



RIDUNAJ
Repositorio Institucional
Digital UNAJ



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Tesis de Grado

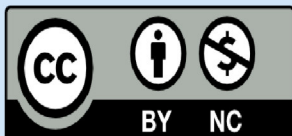
Cano, Valeria Fabiana

Prevalencia de carbapenemasas en pacientes internados durante la pandemia por SARS-CoV2

2024

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Bioquímica



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución – No comercial 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Cano V. F. (2024). *Prevalencia de carbapenemasas en pacientes internados durante la pandemia por SARS-CoV2* [Trabajo final de grado, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

**Instituto de Ciencias para la Salud
Bioquímica**

**Prevalencia de carbapenemasas en pacientes internados
durante la pandemia por SARS COV-2**

Tesis final de grado

Valeria Cano



2024

Director:

Dr. Damilano Gabriel
Hospital Policial Churrucá-Visca

Co-Directora:

Dra. Villagra Andrea
Universidad Nacional Arturo Jauretche

Valeria Cano

Bioq. Andrea Villagra
Docente UNAJ

Gabriel Damilano
Bioquímico
M.N. 10320
Dr DAMILANO, Gabriel

Agradecimientos

A mis familiares sobre todo a mis dos hijos Bruno y Lucero que me aguantaron cuando no podía pasar tiempo con ellos para poder cursar rendir los exámenes y que en todo momento me dijeron ...“*mamá no te preocupés*”...

A mis padres Betty y José Luis, los cuales me impulsaron y me dieron todo para poder cursar y llegar hasta donde estoy ahora, porque sin ellos no lo habría logrado.

A mi niñera y amiga Rosana Muñoz, gracias a su esfuerzo, dedicación y por cuidar de lo más preciado que tengo en la vida, mis dos niños.

A mi novio, con quién comparto esta nueva etapa, gracias por todo tu amor, por tus palabras y tu compañía.

También a los bioquímicos y a mis compañeros del laboratorio del hospital Churruca que estuvieron siempre a la expectativa preguntándome constantemente “¿cuándo te recibís?”

Gracias a mi amiga Anita Vergara, una gran persona que pude conocer durante mi camino.

A los docentes de la carrera de Bioquímica de la Universidad Arturo Jauretche.

A mis directores quienes estuvieron la paciencia y la dedicación de ayudarme con este trabajo dándome las herramientas necesarias para conseguir mi objetivo final en esta hermosa carrera.

Por último, quiero agradecer a todas aquellas personas que, aunque sea con unas palabras de aliento me ayudaron a levantar la autoestima para seguir en los momentos más difíciles.

Universidad Nacional Arturo Jauretche- Instituto de Ciencias para la Salud
Complejo Medico Policial Churruca Visca-Laboratorio Central

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Marzo de 2024

Contenido

INTRODUCCIÓN	2
¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?.....	3
La resistencia a los antimicrobianos es una preocupación mundial.....	3
Impacto sobre las infecciones adquiridas en la comunidad.....	4
Impacto sobre las infecciones adquiridas en los hospitales	5
Factores que aceleran la aparición y propagación de la resistencia a los antimicrobianos.....	5
Contención de la resistencia	6
Epidemiología regional	7
Agentes Bacteriostáticos vs. Bactericidas	9
Modos de Acción de los Antimicrobianos	10
Mecanismos de resistencia Antimicrobiana	14
Enterobacterias productoras de carbapenemasas.....	15
Objetivos	17
MATERIALES Y MÉTODOS	18
Testeo de SARS-CoV2.....	19
Testeo de EPC	20
Análisis estadístico	21
Dictamen del comité de Bioética.....	21
RESULTADOS.....	23
Distribución por edad y sexo	24
Número de solicitudes para EPC.....	25
Prevalencia de resultados positivos para EPC	26
Periodo de internación.....	27
DISCUSIÓN.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	28

Resumen

Prevalencia de carbapenemasas en pacientes internados durante la pandemia por SARS COV-2

Autora: Cano Valeria. **Investigador principal:** Damilano Gabriel.

Codirección: Villagra Andrea

Las carbapenemasas son enzimas producidas por bacterias gram-negativas que hidrolizan a los carbapenémicos y que confieren, en la mayoría de las ocasiones, resistencia a los mismos y a todos los beta-lactámicos. Existen diferentes tipos de carbapenemasas, el grupo con más interés clínico son las carbapenemasas KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), ya que a menudo, las cepas productoras de KPC son productoras de otras beta-lactamasas, lo que complica un tratamiento efectivo y, además, son las más frecuentes.

La frecuencia de infección con bacterias productoras de KPC ha sido asociada con hospitalización prolongada, estadía en unidades de cuidados intensivos, pacientes inmunodeprimidos, dispositivos invasores, terapia antimicrobiana previa, ventilación mecánica, etc, situaciones muy presentes durante la pandemia por SARS-CoV2.

A partir de lo dicho, se deduce la importancia del presente trabajo en resaltar la vigilancia epidemiológica de las infecciones por KPC, especialmente en situaciones especiales, a fin de minimizar la morbilidad y mortalidad de los pacientes involucrados.

En este trabajo, evaluamos la incidencia de colonización de bacterias productoras de carbapenemasas en pacientes internados durante la pandemia de COVID19.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana; COVID-19; enterobacterias; carbapenemasas, infección intrahospitalaria



INTRODUCCIÓN



¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?

La resistencia antimicrobiana (RAM) representa una amenaza creciente para la eficacia de la prevención y el tratamiento de diversas infecciones, abarcando desde virus hasta bacterias, hongos y parásitos. Este fenómeno se manifiesta cuando los microorganismos experimentan cambios genéticos o adaptativos tras la exposición a antimicrobianos, como antibióticos, antifúngicos, antivirales, antipalúdicos o antihelmínticos.

Los microorganismos resistentes, incluidos aquellos catalogados como ultrarresistentes, desafían la acción de la mayoría de los fármacos disponibles, lo que resulta en tratamientos ineficaces y la persistencia de infecciones en el organismo afectado. Esta persistencia no solo compromete la salud del individuo, sino que también aumenta el riesgo de propagación de estas infecciones a otras personas, lo que conlleva un mayor impacto en la salud pública.

Es crucial reconocer que la RAM no es un problema aislado, sino una preocupación global que requiere la atención y colaboración de todos los sectores, tanto gubernamentales como de la sociedad civil. La implementación de medidas estratégicas y coordinadas es fundamental para abordar este desafío creciente y proteger la eficacia de los antimicrobianos para las generaciones actuales y futuras.

La resistencia a los antimicrobianos es una preocupación mundial

La emergencia y propagación de nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana a nivel mundial plantea una seria amenaza a nuestra capacidad para combatir enfermedades infecciosas comunes, lo que resulta en enfermedades prolongadas, discapacidad e incluso pérdida de vidas. La ausencia de antimicrobianos efectivos para la prevención y tratamiento de estas infecciones conlleva riesgos significativos para procedimientos médicos fundamentales, como trasplantes de órganos, quimioterapia contra el cáncer, control de la diabetes y cirugías importantes, como cesáreas o reemplazos de cadera.

