el sexo masculino. Este trabajo confirma la presencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC en muestras de hisopados rectales en esta región patagónica de Argentina.

**Palabras Clave:** bacterias multirresistentes; infección intrahospitalaria; resistencia a antibióticos; beta-lactamasas

**Abstract**

In this work, the presence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* was studied in 208 patients admitted to a clinic in the city of Caleta Olivia, Santa Cruz, Argentina, during the months of March to August 2019. Rectal swab samples that were seeded in CHROMagar KPC medium were used. From the sowing, 26 unique isolates of metallic blue colonies were obtained, confirming the presence of *K. pneumoniae* in 100% of the cases. These 26 isolates were positive for the production of KPC-type carbapenemases (12.5% of the total). 77% of the 26 colonized patients progressed to the infection and died during hospitalization. No relationship was found between the presence of KPC and the origin, pathology of admission to hospitalization, age or sex of the patients analyzed. A relationship was found between the presence of KPC and risk factors such as prolonged hospitalization and admission to the Intensive Care Unit, as well as high

white blood cell count and low hematocrit. On a marginal basis, two other associated factors were antibiotic treatment and male gender. This work confirms, the presence of KPC-type carbapenemase producing *K. pneumoniae* in rectal swab samples in this Patagonian region of Argentina.

**Keywords** multiresistant bacteria; nosocomial infection; antibiotic resistance; beta-lactamases

Las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (EPC) han tomado gran importancia en el mundo. Su rápida diseminación, su difícil control y la escasez de opciones terapéuticas para el manejo de las infecciones, son factores que han permitido que estos microorganismos sean los causantes de numerosas muertes a nivel hospitalario (Rocha Afonso & cols. 2022; Cejas & cols., 2022; Muñoz & cols., 2019).

Los genes que los codifican se encuentran en elementos genéticos como plásmidos y transposones, lo que da como resultado su rápida propagación y transferencia frecuente de resistencia múltiple a los antibióticos. Sin embargo, la implementación de programas de vigilancia epidemiológica puede impactar en la reducción de la incidencia (Rocha Afonso & cols. 2022; Lossa & cols., 2008). En buena medida, el éxito de los programas de vigilancia se apoya en la detección precoz de pacientes colonizados por bacterias multirresistentes, ya que las mismas constituyen un factor de riesgo considerable para la posterior adquisición de infecciones asociadas con el cuidado de la salud y constituye una de las principales vías de propagación de dichos microorganismos dentro de la institución.

Los sitios del cuerpo con mayor tasa de colonización se encuentran son el tracto respiratorio, debido al uso de dispositivos invasivos (ventilación mecánica) y el tracto gastrointestinal, que se considera el más relevante. El tracto gastrointestinal es, también, el principal reservorio de microorganismos multirresistentes (Santolin & cols., 2017).

Para controlar limitar la presencia de patógenos multirresistentes en el ámbito hospitalario, el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos ha propuesto sistemas de detección temprana de pacientes portadores de colonización gastrointestinal mediante vigilancia activa e implementación de medidas de control de infecciones (CDC, 2009). Asimismo, el Comité Asesor de Prácticas de Control de Infecciones en el Cuidado de la

Salud de Argentina (HICPAC) recomiendan una serie de estrategias para el control de EPC en pacientes internados en centro de salud para agudos. Éstas incluyen realizar cultivos de vigilancia en todos los pacientes ingresados al hospital procedentes de áreas con alta prevalencia de carbapenemasas (CDC, 2009).

Actualmente, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas de tipo KPC (*K. pneumoniae* productora de carbapenemasas) es la especie de EPC más frecuentemente encontrada (López y cols., 2011; Carmeli y cols., 2010). Las KPC son de la clase molecular A y las más prevalentes a nivel mundial. Estas enzimas hidrolizan los carbapenémicos y confieren un alto nivel de resistencia a todos los betalactámicos (Tuon & cols., 2012).

*Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia a la mayoría de los antibióticos disponibles y las infecciones que provoca se han asociado a tasas de morbilidad y mortalidad elevadas, en particular en pacientes con una hospitalización prolongada, que hayan recibido múltiples esquemas antibióticos de amplio espectro, enfermos críticos, y expuestos a dispositivos invasivos, por ejemplo ventiladores o catéteres venosos centrales (Kohler & cols., 2017).

Si bien se lo aísla como agente causal de infecciones del tracto urinario (ITU) y de neumonía, es fundamentalmente un patógeno oportunista y como tal una de las principales causas de infecciones nosocomiales. (Echeverri-Toro & Cataño-Correa, 2010). Se transmite por las gotitas de *pflüege* y las manos del personal.

*K. pneumoniae* se ha reportado en neumonías, bacteriemias, meningitis, ITU, enteritis graves, infecciones de tejidos blandos, uveítis anterior aguda, infecciones de las vías biliares, abscesos hepáticos, peritonitis e infecciones de heridas (Lopardo, Predari & Vay, 2016; Muñoz & cols., 2019). Este microorganismo muestra una alta capacidad de diseminación, lo que ha provocado innumerables brotes hospitalarios y el resultante aumento en la morbimortalidad.

Otra característica de esta especie es su capacidad de adquirir genes de resistencia, por lo que en la actualidad figuran entre las 10 principales bacterias patógenas que ocasionan infecciones hospitalarias (Lopardo, Predari & Vay, 2016).

Es una cepa pandémica, si bien fue descrita inicialmente en 1996 en Carolina del Norte, Estados Unidos y, desde entonces, se recupera en forma rutinaria en los hospitales de Nueva York y Nueva Jersey, diseminándose a varios países alrededor del mundo (Lomaestro & cols., 2006). También se la ha descrito en Brasil, China, Colombia, Noruega, Reino Unido, India, Suecia (CDC, 2009), Italia, y Finlandia (Pasteran & cols., 2016). En América de Sur, se reportó por primera vez en Colombia en 2006 (López & cols., 2011). En Argentina, la primera detección de KPC en Enterobacterias fue en el año 2006, donde se la detectó *K. pneumoniae* y en *Citrobacter freundii* del mismo paciente (Pasteran & cols., 2016). Se han reportado casos en distintas provincias (WHONET, 2019).