La resistencia antimicrobiana también incide en el aumento de los costos de atención médica, al prolongar las estancias hospitalarias y requerir cuidados más intensivos. Este fenómeno no solo compromete la salud individual, sino que también socava los avances logrados en los

Objetivos de Desarrollo del Milenio y representa una amenaza para el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Abordar la resistencia antimicrobiana requiere una respuesta coordinada y urgente a nivel global, que involucre tanto a los sectores de la salud como a la sociedad en su conjunto. Es imperativo adoptar medidas efectivas para preservar la eficacia de los antimicrobianos y garantizar un futuro donde estos recursos cruciales sigan siendo una herramienta vital en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

Impacto sobre las infecciones adquiridas en la comunidad

Las resistencias antimicrobianas ejercen un impacto significativo en el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad. Por ejemplo, infecciones como las urinarias causadas por *Escherichia coli*, así como las respiratorias provocadas por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, pueden volverse refractarias a los antibióticos comúnmente utilizados, lo que obliga a recurrir a tratamientos más complejos y costosos.

Este escenario no solo implica un desafío clínico para los profesionales de la salud, sino que también aumenta la carga económica asociada con el tratamiento de estas infecciones. La necesidad de utilizar terapias alternativas y de mayor costo no solo afecta la eficacia del tratamiento, sino que también agrega presión adicional a los sistemas de salud y a los recursos disponibles.

Para abordar esta creciente preocupación, es esencial implementar estrategias de prevención y control de infecciones más efectivas, así como promover un uso prudente y responsable de los antimicrobianos en todos los niveles de la atención médica. De esta manera, podemos trabajar para preservar la eficacia de estos medicamentos vitales y garantizar un manejo efectivo de las infecciones en la comunidad.

Impacto sobre las infecciones adquiridas en los hospitales

Los patógenos multirresistentes representan una seria amenaza para la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, lo que conlleva un aumento significativo en los costos de salud. La prescripción de medicamentos más costosos y la prolongada estadía hospitalaria son solo algunas de las consecuencias de estas infecciones, lo que genera una carga adicional tanto para los sistemas de salud como para los pacientes y sus familias.

Estas infecciones nosocomiales afectan especialmente a los pacientes más vulnerables, como aquellos en unidades de cuidados intensivos, oncología y neonatología. En estas áreas, donde la inmunidad está comprometida y los tratamientos son más intensivos, las infecciones por patógenos multirresistentes pueden resultar especialmente mortales, aumentando la morbimortalidad y desafiando aún más la capacidad de los sistemas de salud para brindar una atención efectiva y segura.

Para abordar este desafío, es fundamental implementar estrategias de prevención y control de infecciones en entornos hospitalarios, así como promover prácticas de uso responsable de antimicrobianos. Solo mediante una acción concertada y coordinada podemos mitigar el impacto de los patógenos multirresistentes y proteger la salud de los pacientes hospitalizados.

Factores que aceleran la aparición y propagación de la resistencia a los antimicrobianos

La resistencia antimicrobiana es un proceso natural que ocurre con el tiempo debido a cambios genéticos en los microorganismos. Sin embargo, el mal uso y el uso excesivo de antimicrobianos están exacerbando este fenómeno. En muchos casos, los antibióticos se utilizan de manera inapropiada tanto en humanos como en animales, a menudo sin supervisión profesional. Ejemplos de mal uso incluyen la prescripción de antibióticos para infecciones virales como resfriados y gripe, así como su uso como promotores del crecimiento en la cría de animales o como preventivos en animales sanos.

Los microorganismos resistentes se encuentran en humanos, animales, alimentos y el medio ambiente, incluyendo agua, suelo y aire. Estos pueden propagarse entre personas y animales,

incluso a través de alimentos de origen animal, y de persona a persona. El control deficiente de infecciones, condiciones sanitarias inadecuadas y manipulación inadecuada de alimentos contribuyen a la propagación de la resistencia antimicrobiana.

Para abordar este problema, es crucial promover prácticas de uso responsable de antimicrobianos tanto en la atención médica como en la agricultura, así como mejorar las medidas de control de infecciones y la higiene en general. Solo mediante una acción coordinada a nivel global podemos mitigar el impacto de la resistencia antimicrobiana y preservar la eficacia de estos importantes recursos terapéuticos.

Contención de la resistencia

Para contribuir a la contención de la resistencia antimicrobiana, es crucial implementar una serie de acciones fundamentales. Estas incluyen:

1. **Prescripción adecuada:** Es esencial que los profesionales de la salud receten antimicrobianos de manera prudente y solo cuando sea necesario, siguiendo las pautas clínicas establecidas y evitando la presión indebida de los pacientes para obtener antibióticos innecesarios.
2. **Educación comunitaria:** Es importante educar a la comunidad sobre el uso adecuado de los antimicrobianos, resaltando la importancia de completar los tratamientos prescritos, no compartir medicamentos y no automedicarse.
3. **Vigilancia de la resistencia y de las infecciones asociadas a la atención en salud:** La vigilancia activa de la resistencia antimicrobiana y de las infecciones nosocomiales es fundamental para detectar patrones emergentes de resistencia y tomar medidas preventivas oportunas.
4. **Cumplimiento de la legislación:** Es necesario asegurar el cumplimiento de las regulaciones y legislaciones existentes sobre el uso y dispensación de antimicrobianos,

incluyendo la prohibición del uso indebido de antibióticos como promotores del crecimiento en la cría de animales y la implementación de políticas que promuevan la prescripción responsable de antimicrobianos en la práctica clínica.

Estas acciones combinadas pueden contribuir de manera significativa a frenar la propagación de la resistencia antimicrobiana y preservar la eficacia de estos importantes recursos terapéuticos para las generaciones presentes y futuras.

Epidemiología regional

Las enterobacterias representan un desafío significativo en el panorama de la resistencia antimicrobiana debido a su capacidad para adquirir y difundir rápidamente genes de resistencia. Entre estas, las especies principales portadoras de carbapenemasas (EPC) incluyen *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. Y *Escherichia coli*. Estas enzimas, clasificadas según las betalactamasas, comprenden la clase A (KPC), clase B o metalobetalactamasas (VIM, IMP y NDM) y clase D (OXA-48).

La resistencia antimicrobiana representa una crisis global de salud pública con graves implicaciones tanto en términos de pérdidas humanas como económicas. Actualmente, se estima que alrededor de 700.000 personas mueren cada año en todo el mundo como consecuencia de la resistencia a los antimicrobianos. Además, los costos de salud asociados podrían aumentar significativamente, con proyecciones que oscilan entre USD 300.000 millones y más de USD 1 billón anuales.

Un informe de marzo de 2017 señaló que los gastos en atención médica, tanto públicos como privados, aumentarán con el incremento de la carga de morbilidad relacionada con la multiresistencia. Se estima que para el año 2050, los costos anuales podrían superar el 25% en países de ingresos bajos, el 15% en países de ingresos medios y el 6% en países de ingresos altos.

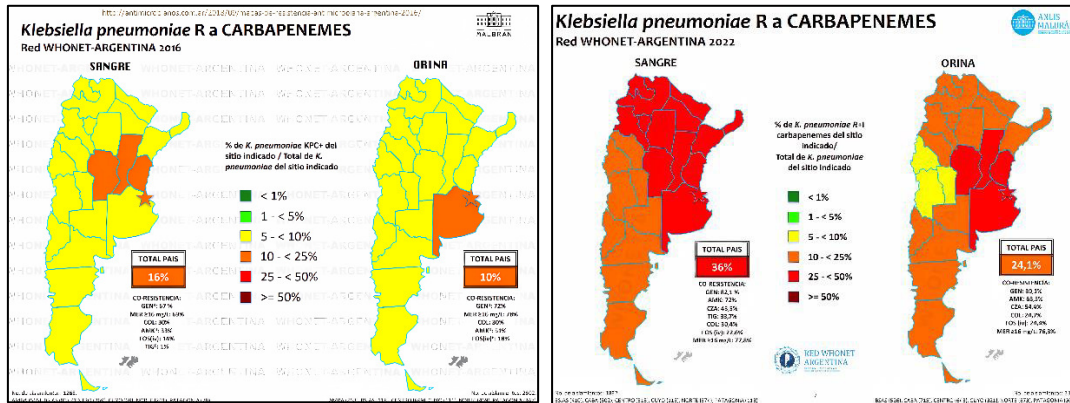
La resistencia antimicrobiana también está complicando la lucha contra enfermedades como la tuberculosis, el VIH y el paludismo. La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, esenciales para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae*, se ha extendido a todas las regiones del mundo. Además, en varios países se ha confirmado el fracaso del tratamiento de la gonorrea con cefalosporinas de tercera generación, uno de los últimos recursos terapéuticos disponibles.

Proyecciones alarmantes indican que, si no se interviene, el número de muertes anuales relacionadas con la resistencia antimicrobiana podría alcanzar los 10 millones para el año 2050, superando incluso las muertes esperadas por enfermedades neoplásicas.

Un estudio realizado en 2019 y publicado en la revista *The Lancet* atribuyó aproximadamente 1.27 millones de muertes a infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Estas cifras podrían haber aumentado aún más debido al impacto de la pandemia de COVID-19, lo que subraya la urgente necesidad de abordar este desafío global de manera integral y colaborativa.

Según datos del Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología, se ha observado un aumento progresivo en la incidencia de EPC. Para KPC, una de las carbapenemasas más difundidas en nuestra región, en 2016 Argentina se enfrentaba a una situación epidemiológica caracterizada por brotes ocasionales en entornos hospitalarios. Sin embargo, en la actualidad, la situación ha evolucionado hacia una distribución inter-regional, lo que subraya la necesidad urgente de medidas preventivas y de control para contener la propagación de estos microorganismos resistentes, **Figura 1**.

Figura 1. Aumento en la prevalencia de KPC en Argentina.



Fuente: antimicrobianos.com.ar, últimos datos de 2022

Agentes Bacteriostáticos vs. Bactericidas

Los agentes bacteriostáticos, como la tetraciclina, funcionan inhibiendo el crecimiento y la multiplicación de las bacterias. Tras la exposición a estos agentes, las células en una población bacteriana susceptible dejan de dividirse. Sin embargo, si el agente se retira, las células vuelven a multiplicarse.

Por otro lado, los agentes bactericidas, como las fluoroquinolonas, no solo inhiben el crecimiento bacteriano, sino que también activan mecanismos dentro de la célula que conducen a su muerte. Las acciones de los agentes bactericidas son irreversibles; una vez que las células susceptibles son expuestas a estos agentes, experimentan la muerte celular.

Esta diferencia fundamental en los mecanismos de acción entre los agentes bacteriostáticos y bactericidas tiene importantes implicaciones en el tratamiento de las infecciones bacterianas y en el desarrollo de estrategias terapéuticas adecuadas para combatirlas.

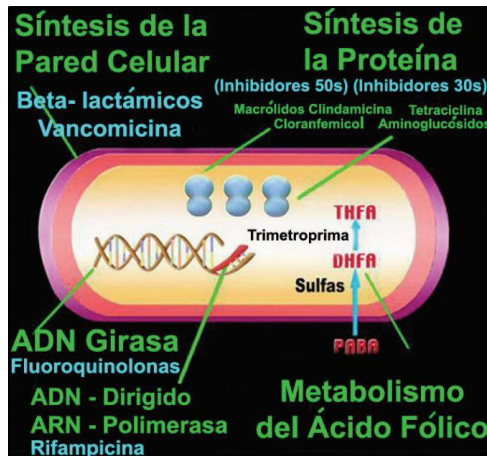


Figura 2. Blancos de algunos agentes antimicrobianos.
Fuente: Pan American Health Organization

Modos de Acción de los Antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos se clasifican según sus modos específicos de acción contra las células bacterianas. Estos pueden interferir con la síntesis de la pared celular, inhibir la síntesis de proteínas, interferir con la síntesis de ácido nucleico o bloquear una vía metabólica clave. Es importante destacar que los modos de acción de los agentes antimicrobianos contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas son muy similares.

En otras palabras, aunque las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas presentan diferencias en su estructura de la pared celular, la actividad de los agentes antimicrobianos dirigidos a ellas sigue patrones comunes. Esto se debe a que los modos de acción fundamentales, como la interferencia con la síntesis de componentes celulares esenciales, son compartidos por ambas clases de bacterias. Esta similitud en los modos de acción permite que muchos agentes antimicrobianos sean efectivos contra una amplia gama de bacterias, independientemente de su clasificación Gram.

Interferencia con la Síntesis de la Pared Celular: es un mecanismo común de acción de muchos agentes antimicrobianos. Estos agentes bloquean la síntesis del péptidoglicano, un componente crucial de la pared celular bacteriana, lo que resulta en la debilitación de la pared y eventualmente en la lisis celular. Por lo tanto, los agentes antimicrobianos que interrumpen

la síntesis de la pared celular son efectivos contra bacterias en crecimiento y se clasifican como bactericidas, ya que causan la muerte de las bacterias en lugar de solo inhibir su crecimiento.

Ingreso a través de los canales porínicos: En bacterias gram-negativas, los antimicrobianos beta-lactámicos, como las penicilinas y las cefalosporinas, ingresan a la célula a través de los canales porínicos presentes en la membrana externa. Una vez dentro de la célula, estas moléculas se unen a las proteínas de unión de penicilina (PBPs), las cuales son enzimas esenciales para la síntesis de la pared celular bacteriana. La unión de los beta-lactámicos a las PBPs, ubicadas en la superficie de la membrana citoplásmica, bloquea su función.

Actividad de los beta-lactámicos en bacterias Gram-positivas: En bacterias Gram-positivas, los antimicrobianos beta lactámicos como las penicilinas y las cefalosporinas se difunden a través de la pared celular, ya que estas bacterias no poseen una membrana externa como las Gram-negativas. Una vez dentro de la célula, las moléculas beta lactámicas se unen a las proteínas de unión de penicilina (PBPs), que son enzimas esenciales para la síntesis de la pared celular bacteriana, de manera similar a lo que ocurre en bacterias Gram-negativas.