La carbapenemasa tipo KPC se la encuentra principalmente en *K. pneumoniae* (86 % de los casos) y su presencia se ha informado también en *E. coli*, *C. freundii*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae* (De Belder, 2019; WHONET, 2019).

Aquellos pacientes hospitalizados que se encuentran colonizados por enterobacterias KPC positivas y que no fueron detectados se han considerado

“reservorios de transmisión durante brotes nosocomiales” (De Sanctis & cols., 2018).

El estado de colonización representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones (Echeverri, Atehortúa & Robledo, 2009). Diversos estudios reportan una incidencia de infecciones por enterobacterias KPC del 10% en pacientes colonizados (Hoyos Mallecot, 2015).

Las medidas de intervención más importantes que han demostrado el control de brotes por este tipo de infecciones son: óptima adherencia en lavado de manos, medidas de aislamiento de los pacientes, control de uso de antimicrobianos en particular en UCI, y por último, la vigilancia con hisopados y cultivos rectales para identificar oportunamente a los pacientes colonizados y poder tomar las medidas de control de forma eficiente (Kohler & cols., 2017).

Si bien, la Red WHONET-ARGENTINA 2019 ha descrito en la provincia de Santa Cruz cepas de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenemes en muestras de sangre y orina; en nuestro medio, no se conoce la prevalencia de *K. pneumoniae* KPC en muestras de hisopados rectales, ni una eventual asociación entre los factores de riesgos y la colonización rectal por KPC en pacientes hospitalizados en una Clínica de Caleta Olivia, Santa Cruz (WHONET, 2019).

El objetivo de este trabajo fue analizar la colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC, en pacientes hospitalizados en una clínica de la Ciudad de Caleta Olivia, Santa Cruz, Argentina e identificar posibles factores de riesgo asociados a esta colonización.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, descriptivo de colonización rectal por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC sobre una población de 208 pacientes ingresados a Clínica Cruz del Sur desde marzo a agosto de 2019. Las fuentes de datos utilizadas fueron las historias clínicas de los pacientes y los resultados del Laboratorio de Análisis Clínicos de la institución.

### Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, con internación previa por más de 48 h en los últimos 6 meses y como criterio de exclusión pacientes que presentaron aislamiento previo por microorganismos multirresistentes en los 6 meses previos o pacientes con hospitalización, cirugía, y/o tratamiento antimicrobiano con carbapenémicos en los últimos 3 meses.

### Muestras y procesamiento

Los hisopados rectales de cada paciente fueron tomadas por duplicado, con hisopos de dacrón con medio de transporte Stuart para ser llevados al laboratorio para su procesamiento. Se tomaron al ingresar a la internación y, en caso de ser negativos, semanalmente en la Unidad de Terapia Intensiva o cada 15 días en sala general. Los hisopados rectales se sembraron en medio CHROMagar KPC (Benton-Dickinson, Estados Unidos) incubados durante 24 h a 35 °C en atmósfera aeróbica y se estudiaron los cultivos positivos que podían indicar la presencia de carbapenemasas. Este medio contiene un compuesto cromogénico con el agregado de un suplemento que inhibe el desarrollo de bacterias gram positivas y negativas sensibles a los carbapenémicos. Las colonias se visualizan con distintos colores de acuerdo con sus propiedades enzimáticas específicas. En este medio las colonias de *K.*

*pneumoniae* se tiñen de color azul.

Las colonias que crecieron de color azul metálico (*Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*.) se tipificaron por métodos convencionales (Lopardo, Predari & Vay, 2016). Éstos incluyeron Triple Sugar Iron Agar (TSI Agar), Simmons Citrato Agar, Lisina Hierro Agar, Urea Agar y SIM Medio (Sulfuro de hidrógeno, Indol, Movilidad; Britania, Argentina).

#### **Detección de carbapenemasas**

Los ensayos para la búsqueda de KPC (y demás carbapenemasas adquiridas) fue el propuesto por el INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, Buenos Aires, consensado para la red Latinoamericana de vigilancia de la resistencia antimicrobiana (RELAVRA) el cual está basado fundamentalmente en el efecto inhibitorio del ácido 3 amino-fenil borónico sobre las serin-carbapenemasas del grupo A, y agentes quelantes de Zn sobre metaloenzimas, utilizando el tamaño de la zona de inhibición de imipenem por el método de disco difusión por disco. De acuerdo a lo sugerido por el “Programa de Control de Calidad en Bacteriología” (WHONET, 2019) se propone considerar como sospechosas de poseer carbapenemasas a todas las cepas con halos de inhibición a carbapenems  $\leq 22$  mm, dentro de la categoría de “no sensibles (intermedio o resistentes)”. Se utilizaron discos de 10  $\mu\text{g}$  con Imipenem, Meropenem y Ertapenem (Benton-Dickinson, Estados Unidos).

Se hisoparon placas de agar Mueller-Hinton (Britania, Argentina) con una suspensión 0,5 McFarland del aislamiento en estudio. Se colocaron los discos de con antibiótico y se incubaron en estufa a 35 °C durante 24 h, tras lo cual se midieron los halos de inhibición.

Se realizó la prueba de sinergia entre carbapenems y el ácido 3-aminifenilborónico (ABP, 300  $\mu\text{g}$ ) por medio del método de difusión de doble disco, y entre los carbapenems y el ácido etilendiamino tetraacético (EDTA, 372  $\mu\text{g}$ ) mercapto acetato de sodio (SMA, 900  $\mu\text{g}$ ), para la búsqueda de metalobeta-lactamasas (MBLs). Al disponer de los halos inhibición de Imipenem y Meropenem del antibiograma primario, se utilizaron distancias ajustadas entre los discos de 13 mm (WHONET, 2019). El agrandamiento del halo de inhibición del carbapenem hacia el lado del disco con el inhibidor se interpretó como un resultado positivo.

Adicionalmente se utilizó el Kit Resist-3 O.O.K.® de Britania, basado en la sensibilización de una membrana de nitrocelulosa mediante la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra un epítipo de las carbapenemasas OXA 48, OXA 163 y KPC (Pasteran & cols., 2016).

#### **Análisis de riesgo**

Los pacientes se dividieron en dos grupos, según sus aislamientos presentaran o no carbapenemasas. Se revisaron las historias clínicas para cada paciente y se analizaron las siguientes variables: datos demográficos (edad, sexo, lugar de residencia), patología de base y/o diagnóstico, niveles de glóbulos blancos, hematocrito y factores de riesgo (hospitalización prolongada, internación en Unidad de Terapia Intensiva, dispositivos invasivos, inmunosupresión y tratamiento antibiótico). Se consideró internación prolongada aquella mayor a 25 días, acorde con la definición de los servicios de salud de Estados Unidos (<https://www.cms.gov>). A los fines de este trabajo, se utilizaron los valores de referencia de nuestro laboratorio para glóbulos blancos y hematocrito, agrupándolos en Alto (encima de 10.000/mm<sup>3</sup>), Medio o

Normal (entre 4.000-10.000/mm<sup>3</sup>) y Bajo (por debajo de 4.000/mm<sup>3</sup>). Para el Hematocrito, los valores fueron: Alto >54 o >48 %; Medio 54-40 o 48-37 % y Bajo <40 o <37 % para hombres y mujeres respectivamente. Por debajo de 21 %, se consideró valor crítico para iniciar transfusión.

#### **Análisis estadístico**

Las variables: edad, sexo, lugar de residencia, factores de riesgo, patología y/ o diagnóstico de hospitalización, valores de leucocitos y hematocrito y, además, presencia y/o ausencia de *K. pneumoniae* resistencia a carbapenémicos se sometieron a análisis de componentes principales mediante el software R (<https://www.r-project.org/>). Los datos que refieren a valores normales se excluyeron, ya que no agregan información (por ejemplo, si los glóbulos blancos no son ni altos ni bajos, ambas columnas valdrán cero y esa combinación corresponderá al valor normal). Para la comparación de frecuencias entre pacientes con KPC o sin KPC se realizó una prueba de Chi<sup>2</sup> con corrección de Yates, mediante OPENEPI ([www.openepi.org](http://www.openepi.org)).

#### **Aspectos éticos**

El estudio no representó riesgo alguno y no involucró a ensayos en seres humanos ni animales. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, de manera anónima, y con acceso restringido solo los autores, de acuerdo con la normativa legal vigente, Ley Nacional argentina de protección de datos personales 25.326. Los datos personales fueron codificados por un sistema numérico. Por tratarse de un estudio retrospectivo observacional no se consideró necesario la obtención de un consentimiento firmado por parte de los pacientes analizados.

### **Resultados**

#### **Características demográficas y patologías de pacientes**

Los 208 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión ingresaron a Clínica Cruz del Sur, procedentes de diversas localidades de la provincia de Santa Cruz, en tanto que cinco lo hicieron de distintas localidades de la provincia contigua de Chubut. El 65,4 % procedió de Caleta Olivia, la ciudad donde se encuentra la Clínica. El 47,7 % (n=93) de los pacientes fueron de sexo femenino.

Se registraron 42 patologías y/o diagnóstico de ingreso, siendo las más frecuentes: Oncológicos (31), Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) (23) e Insuficiencia Cardíaca (IC) (19) representando el 30,2 % del total de las mismas (Tabla 1)

#### **Análisis bioquímico**

El 56,7 % de los pacientes presentó valores Altos de glóbulos blancos y pocos, menos del 6 %, valores Bajos (Tabla 2). Los valores de Hematocrito de los pacientes analizados fueron repartidos entre Normal y Bajo (Tabla 2).

#### **Factores de riesgo**

Se observaron factores de riesgo en todos los pacientes analizados en este trabajo. El 70,7 % de ellos recibió hospitalización prolongada y el 61,1 % tuvo internación en la Unidad de Terapia Intensiva. En el 100 % de los pacientes se observó la presencia de dispositivos invasivos tales como: acceso venoso central, catéter vesical, sonda nasogástrica, ARM, etc. El 78,4 %, que representa 163 pacientes, se encontraban inmunosuprimidos y 31 de ellos estaban recibiendo tratamiento oncológico. El 77,4% de los pacientes recibió tratamiento con antibióticos durante la hospitalización.

**Aislamiento microbiológico y determinación de producción de carbapenemasas**

De la siembra de los hisopados rectales en medio CHROMagar KPC (Figura 1A), se obtuvieron aislamientos únicos de colonias azul metálico, como en las muestras 666 y 667. Otras muestras, por el contrario, resultaron negativas (como 668, 669, 670 y 671).

A estos aislamientos se les realizaron pruebas de tipificación bioquímica convencionales, confirmándose la presencia de *K. pneumoniae* en el 100 % (n=26) de los

cultivos positivos.

Estos cultivos fueron estudiados por ensayos fenotípicos para la detección de carbapenemasas. La Figura 1B muestra la prueba de sinergia positiva con ácido-3 amino fenil borónico y negativa con EDTA, confirmándose la presencia de carbapenemasas clase A. Seguidamente, por técnica inmunocromatográfica Kit Resist-3 O.O.K.® se evidenció la producción de carbapenemasas tipo KPC en los 26 aislamientos positivos (100 %, Figura 1C y 1D), ninguno para OXA-48 y ninguno para OXA-163. Esto representa el 12,5 % del total de las muestras analizadas.