Esta unión de los beta-lactámicos a las PBPs resulta en la inhibición de la actividad enzimática, lo que conduce a la formación de paredes celulares debilitadas. Como resultado, las bacterias Gram-positivas se vuelven más susceptibles a la presión osmótica y a la lisis celular. En resumen, el mecanismo de acción de los beta-lactámicos en bacterias Gram-positivas es similar al de las Gram-negativas, aunque con la diferencia de que no hay una membrana externa que interfiera en la difusión de los antimicrobianos hacia la célula.

Este bloqueo resulta en la inhibición de la formación adecuada de la pared celular bacteriana. Como consecuencia, las bacterias son incapaces de mantener su integridad estructural y se vuelven más susceptibles a la presión osmótica del medio externo. Esto lleva a la formación de paredes celulares debilitadas o defectuosas y eventualmente conduce a la lisis celular y la muerte bacteriana.

Interferencia con la membrana citoplásmica: las moléculas de polimixina, un tipo de agente antimicrobiano, tienen la capacidad de penetrar a través de la membrana externa y la pared celular de las bacterias susceptibles, hacia la membrana citoplásmica. Una vez allí, estas moléculas se unen a la membrana citoplásmica y la alteran, causando su desestabilización.

Esta alteración en la membrana citoplásmica provoca la pérdida de su integridad y función normal. Como resultado, el citoplasma de la bacteria se desborda hacia el exterior de la célula, lo que conduce a la muerte celular. Debido a esta acción letal directa sobre las células bacterianas, los agentes antimicrobianos que interfieren con la membrana citoplásmica se clasifican como bactericidas.

Interferencia con la síntesis de proteínas mediante el enlace a la subunidad ribosómica 30S:

Las **tetraciclinas** (eje. tetraciclina, minociclina y doxiciclina) se unen a la subunidad 30S del ribosoma y bloquean la adherencia del RNA de transferencia (tRNA). Puesto que no se pueden agregar más aminoácidos a la cadena de proteínas que está en crecimiento, la síntesis de proteínas es inhibida. La acción de las tetraciclinas es bacteriostática.

Los **aminoglucósidos** (eje. gentamicina, tobramicina, amikacina, y estreptomicina) también se unen a la subunidad 30S del ribosoma y pueden bloquear la síntesis de proteínas de dos maneras diferentes. En primer lugar, estos se pueden adherir a la subunidad 30S del ribosoma y prevenir que la subunidad 30S se adhiera al RNA mensajero (mRNA). Segundo, la presencia del aminoglucósido en el ribosoma podría provocar la lectura errada del mRNA. Esto resulta en la inserción de aminoácidos erróneos en la proteína o en la interferencia con la capacidad de los aminoácidos para conectarse unos con otros. Estas actividades por lo general ocurren de manera simultánea y el efecto total es bactericida.

Inhibición de la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad ribosómica 50S.

Los **macrólidos** (eje. eritromicina, azitromicina y claritromicina) y las lincosámidas (eje. clindamicina) se adhieren a la subunidad ribosómica 50S provocando la terminación del crecimiento de la cadena proteica y la inhibición de la síntesis de proteínas. Estos son primordialmente bacteriostáticos.

El **cloramfenicol** también se une a la subunidad 50S del ribosoma e interfiere con la unión de aminoácidos a la proteína en crecimiento. Los agentes antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas de esta forma son bacteriostáticos.

Inhibición de la síntesis de proteínas mediante mecanismos que al momento están en investigación

La **linezolid** (una oxazolidinona) es un nuevo potente inhibidor de la síntesis de proteínas. Es activa contra una gran variedad de bacterias Gram-positivas pero no tiene una actividad clínicamente útil contra las bacterias Gram-negativas.

La interferencia con la síntesis de ácido nucleico es causada por dos tipos de agentes antimicrobianos

Las **fluoroquinolonas** (eje. ácido nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina y gemifloxacina) interfieren con la síntesis de ADN bloqueando la enzima ADN girasa. La ADN girasa ayuda a enrollar y desenrollar el ADN durante la replicación de ADN. La enzima se adhiere al ADN e introduce rupturas dobles en las cadenas que permiten al ADN desenrollarse. Las fluoroquinolonas se unen al complejo ADN girasa-ADN y permiten a las cadenas de ADN rotas liberarse dentro de la célula lo que conduce a la muerte celular.

La **rifampicina** se une a la ARN polimerasa ADN dependiente lo que bloquea la síntesis de ARN y resulta en la muerte de la célula.

Inhibición de la ruta metabólica de la síntesis de ácido fólico causada por sulfonamidas y trimetoprima:

Para muchos organismos, el ácido para-amino benzoico (PABA) es un metabolito esencial que desempeña un papel fundamental en la síntesis de ácido fólico, un precursor crucial para la síntesis de ácidos nucleicos. Las sulfonamidas son estructuras análogas al PABA y compiten con él por la enzima dihidropteroato sintetasa, interfiriendo así con la síntesis de ácido fólico.

Por otro lado, la trimetoprima actúa en la ruta de síntesis del ácido fólico en un punto posterior al de las sulfonamidas, inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa. Tanto la trimetoprima como las sulfonamidas pueden usarse por separado o en combinación. Cuando se utilizan juntas, generan un bloqueo secuencial en la ruta de síntesis del ácido fólico, lo que resulta en un efecto sinérgico, es decir, un efecto combinado que es mayor que la suma de sus partes individuales.

Mecanismos de resistencia Antimicrobiana

Existen varias formas en las que los microorganismos pueden desarrollar resistencia a los agentes antimicrobianos. Estas incluyen:

1. Producción de enzimas que degradan el agente antimicrobiano antes de que alcance su blanco, o modificación del agente antimicrobiano de tal manera que ya no puede ser reconocido por su blanco.
2. Desarrollo de una pared celular que se vuelve impermeable al agente antimicrobiano, impidiendo su entrada en la célula bacteriana.
3. Mutación del sitio de ataque del agente antimicrobiano, de modo que ya no puede unirse efectivamente a su blanco en la bacteria.
4. Presencia de bombas de eflujo en la bacteria, que expulsan activamente el agente antimicrobiano fuera de la célula antes de que pueda alcanzar su blanco.
5. Alteración genética de rutas metabólicas específicas dentro de la bacteria, de modo que el agente antimicrobiano ya no pueda provocar el efecto deseado en la célula.

Estas estrategias de resistencia pueden surgir naturalmente a través de la selección natural en respuesta a la presión antimicrobiana, lo que subraya la importancia de utilizar los antimicrobianos de manera prudente y limitada para reducir la aparición y propagación de bacterias resistentes.

Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Las enterobacterias son una familia de bacterias que viven en el intestino de las personas sin producir daño, dando lugar a una situación que se denomina colonización. Las especies más importantes para la salud humana son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *Citrobacter spp.*

Con todo, cuando las enterobacterias acceden a otros lugares del cuerpo humano, producen una infección que puede ocasionar enfermedad. Las más frecuentes son las infecciones urinarias (que están muy relacionadas con el uso de dispositivos urinarios, principalmente el sondeo vesical) y las infecciones respiratorias, en general debidas a microaspiraciones.

Con menor frecuencia se producen infecciones de localización quirúrgica (superficiales o profundas), así como infecciones de catéteres o de otros dispositivos intravasculares. En cualquiera de las infecciones previas se puede detectar la enterobacteria en sangre (bacteriemia).

Las enterobacterias se transmiten por contacto directo con la piel y las mucosas de la persona afectada, con sus fluidos (heces, orina) o con heridas contaminadas; o por contacto indirecto, a través de objetos, materiales y superficies ambientales contaminadas, que estuvieron en contacto reciente con la persona afectada.

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son un subtipo de enterobacterias que son capaces de producir carbapenemasas, unos enzimas que en la mayor parte de los casos hacen que la enterobacteria sea resistente a los carbapenems, que son un grupo de antibióticos betalactámicos de última línea terapéutica; es decir, que se reservan para tratar infecciones que no son sensibles a otros antibióticos.

La producción de carbapenemasas no es el único mecanismo de resistencia a los carbapenems del que pueden disponer las enterobacterias, pero es el más frecuente y relevante para la salud, porque cuando una persona está infectada con una EPC no es infrecuente que queden muy pocas alternativas terapéuticas.

De este modo, para no tener que llegar a esta situación lo más eficaz es evitar la infección, a través de la prevención y el control de la transmisión de las EPC de una persona a otra, especialmente en los hospitales y en los centros residenciales, ya que ambos lugares están asociados a un mayor riesgo de transmisión de las EPC.

En este estudio, evaluamos las fluctuaciones en la frecuencia de colonización de EPC en pacientes internados en el contexto de la pandemia de COVID-19 (2020 a 2022) y prepandemia (2019).

Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar la frecuencia de pacientes colonizados con Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en el servicio de UTI (Unidad de Terapia Intensiva) y el servicio de UCIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos) durante los años 2019 a 2022.

Objetivo específico:

- Describir los resultados según edad (años), género (Masculino/Femenino), periodo de la pandemia (2020 a 2022), infección por SARS-CoV2 (Detectado/No detectado) y tiempo de internación (en semanas).



MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes con estudios para la presencia de EPC (incluida KPC) que cursaron una internación en el Complejo Médico Policial Churruca-Visca, entre el 1 enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2022. El hospital Churruca se encuentra en el tercer nivel de atención, ubicado en Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Testeo de SARS-CoV2

Se utilizó el ensayo *Real Time SARS-CoV-2 (molecular.abbott/us/en/home)* es una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa (RT) en tiempo real (rt) destinada a la evaluación de la detección cualitativa de ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 en hisopados nasales anteriores, nasofaríngeos (NP) y orofaríngeos (OP), tomadas a pacientes con sospecha de COVID-19. El ARN del SARS-CoV-2 generalmente es detectable en muestras respiratorias durante la fase aguda de infección. El ensayo es un ensayo de doble objetivo para los genes RdRp y N (**Figura 3**).

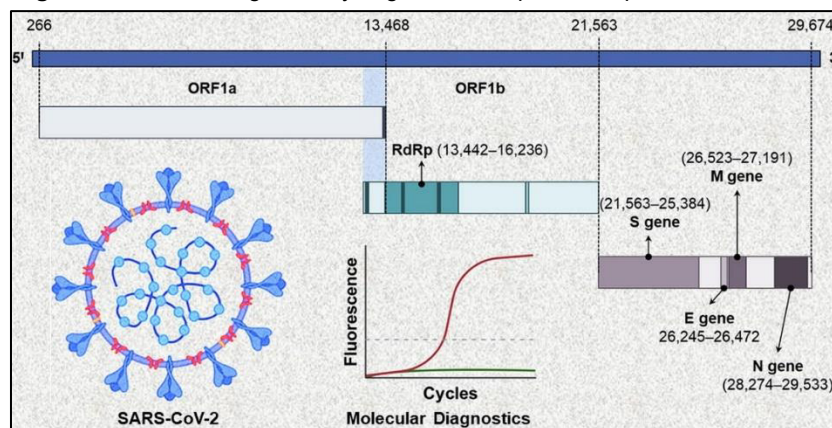
Al comienzo de la preparación de la muestra, se introduce en cada muestra una secuencia de ARN que no está relacionada con la secuencia objetivo del SARS-CoV-2. Esta secuencia se amplifica simultáneamente mediante RT-PCR y sirve como control interno (CI) para demostrar que el proceso ha avanzado correctamente para cada muestra.

El ensayo de *Real Time* para SARS-CoV-2 detecta el virus y las secuencias objetivo de CI mediante el uso de sondas de oligonucleótidos fluorescentes específicas para el objetivo.

Las sondas no generan una señal a menos que estén unidas específicamente al producto amplificado. Las sondas están marcadas con el mismo fluoróforo y la sonda específica de IC está marcada con un fluoróforo diferente, lo que permite la detección simultánea de productos amplificados por SARS-CoV-2 y IC en el mismo tubo de reacción.

El ensayo *Real Time SARS-CoV-2* se realizó en el sistema Abbott m2000 que consta de una unidad de preparación de muestras, el m2000sp y una unidad de amplificación y detección, el m2000rt. Los parámetros de aplicación específicos del ensayo Abbott *Real Time SARS-CoV-2* están contenidos en un archivo de especificación de aplicación específica del ensayo.

Figura 3. Se observa genoma y segmentos amplificados por RT-PCR Real Time



Fuente: Adeel Afzal, et al. 2020

Testeo de EPC

Se consideró adquisición por EPC estrictamente nosocomial (no comunitaria) a aquellos casos con resultado previo negativo después de la internación.

Se utilizó el kit CHROMagar™ KPC, el cual es un medio de cultivo cromogénico selectivo y diferencial, destinado a la detección cualitativa directa de la colonización gastrointestinal por EPC.

Protocolo:

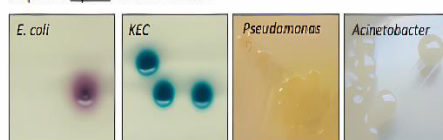
1. Las muestras de hisopados rectales se las coloca en un tubo con tioglicolato y se las deja incubando durante 24hs en estufa a 37°C en condiciones aerobias.
2. A las 24 hs se toma el hisopo y se siembra en forma de estría sobre una placa de petri con medio CHROMagar KPC. En la misma placa se debe sembrar los controles positivos y negativo, los cuales son necesarios para la posterior lectura.
3. Se deja incubando la placa entre 18 a 24hs en estufa a 37°C en condiciones aerobias.
4. Los resultados pueden interpretarse tras 18-24hs de incubación aeróbica a 37°C.

INTERPRETACIÓN

Lectura e interpretación cualitativa de las placas de Petri

Microorganismo	Aspecto típico de las colonias
Carbapenem ^R <i>E. coli</i>	→ rosa oscuro a rojizo
Carbapenem ^R KEC (<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i>)	→ azul metálico (+/- halo rojizo)
Carbapenem ^R <i>Pseudomonas</i>	→ translúcidas, (+/- pigmen- tación natural de crema a verde)
Carbapenem ^R <i>Acinetobacter</i>	→ crema
<i>Stenotrophomonas</i>	→ incoloras
Tinciones Gram (+)	→ cepas
Inhibidas por Carbapenem ^S	→ inhibidas
Levaduras	→ inhibido en su mayor parte

Aspecto **típico** de las colonias



Las imágenes mostradas no son contractuales.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon medidas de distribución de frecuencia en número de casos y porcentaje. Para la asociación de variables se utilizó el Test de Chi al cuadrado. La magnitud de la asociación se calculó mediante regresión logística expresando resultado con *Odds Ratio* y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Para las variables numéricas de distribución normal se usó *test-t* de *Student* y coeficiente de correlación de *Pearson*. El análisis estadístico y confección de gráficos se realizó mediante el programa estadístico SPSS, incorporado en el *software OriginPro v2024*, el cual a su vez se utilizó para la confección de gráficos (www.originlab.com/origin).