**Tabla 1.** Patologías de 208 pacientes analizados.

| Patología                          | n  | Patología                 | n | Patología                 | n |
|------------------------------------|----|---------------------------|---|---------------------------|---|
| Oncológico                         | 31 | Celulitis                 | 4 | Traumatismo               | 2 |
| Neumonía Adquirida en la Comunidad | 23 | EPOC                      | 4 | Absceso                   | 1 |
| Insuficiencia cardiaca             | 19 | Fractura                  | 4 | Angina Pecho              | 1 |
| Accidente cerebro vascular         | 11 | Colección lumbar/cervical | 3 | Bilirragia                | 1 |
| Insuficiencia renal                | 11 | Anemia                    | 3 | Edema pulmón              | 1 |
| Dolor abdominal                    | 10 | Deshidratación            | 3 | Hemiplejía                | 1 |
| Abdomen agudo                      | 8  | Hemorragia digestiva      | 3 | Hipertensión              | 1 |
| Diabetes                           | 7  | Angor                     | 2 | Hiponatremia              | 1 |
| Insuficiencia respiratoria         | 7  | Cirrosis                  | 2 | Trombosis venosa profunda | 1 |
| Trombosis venosa                   | 6  | Colelitiasis              | 2 | Neutropenia               | 1 |
| Pancreatitis                       | 6  | Dolor precordial          | 2 | Síndrome coledociano      | 1 |
| Infección quirúrgica               | 6  | Síndrome febril           | 2 | Mastitis                  | 1 |
| Infarto agudo miocardio            | 5  | Meningitis                | 2 | Tiroidectomía             | 1 |
| Sepsis                             | 5  | Hernia                    | 2 | Vómitos                   | 1 |

**Tabla 2.** Valores de glóbulos blancos y hematocrito de 208 pacientes analizados.

|                  | Valor  | n   | %    |
|------------------|--------|-----|------|
| Glóbulos blancos | Alto   | 118 | 56,7 |
|                  | Normal | 78  | 37,5 |
|                  | Bajo   | 12  | 5,8  |
| Hematocrito      | Alto   | 0   | 0,0  |
|                  | Normal | 117 | 56,3 |
|                  | Bajo   | 91  | 43,8 |

**Características de los pacientes colonizados por KPC**

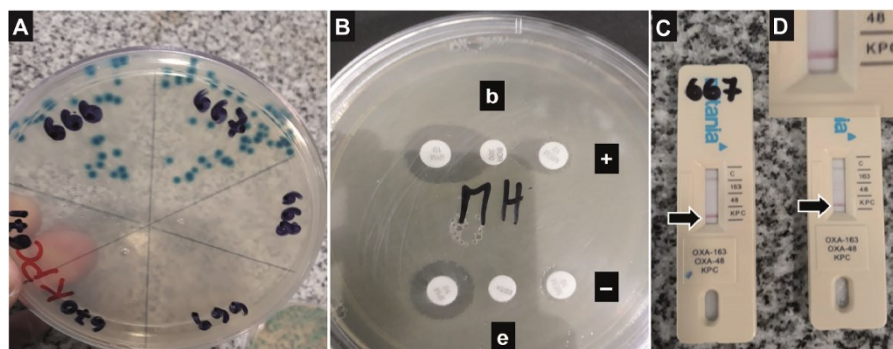
En relación al sexo, el 57,7 % (n= 15) de los pacientes fueron hombres y el 42,3 % (n= 11) mujeres, con una media de edad de 61,8 ±13,6 años. En el 73 % de los casos el grupo etario tenía más de 60 años. El 92,30 % (n= 24) de los pacientes provenían de su domicilio y el 100 % (n= 26) se halló colonizado en la Unidad de Terapia Intensiva. No se encontró relación alguna entre la procedencia de los pacientes y la colonización por KPC.

Al analizar el estado de portador y compararlo frente a las patologías de cada paciente, no se encontró ninguna asociación entre las patologías y la colonización rectal por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC.

Se analizó la relación entre los factores de riesgo y los niveles de glóbulos blancos y hematocrito entre el grupo de pacientes con y sin KPC. La hospitalización prolongada y la internación en la Unidad de Terapia Intensiva fueron los factores de riesgo donde se observó una diferencia significativa (0,002 y 0,023 respectivamente), en tanto que los restantes factores no tuvieron significación.

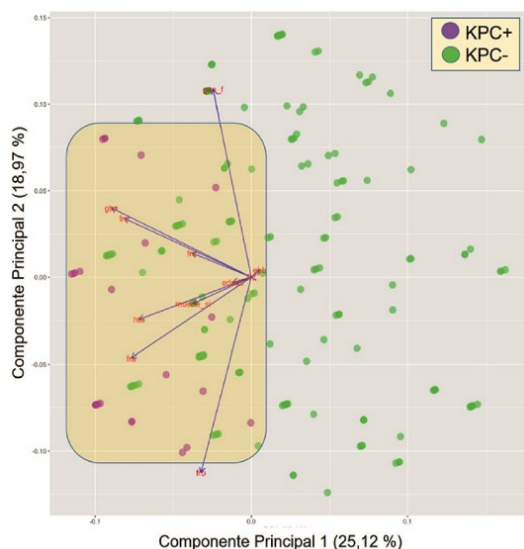
Con respecto a los valores de glóbulos blancos y hematocrito, hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes con KPC y sin KPC para los niveles Alto y Medio de glóbulos blancos (0,001 y 0,002 respectivamente) y los niveles Medio y Bajo de hematocrito (0,001 y 0,001 respectivamente). La mayoría de los pacientes con KPC tuvieron niveles muy bajos de

hematocrito, en el orden de 21 a 27 %.