Dictamen del comité de Bioética

Dado que se trata de un estudio retrospectivo observacional mediante la revisión y compilación de resultados de laboratorio e historias clínicas, esta investigación no requirió la obtención de consentimiento informado. Los investigadores preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento codificado de los mismos. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de Investigación Clínica del Hospital Churruca

(referencia IP 284/15). La recolección de datos de laboratorio y clínicos se realizó a partir de las herramientas informáticas DNLab v3.1 (www.dedalus.com) y ANGEL (proyectoangel.net) respectivamente.



La intención del presente trabajo fue describir el impacto de la pandemia por COVID-19 en la prevalencia de la colonización por EPC en pacientes internados en nuestro hospital. Como ya se describió en materiales y métodos, los resultados de laboratorio históricos para cada determinación fueron descargados y filtrados usando planilla de Excel.

Distribución por edad y sexo

En primer lugar, se realizó una distribución de los resultados de EPC por edad y sexo. La distribución por edades no mostro diferencias significativas entre ambos periodos estudiados, en los cuales se observó un aumento en el número de solicitudes y resultados positivos para EPC en el rango etario de 0 a 5 años (tendencia no significativa $p>0.05$) en internación pediátrica y de 70 a 80 años para adultos (diferencia significativa, $p<0.001$), **Figura 4**.

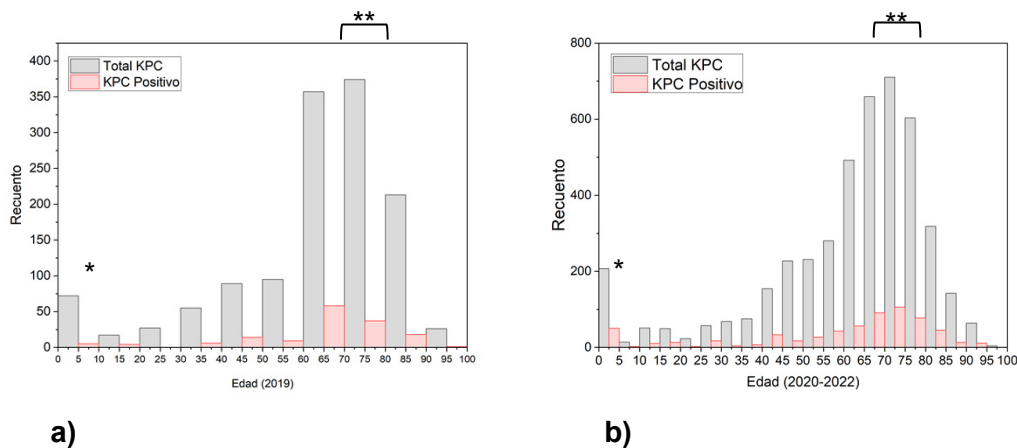


Figura 4. Distribución de EPC (KPC) por edad durante el periodo pre-pandemia (a) y pandemia (b). (*) Tendencia no significativa en pediátricos de 0 a 5 años $p=0.131$. (**) diferencia significativa en comparación al resto de grupos etarios, $p<0.001$. Test *Chi-cuadrado*.

En cuanto a la distribución por sexo en los resultados para EPC tampoco mostro diferencias significativas entre ambos periodos. No obstante, se observó una mayor frecuencia de colonización por EPC en hombres adultos para ambos periodos ($p<0.05$, *Chi-cuadrado*), **Figura 5**.

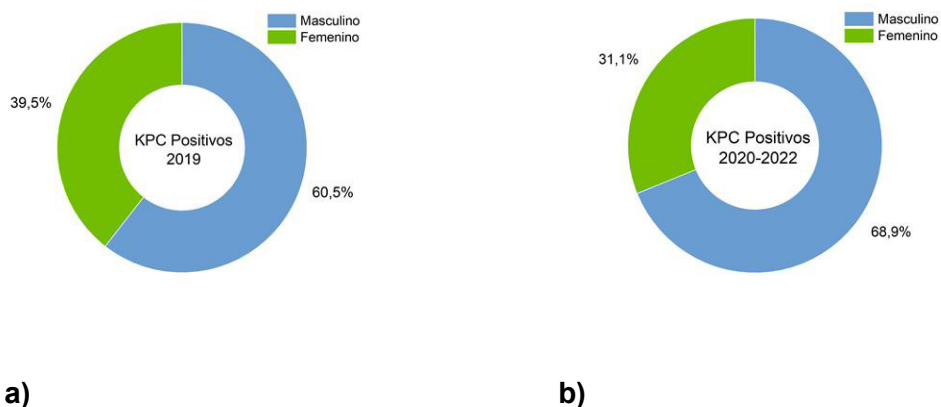


Figura 5. Distribución de EPC por sexo durante el periodo pre-pandemia (a) y pandemia (b)

Número de solicitudes para EPC

A su vez, en cuanto al número de solicitudes para EPC, durante 2020 no se observó un aumento significativo en comparación con el periodo prepandemia de 2019, el cual se mantuvo con un promedio de 107,6 pedidos/mes.

En nuestro Hospital, las primeras internaciones con sospecha de COVID-19 fueron registradas a partir del mes abril de 2020, y si bien, como se mencionó anteriormente, no influyo en el aumento de solicitudes para EPC durante este año (4% interanual, $p=0.458$), sí se observó un aumento del 23.5% en la frecuencia promedio de pedidos para EPC durante el periodo 2021-2022 ($p= 0.0124$). La concordancia más notable entre internaciones con sospecha de COVID-19 y frecuencia de pedidos para EPC se observó durante el año 2021, con un pico durante los meses de marzo a agosto, **Figura 6**.

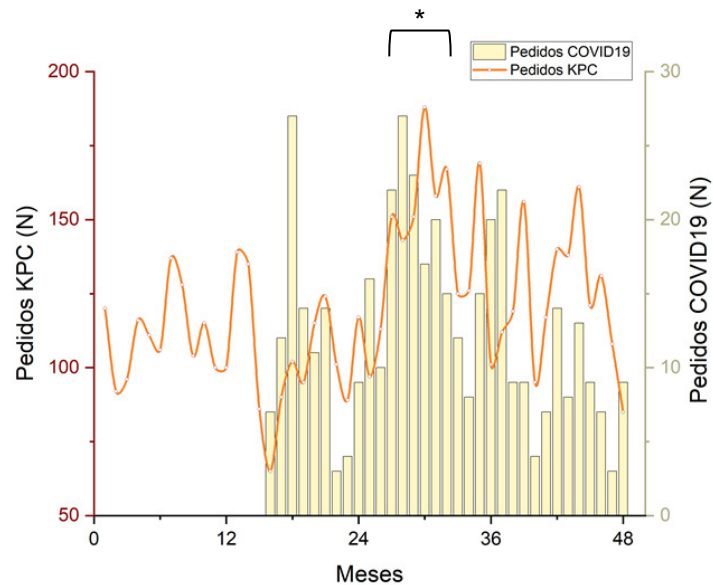


Figura 6. Recuento de pedidos para EPC (KPC) y tests para COVID-19 desde 2019 a 2022. (*) Se destaca el periodo de marzo a agosto de 2021 donde se observó el mayor número de solicitudes para EPC (*t test, p<0.001*)