**Figura 1.** Cultivos positivos en medio CHROMagar KPC y pruebas de carbapenemasas. (A) Presencia de colonias azul metálico (*K. pneumoniae*, en muestras 666 y 667) y cultivos negativos (muestras 668, 669, 670 y 671). (B) Prueba de sinergia con ácido amino fenil borónico y EDTA en agar Mueller-Hinton. Nótese el efecto de sinergia (+) con ácido amino fenil borónico (b), pero ausente (-) con EDTA (e). (C) Kit Resist-3 O.O.K de Britania con resultados positivos para la producción de carbapenemasas tipo KPC (flechas). (D) Inserto con mayor detalle de la señal positiva.

Se realizó un análisis de componentes principales para evaluar si había correlación entre la presencia o ausencia de KPC y las variables estudiadas (Figura 2). Hubo variabilidad remanente al menos hasta el componente 6, de los 10 componentes analizados. El primer componente tiene contribuciones mayoritarias de Glóbulos Blancos Altos, Hematocrito Bajo y el Factor de Riesgo “A” (Hospitalización prolongada). El segundo componente tiene una contribución mayoritaria de Factor de Riesgo “B” (Internación en Unidad de Terapia Intensiva) y en menor medida el sexo masculino y el Factor de riesgo “A” (Hospitalización prolongada). Estos dos componentes juntos explican el 44,09 % de la varianza



**Figura 2.** Análisis de componentes principales de presencia (+) o ausencia (-) de KPC en relación a los otros parámetros estudiados.

De los 26 pacientes colonizados por *K. pneumoniae* KPC, 20 desarrollaron infección clínicamente evidente, esto es; el 77 %, que representa el 9,6 % del total de pacientes analizados.

Los sitios de infección fueron: sangre (7), tracto respiratorio (6), abdomen (4), y tracto urinario (3). Estos

20 pacientes fallecieron durante la hospitalización.

**Discusión**

Las infecciones medidas por EPC aumentan en forma considerable y se asocian a altas tasas de mortalidad y morbilidad, en especial en pacientes con estadías prolongada en hospital o en pacientes críticamente enfermos (Rocha Afonso & cols., 2022; Schechner & cols., 2012; Panagea & cols., 2010; Giani & cols., 2012).

Debido a que se diseminan de manera rápida y sencilla, es necesario implementar un programa de medidas preventivas y de aislamiento que resulte adecuado al tipo de establecimiento clínico. Este programa debe implicar una activa vigilancia, de acuerdo a las guías internacionales (Schechner & cols., 2012). La implementación de programas de vigilancia epidemiológica puede reducir la tasa de infecciones hasta el 32 % (Pujol & Limón, 2013).

En el presente estudio, sobre un total de 208 pacientes analizados, se identificó un 12,5 % (n=26) de pacientes colonizados por KPC. El riesgo de colonización considerado en la literatura es del 5 % y el riesgo de infección en los pacientes colonizados entre un 10 % y 30 % con una alta mortalidad asociada (Paño Pardo & cols., 2014).

La prevalencia a nivel mundial varía en las diferentes regiones geográfica, la mayoría adquiridas nosocomial mente, y con tasas entre el 7,5 y el 44%. La tasa de KPC ha sido del 44 % en Latinoamérica, del 22,4% en Asia / Pacífico Oeste, del 13,3% en Europa, y del 7,5% en los Estados Unidos 6,7 % (Melgarejo Touchet & cols., 2021; Cejas & cols., 2022; Valdés Espino & cols, 2018; Muñoz & cols., 2019).

En un estudio retrospectivo descriptivo, elaborado en Argentina, Rivero & cols. (2017) analizaron la prevalencia de colonización por KPC de pacientes en unidades de cuidados críticos, encontrando una prevalencia promedio de 1,5 % durante 3 años. Estos resultados difieren con este trabajo, donde se identificó un 12,5 % de pacientes colonizados por KPC.

Por otra parte, Echavarría & cols (2017) realizaron un estudio de vigilancia en un Hospital Universitario de Buenos Aires a fin de determinar la prevalencia de colonización por cepas de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. Se realizaron dos cortes de prevalencia

donde se encontraron tasas de hasta el 25 %, situación el doble de elevada de nuestro estudio.

Adicionalmente, un estudio observacional descriptivo, llevado a cabo en el Hospital Argerich ubicado en Buenos Aires; Córdoba & cols (2012) refieren un 10 % de pacientes colonizados por *K. pneumoniae* KPC. Estos resultados son similares a los reportados en este trabajo.

La situación en Paraguay es similar a la informada en Argentina, como señalan dos trabajos de 2017 y 2021 (Ortiz & cols., 2022; Melgarejo Touchet & cols., 2021).

Para la detección de estas cepas productoras de KPC, se han desarrollado diferentes métodos basados en medios cromogénicos, pruebas moleculares y técnicas como la nefelometría laser que realizan la detección de KPC (Alizadeh, Rezaee & Kafil, 2018). Adicionalmente, las pruebas inmunocromatográficas nos permiten diferenciar el tipo de carbapenemasa presente, con una sensibilidad y especificidad reportadas del 100 % en diversos estudios comparados con técnicas de biología molecular (Wareham & Abdul, 2019).

En nuestra investigación, 26 de 208 pacientes estudiados (12,5 %), presentó colonización por *K. pneumoniae* tipo KPC. El 100 % de los aislamientos de *K. pneumoniae* estudiados, mostró resultados positivos para la prueba de sinergia con ácido borónico y negativa con EDTA. Por técnica inmunocromatográfica Resist-3 O.O.K.®, se confirmó la producción de carbapenemasas tipo KPC en el 100 % de los aislamientos.

Las técnicas moleculares son los métodos de referencia para confirmar la presencia de genes de carbapenemasas. No obstante, estas técnicas son costosas, requieren equipamiento, insumos y personal especializado y por tanto su uso está restringido a relativamente pocas instituciones. Por tal motivo se han propuesto diferentes ensayos fenotípicos para la detección presuntiva de carbapenemasas en aislamientos clínicos.