Prevalencia de resultados positivos para EPC

A su vez la prevalencia de resultados positivos para EPC también fue afectada durante la pandemia por COVID-19. Durante el periodo prepandemia, la frecuencia promedio observada fue de 11.1%, mientras que durante el periodo pandémico evaluado fue del 14.9%, *OR: 1.3 (IC 95%: 1.071, 1.567), p=0.003842*. Los picos de mayor prevalencia de colonización por EPC fueron observados durante los meses de abril a diciembre de 2020, con un promedio de resultados positivos del 18,4%, *OR: 1.7 (IC 95%: 1.368, 2.206), p<0.0001*, y durante el año 2022, con un promedio de resultados positivos del 17,3%, *OR: 1.6 (IC 95%: 1.310, 2.017), p<0.0001*, **Figura 7**.

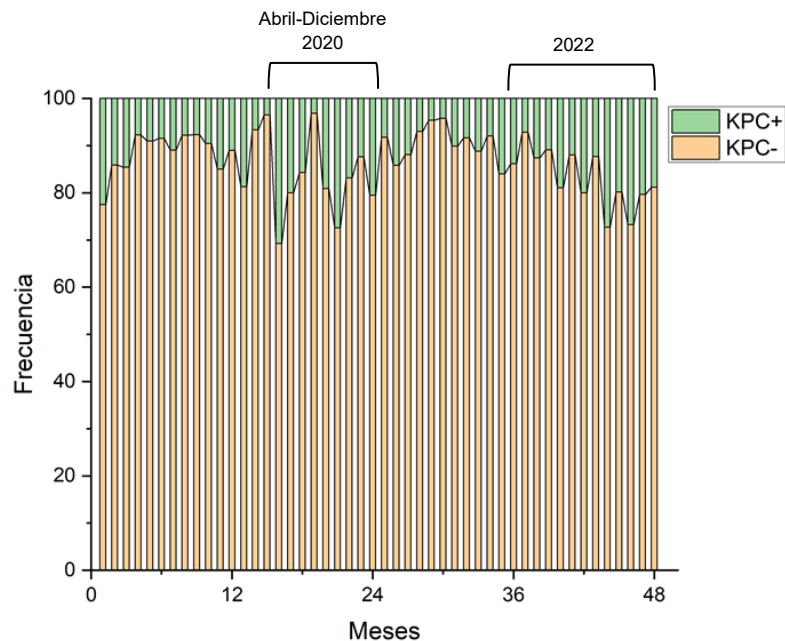


Figura 7. Frecuencia de EPC positivos desde 2019 a 2022. Se destacan los meses de mayor prevalencia de colonización por EPC.

Periodo de internación

Por último, evaluamos el periodo de internación en función de la frecuencia de resultados positivos para EPC. Los datos recopilados mostraron que durante los periodos de 2019 a 2021, la frecuencia de EPC se encontró alrededor del 5%, significativamente menor en comparación con los observados para mayores tiempos de internación (2 a 12 semanas), con frecuencias promedio de 15% para 2019, 22,8% para 2020, 12.5% para 2021, **Figura 8, a-c**. Para el año 2022, observamos un aumento del 10% de EPC durante la primera semana de internación en comparación con los periodos 2019 a 2021, y por este motivo, no se encontró una diferencia significativa con respecto a mayores tiempos de internación (*1 semana=15%*, *>1 semana=15.5%*, ver **Figura 8.d**).

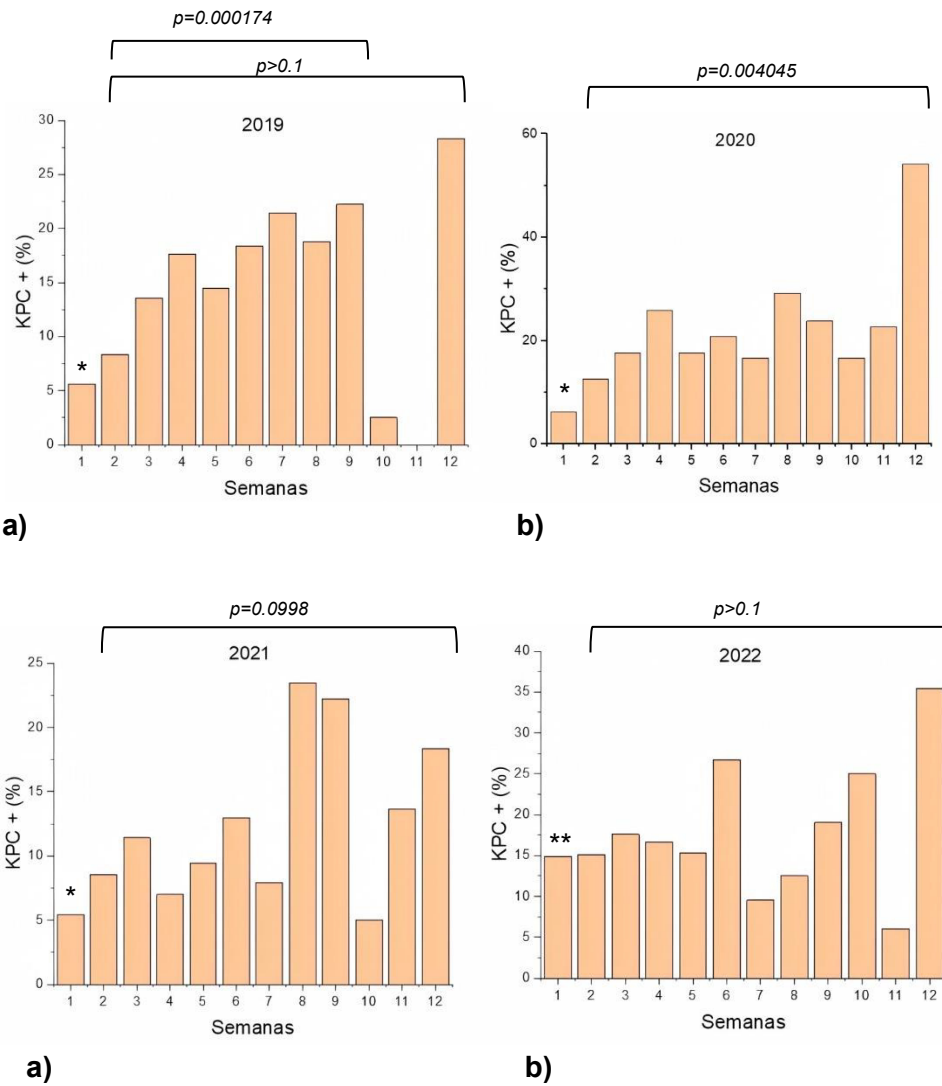


Figura 8. Frecuencia de EPC según periodo de internación. (*) Se destaca la primera semana de internación en los años (2019-2021) que mostraron una marcada diferencia con el aumento de semanas de internación (*Test de Pearson*). (**) En 2022 se observó del 10% la frecuencia de EPC en la primera semana en comparación con años anteriores.