El método de sinergia entre discos de carbapenems y APB resultó altamente específico ya que no se obtuvieron resultados falsos positivos. No obstante, para alcanzar la máxima sensibilidad, la distancia debió ajustarse de acuerdo al diámetro de inhibición de los carbapenems. Al ajustar la distancia entre discos a 13 mm (centro a centro) se pudo evidenciar un efecto sinérgico entre el disco de ABP con los carbapenems en todos los aislamientos KPC positivos (Figura 1). En un trabajo de comparación de métodos, no se encontraron falsos positivos ni falsos negativos (Nicola, Nieves & Smayevsky, 2012). Sin embargo, señalaron la necesidad de ajustar la distancia entre los discos a 12 mm de centro a centro. En otro estudio Josa & cols. (2018) compararon los métodos de PCR, ácido borónico e inmunocromatográfico (con otro kit), obteniendo buenos resultados y muy reducido número de falsos negativos y de falsos positivos.

En un estudio en Venezuela, 3 de las 22 de cepas de *K. pneumoniae* resultaron negativas para la prueba del ácido borónico. Estas 22 cepas poseían el gen *blaKPC*, es decir, con capacidad para producir la carbapenemasa. En ese estudio, Martínez & cols. (2016) no describen la distancia entre los discos y esto podría explicar este 13,6 % de falsos negativos.

Por otro lado, Reyes-Chacón & cols. (2017) describieron un 5 % de falsos positivos, comparando la prueba del ácido borónico con la detección de genes por PCR.

En el trabajo de descripción original del método (Doi & cols., 2008), los autores señalan muy buena

correlación con la detección molecular por PCR, aunque señalaron la limitación de las pocas muestras estudiadas.

Respecto de la aplicación del test inmunocromatográfico Resist-3 O.O.K.®; Pasteran & cols., 2016 señalaron una sensibilidad y especificidad de 100 %, con valores predictivos positivos y negativos del 100 %.

La aplicación de metodologías diferentes a las convencionales representa un beneficio significativo en el ámbito clínico, ya que permite una identificación confiable en un periodo de tiempo corto. En comparación con las pruebas de biología molecular, las pruebas inmunocromatográficas resultan ser más económicas y su aplicación de rutina en los laboratorios de microbiología permite mejorar el manejo de los pacientes críticos, disminuir el uso de antibióticos de amplio espectro y reducir las estancias hospitalarias. En este trabajo no se realizó la prueba de PCR, considerada el *gold standard*. Sin embargo, la utilización de ambas pruebas en los 26 cultivos positivos estudiados permite sugerir que los resultados son confiables.

En este trabajo también estudiamos cuáles variables pueden asociarse a un mayor riesgo de colonización por Un importante pilar de los programas de vigilancia es la detección precoz de pacientes colonizados por patógenos multirresistentes, ya que es un factor de riesgo considerable para la posterí. En la variable sexo, los pacientes más afectados fueron hombres con un predominio de edad mayor a 60 años. Estos resultados concuerdan con distintas investigaciones, entre ellas Aguilar-Gamboa (2016), quien determinó que los pacientes portadores de KPC más frecuentes fueron hombres con un 68,4 %; observando que el 42,1 % de ellos presentaban un rango de edad de 58-77 años.

Los factores de riesgo que presentaron asociación a la colonización rectal por KPC fueron la “Hospitalización prolongada” y la internación en la “Unidad de Terapia Intensiva”. Hay que notar, sin embargo, que estos dos factores señalan un grado de severidad en el estado de salud del paciente que permite suponer una alta tasa de mortalidad. En efecto, numerosos estudios dan cuenta de esto (Carhuachagua Huarcaya & Pecho Torres, 2020).

En diversos estudios, se menciona al tiempo de hospitalización como una variable asociada a la colonización rectal por KPC (Schwaber & cols., 2008; Paño Pardo & cols., 2014). Estos hallazgos coinciden con este trabajo, donde encontramos que el 100 % de los pacientes colonizados tuvieron una estancia hospitalaria > 25 días. Se ha descrito esta asociación en la literatura, en la cual la colonización en los centros de internación prolongada es cercana al 30 % en contraste con los centros de internación breve donde es del 3 % (Lin & cols., 2013). Al respecto las tasas de colonización se incrementan hasta 3 veces en el ambiente hospitalario en forma proporcional al tiempo de hospitalización (Quispe & cols., 2018).

La internación en la “Unidad de Terapia Intensiva” como factor de riesgo se ha comunicado en distintas publicaciones (Schwaber & col., 2008) y se relaciona con la gravedad de los pacientes, sometidos a distintos procedimientos invasivos (acceso venoso central, sonda nasogástrica, ARM, etc). En esta investigación el 100 % de los portadores de KPC pasó por la “Unidad de Terapia Intensiva”, adquiriendo esta bacteria durante su estadía en dicha área. Estos elevados porcentajes pueden corresponder a que los pacientes hospitalizados en áreas críticas son aquellos con un sistema inmunológico

deteriorado; por la utilización de diferentes dispositivos invasivos y la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos, lo que se traslada a cambios en la microbiota de cada paciente (Daikos & cols., 2012).

Otros factores descriptos en la literatura son la exposición a procedimientos invasivos y antimicrobianos. Existen varios artículos que analizan el tema mencionado (Schwaber & cols., 2008; Lin & cols., 2013; Paño Pardo & cols., 2014). Estos autores señalan que el uso de antibióticos en instancias previas fue un factor de riesgo relevante para la colonización por *K. pneumoniae* productora de KPC. Entre estos antibióticos se incluye a cefalosporinas de tercera generación, las fluorquinolonas, los aminoglucósidos, las ureidopenicilinas y los carbapenems (Echeverri & cols., 2010). En discordancia, en este trabajo la utilización de dispositivos invasivos y el tratamiento antibiótico no han sido variables asociadas a la colonización por KPC.

Los factores de riesgo analizados en este trabajo difieren de los encontrados por Saavedra y cols. (2018), quienes hallaron que la cirugía y el tratamiento previo con antibióticos fueron factores de riesgo importantes para adquirir KPC.

Con respecto a los valores de glóbulos blancos y hematocrito, los pacientes colonizados con KPC tenían elevados conteos de glóbulos blancos y bajo hematocrito. Estos valores suelen estar presentes en los procesos infecciosos, por lo que su asociación es de esperar y no representa un significado biológico particular. No hemos encontrado ningún estudio que considerara la asociación entre los valores de glóbulos blancos y hematocrito y el riesgo de colonización por KPC.

Los resultados de este trabajo permitieron establecer la prevalencia de colonización por EPC de pacientes hospitalizados y la falta de ejecución de un programa de control de infecciones adecuado en la institución. Muchos autores consideran que la aplicación de medidas de control de infecciones es clave y requiere que contenga aspectos vinculados con la vigilancia (detección precoz del caso índice, detección activa de la colonización en pacientes), la implementación de precauciones estándar y de contacto, incluso de medidas de *cohorting*, si fuera necesario, además de limpieza y desinfección ambiental (Carmeli & cols., 2010).

Estos procedimientos concuerdan con las medidas adoptadas por la institución, donde a partir de los resultados de los cultivos de vigilancia activa, desde el Comité para el Control de Infecciones y el Servicio de Infectología de la Clínica, se implementaron una serie de medidas preventivas tales como la utilización de precauciones de contacto para los pacientes KPC, su internación en habitaciones individuales y/o *cohorting*, la restricción de la circulación del personal en áreas críticas como la unidad de terapia intensiva y la realización de hisopados de vigilancia semanales en la unidad de terapia intensiva y cada 2 semanas en salas de internación general a fin de detectar casos nuevos. Esto redundó en una fuerte disminución de los pacientes colonizados por KPC en los meses posteriores a la realización de este trabajo, donde se redujo al 2,9 % de pacientes portadores de KPC (Ponce, datos no publicados).

El cumplimiento de medidas de control de acuerdo a las recomendaciones internacionales, así como vigilancia epidemiológica permanente son factores clave para la prevención de las infecciones.

Una limitación de este trabajo es que el laboratorio de la Clínica Cruz del Sur es de complejidad media y no dispone

de equipamiento ni técnicas de análisis genético. Tampoco hay laboratorios con dicha tecnología en la sede local de la Universidad Nacional de la Patagonia Austral, por lo que no fue posible establecer un posible origen clonal de las cepas de KPC.

### Conclusiones

Se detectó la presencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC en muestras de hisopados rectales en el 12,5 % de los pacientes analizados, sobre una población de 208 pacientes. El 77 % de los pacientes colonizados por KPC evolucionó hacia la infección y falleció durante la hospitalización.

Los valores de glóbulos blancos elevados y hematocrito bajo mostraron una asociación significativa con la colonización rectal por KPC. Además, la "Hospitalización prolongada" y la internación en la "Unidad de Tratamiento Intensiva" se relacionaron significativamente como factores de riesgo para la colonización por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas.

No hubo asociación entre las patologías de los pacientes analizados y la presencia de KPC. En síntesis, este trabajo confirma la presencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC en muestras de hisopados rectales en esta región patagónica de Argentina.

### Bibliografía

- Rocha Afonso, L. S. R., Miler-da-Silva, L. L., & Garrido, R. G. (2022). Estratégias terapêuticas para infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapeném resistente: uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, 11(7), e46211730296-e46211730296.
- Aguilar-Gamboa F., Aguilar S., Cubas D., & cols. (2016). Pacientes portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horiz Med* 16(3): 50-57.
- Alizadeh N., Rezaee M. A., Kafil H. S., & cols. (2018). Detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by chromogenic screening media. *J Microbiol Methods*. 153:40-44.
- Carhuachagua Huarcaya A. J., & Pecho Torres Y. D. (2020). Factores de riesgo para infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes en pacientes del Servicio De Medicina Del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2012-2018. Tesis. Universidad Nacional Del Centro Del Perú.
- Carmeli Y., Akova M., Cornaglia G., & cols. (2010). Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 16(2):102-111.
- Cejas, D., Magariños, F., Elena, A., Ferrara, M., Ormazábal, C., Yernazian, M. V., ... & Radice, M. (2022). Emergence and clonal expansion of *Klebsiella pneumoniae* ST307, simultaneously producing KPC-3 and NDM-1. *Revista Argentina de Microbiología*.
- Centers for Disease Control and Prevention (2009). Guidance for control of infections with carbapenem resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Morb Mortal Wkly Rep*. 58: 256-60.
- Córdova E., Lespada M., Gómez N., Pasteran F., Oviedo V., & Rodríguez C. (2012). Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30(7):376-379. doi:10.1016/j.eimc.2011.12.003.