DISCUSIÓN



Los resultados obtenidos proporcionan una visión profunda de cómo la pandemia de COVID-19 ha impactado la frecuencia y distribución de la colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en pacientes hospitalizados. Estos resultados reflejan una serie de hallazgos interesantes que requieren una evaluación cuidadosa y una interpretación contextualizada.

En primer lugar, se observó una mayor frecuencia de colonización por EPC en hombres adultos durante ambos períodos estudiados, lo que sugiere posibles diferencias en la susceptibilidad entre los sexos. Aunque no se detectaron diferencias significativas en la distribución por sexo entre los períodos prepandémico y pandémico, esta observación subraya la importancia de considerar factores demográficos en la evaluación de la resistencia antimicrobiana.

En cuanto a la distribución por edad, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los períodos estudiados, se observó un aumento en el número de resultados positivos para EPC de 70 a 80 años para adultos durante la pandemia. Estos hallazgos podrían indicar una mayor vulnerabilidad de ciertos grupos de edad a la colonización por EPC durante la pandemia, lo que podría estar relacionado con la exposición diferencial al virus SARS-CoV-2 y al uso de antibióticos.

El aumento en el número de solicitudes para EPC durante el período pandémico, particularmente durante el año 2021-2022, es un hallazgo notable que sugiere una posible asociación entre la pandemia de COVID-19 y la frecuencia de colonización por EPC. Aunque no se observó un aumento significativo en el número de solicitudes durante el año 2020, el aumento del 23.5% durante el período 2021-2022 es consistente con la aparición y propagación de la pandemia en ese momento.

La asociación entre las internaciones con sospecha de COVID-19 y la frecuencia de pedidos para EPC durante el año 2021, con un pico durante los meses de marzo a agosto, indica una posible correlación entre la actividad epidémica y la demanda de pruebas para la detección de EPC. Este hallazgo sugiere una interacción dinámica entre la pandemia de COVID-19 y la atención hospitalaria, que podría influir en la detección y gestión de EPC en entornos clínicos.

La prevalencia aumentada de resultados positivos para EPC durante la pandemia de COVID-19, con picos significativos observados durante los meses de abril a diciembre de 2020 y

durante el año 2022, confirma la influencia de la pandemia en la dinámica de colonización por EPC. Este hallazgo podría atribuirse a una combinación de factores, incluido el aumento del uso de antibióticos, la presión selectiva sobre las poblaciones bacterianas y las interrupciones en las prácticas de control de infecciones debido a la carga asistencial y las limitaciones de recursos durante la pandemia.

El análisis del periodo de internación en función de la frecuencia de resultados positivos para EPC reveló un aumento significativo en la colonización por EPC durante los períodos más prolongados de internación, con una tendencia a la estabilización durante el año 2022. Esta observación subraya la importancia de la duración de la estancia hospitalaria como un factor de riesgo para la adquisición y propagación de EPC, y sugiere la necesidad de estrategias de prevención y control dirigidas específicamente a pacientes con estancias prolongadas en el hospital.

Cabe resaltar, que en este estudio no se clasificó a los pacientes en infectados y colonizados, considerando los criterios de las definiciones del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). ni se valoró la presencia de sepsis o la presencia de shock séptico. Si bien estas variables estuvieron fuera del alcance del presente trabajo, sería de suma importancia evaluarlos en el futuro.

En conjunto, estos resultados destacan la compleja interacción entre la pandemia de COVID-19 y la resistencia antimicrobiana, especialmente en el contexto de las EPC. Es fundamental continuar monitoreando y evaluando estos patrones para informar estrategias de control de infecciones y optimizar el uso de antimicrobianos en entornos clínicos, con el objetivo de mitigar los riesgos asociados con la emergencia de bacterias resistentes en el contexto de la pandemia y garantizar la atención segura y efectiva de los pacientes.



1. Tzouveleki, L. S., Markogiannakis, A., Psychogiou, M., Tassios, P. T., & Daikos, G. L. (2012). Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 682-707. DOI: 10.1128/CMR.05035-11
2. Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(suppl_1), S28-S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282
3. Nordmann, P., Dortet, L., & Poirel, L. (2012). Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*, 18(5), 263-272. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.03.003
4. van Duin, D., & Bonomo, R. A. (2016). Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Clinical Infectious Diseases*, 63(2), 234-241. DOI: 10.1093/cid/ciw243
5. Sherry, N., Howden, B., & Bowden, R. (2018). Antimicrobial resistance in the era of the COVID-19 pandemic: impact on the use of antibiotics for respiratory illness. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 63-67. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.028
6. Temkin, E., & Adler, A. (2017). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1388(1), 190-200. DOI: 10.1111/nyas.13230
7. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., & Pulcini, C. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
8. World Health Organization. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
9. Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Giamarellou, H., Viscoli, C., Daikos, G. L., & Dimopoulos, G. (2018). Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(2), 133-144. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.013
10. Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Treccarichi, E. M., Tumietto, F., Marchese, A., ... & Bassetti, M. (2012). Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of

- combination therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 55(7), 943-950. DOI: 10.1093/cid/cis588
11. Bonomo, R. A. (2017). New Delhi metallo- β -lactamase and multidrug resistance: a global SOS? *Clinical Infectious Diseases*, 65(4), 545-547. DOI: 10.1093/cid/cix375
 12. Logan, L. K., & Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group. (2016). Strategies for clinical management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clinical Infectious Diseases*, 1, S32-S37. DOI: 10.1093/cid/ciw244
 13. Falcone, M., Russo, A., Iacovelli, A., Restuccia, G., Ceccarelli, G., Giordano, A., ... & Venditti, M. (2016). Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 444-450. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.021
 14. Tamma, P. D., Goodman, K. E., Harris, A. D., Tekle, T., Roberts, A., Taiwo, A., ... & Simner, P. J. (2017). Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 64(3), 257-264. DOI: 10.1093/cid/ciw723
 15. Borer, A., Saidel-Odes, L., Eskira, S., Nativ, R., Riesenber, K., Livshiz-Riven, I., ... & Peled, N. (2012). Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *American Journal of Infection Control*, 40(5), 421-425. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.05.011
 16. Satlin, M. J., Jenkins, S. G., & Walsh, T. J. (2014). The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases*, 58(9), 1274-1283. DOI: 10.1093/cid/ciu052
 17. Vardakas, K. Z., Tansarli, G. S., Rafailidis, P. I., & Falagas, M. E. (2012). Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(12), 2793-2803. DOI: 10.1093/jac/dks301
 18. Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., Pascual, A., & Spanish Collaborating Group for the Study of Bacterial Resistance in C. (2018). Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(2), e00079-17. DOI: 10.1128/CMR.00079-17

19. Pitout, J. D., Nordmann, P., & Poirel, L. (2015). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 5873-5884. DOI: 10.1128/AAC.01019-15
20. Albiger, B., Glasner, C., Struelens, M. J., Grundmann, H., & Monnet, D. L. (2015). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*, 20(45), 30062. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062