- Daikos, G. L., Markogiannakis, A., Souli, M., & Tzouvelekis, L. S. (2012). Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. Expert review of anti-infective therapy 10(12):1393-1404.
- De Belder D. G. (2019). Caracterización epidemiológica y molecular de aislamientos clínicos productores de carbapenemasas. Tesis doctoral, Universidad de Quilmes, Argentina.
- De Sanctis G., Ferraris A., Ducatzenzeiler L., Benso J., Fernández-Otero J., & Angriman J. (2018). Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistín: un estudio de cohorte retrospectivo. Rev Chilena Infectol 35: 239-245.
- Doi Y., Potoski B. A., Adams-Haduch J. M., Sidjabat H. E., Pasculle A. W., & Paterson D. L. (2008). Simple disk-based method for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase  $\beta$ -lactamase by use of a boronic acid compound. J Clin Microbiol 46:4083–4086.
- Echavarría G. L., Guevara Núñez D., Bertona E., De Paulis A. N., Predari S. C., & Benchetrit G. (2017). Colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC en un hospital universitario. Medicina (Bs.As.) 77:105-110.
- Echeverri L. M., Atehortúa S. L., & Robledo J. (2009). *K. pneumoniae* y betalactamasas. Un problema creciente. Medicina (UPB) 28:135-141.
- Echeverri Toro, L. M. & Cataño Correa J. C. (2010). *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Iatreia 23(3):240.
- Giani T., Tascini C., Arena F., & cols. (2012). Rapid detection of intestinal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase during an outbreak. J Hosp Infect; 81(2):119-22 doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.004.
- Hoyos Mallecot Y., (2015). Aplicación de la tecnología MALDI TOF MS para la detección de carbapenemasas. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, España.
- Josa D. F., Bustos G., Torres I. C., & Esparza S. G. (2018). Evaluación de tres métodos de tamizaje para detección de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas en hisopados rectales. Rev Chilena Infectol 35: 253-261.
- Kohler P. P., Volling C., Green K., Uleryk E. M., Shah P. S., & McGeer A. (2017). Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 38:1319–1328.
- Lin M. Y., Lyles-Banks R. D., Lolans K., & cols. (2013). The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase- producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis; 57:1246-52.
- Lomaestro B. M., Tobin E. H., Shang W., & Gootz T. (2006). The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* to upstate New York. Clin Infect Dis. 43(3):e26-e28.
- Lopardo H. A., Predari S. C. & Vay C. (2016). Manual de microbiología clínica. Vol I, Parte II. Asociación Argentina de Microbiología, Buenos Aires.
- López J. A., Correa A., Navon-Venezia S., & cols. (2011). Intercontinental spread from Israel to Colombia of KPC3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. Clin Microbiol Infect. 17(1):52-6.
- Lossa G., Giordano Lerena R., Arcidiácono D., & cols. (2011). Prevalencia puntual de infecciones asociadas al cuidado de la salud en áreas no críticas de hospitales en la red nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias de Argentina (VIHDA). Rev Argent Salud Pública; 2:12-8.
- Martínez D., Araque Y., Rodulfo H., Caña L., García J., González D., Rodríguez L., & De Donato M. (2016). Relación clonal y detección del gen blaKPC en cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, en un hospital de Venezuela. Rev Chilena Infectol 33:524-530.
- Melgarejo-Touchet, N., Brítez, C. M., Busignani, S., Falcón, M., López, E., Laconich, M., ... & Martínez, M. (2021). Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 19(2), 49-58.
- Muñoz V., Vacaflor L., Olocco C., & Aguirre A. (2019). Enterobacterias Productoras de Carbapenemasa en el Hospital San Roque de Córdoba (2010-2017). Presencia Bioquímica, 319:5-12.
- Nicola F. G., Nieves J. & Smayevsky J. (2012). Evaluación de diversos métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas KPC en *Klebsiella pneumoniae*. Rev Arg Microbiol 44:290-302.
- Ortiz A., Estigarribia G., Méndez J., Aguilar G., Meza M., Sanabria L., 2 Cano V., Otazu L. & Gómez M. (2022). Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias de pacientes del Hospital Regional de Coronel Oviedo 2017. Arandu Poty 1(1):5-10.
- Melgare Panagea T., Galani I., Souli M., Adamou P., Antoniadou A., & Giamarellou H. (2011). Evaluation of CHROMagar KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures. Int J Antimicrob Agents 37:124-8.
- Paño Pardo J. R., Serrano Villar S., Ramos Ramos J. C., & Pintado V. (2014). Infections caused by carbapenemase producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 32(4):41-8.
- Pasteran F., Denorme L., Ote I., Gómez S., De Belder D., Glupczynski Y., Bogaerts P., Ghiglione B., Power P., Mertens P., & Corso A. (2016). Rapid identification of OXA-48 and OXA-163 subfamilies in carbapenem-resistant gram-negative bacilli with a novel immunochromatographic lateral flow assay. J Clin Microbiol 54:2832-2836.
- Pujol M., & Limón E. (2013). Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. Enferm Infecc Microbiol Clin 31: 108-13.
- Quispe J., Ingaruca J., Castro A., & cols., (2018). *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en Perú: reporte de caso y discusión de la resistencia a los antimicrobianos. Medwave. 18(2):71-91.
- Reyes-Chacón J. A., & cols. (2017). Inactivación del carbapenémico, un método alternativo para detectar carbapenemasa tipo KPC en Enterobacteriaceae. Infectio 21:251-254.
- Rivero A. L., López L. & De La Rosa M. A.(2017).

- Prevalencia de colonización por KPC de pacientes internados en unidades de cuidados críticos de un hospital público urbano marginal. SADI XVII:360.
- Saavedra C., López V., Linares P., Romero P., Solórzano C., Mora J., & Ovalle A. (2018). Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. Revista Cuarzo 24:13-19.
- Santolín C., Sesma A. C., Llansa M. A., & cols. (2017). Colonización rectal por bacilos Gram negativos multirresistentes: importancia de la detección precoz durante la hospitalización. Acta Bioq Clín Latinoam 51(4):675-680.
- Schechner V., Kotlovsky T., Hazma M., & cols. (2013). Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected. Clin Microbiol Infect 19:451-456. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03888.x.
- Schwaber M. J., Klarfeld-Lidji S., Navon-Venezia S., Schwartz D., Leavitt A., & Carmeli Y. (2013). Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother 52:1028-1033.
- Tuon F., Rocha J., Toledo P., & cols. (2012). Risk factors for KPC producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Braz J Infect Dis 16(5):416-419.
- Valdés Espino, D.; Sosa Díaz, J.; Sosa Díaz, R. Y. (2018). *Klebsiella pneumoniae*, un patógeno de alta prioridad para la fabricación de nuevos antibióticos. Rev Med Electrón 40(4):1271-1273.
- Wareham D. W., & Abdul Momin M. H. F. (2019). Rapid detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: evaluation of the Resist-3 O.K.N. (OXA-48, KPC, NDM) lateral flow multiplexed assay. J Clin Microbiol 55:1223-1225.
- WHONET (2019). <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/> Visitado el 15 marzo 2020.