

Manejo y prevención de las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.

Un consenso multi-sociedades de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), International Society of Chemotherapy (ISC), Asociación Panamericana de Infectología (API), Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO), Infection Control African Network (ICAN), Medterrean Society of Chemotherapy (MSC) y Federation of European Societies for Chemotherapy and for Infections (FESCI).

Levy Hara Gabriel¹, Gould Ian², Endimiani Andrea³, Ramón Pardo Pilar⁴, Daikos George⁵, Po-Ren Hsueh⁶, Mehtar Shaheen⁷, Petrikos George⁸, Casellas José María^{9†}, Daciuk Lucía¹⁰, Paciel Daniela¹¹, Novelli Andrea¹², Saginur Raphael¹³, Pryluka Daniel¹⁴, Medina Julio¹¹, Savio Eduardo¹¹.

1 Infectious Diseases Unit, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires City, Argentina.

2 Medical Microbiology, Royal Infirmary, Aberdeen, UK.

3 Institute for Infectious Diseases, University Bern, Bern, Switzerland.

4 Pan American Health Organization/World Health Organization, WDC, USA.

5 First Department of Propaedeutic Medicine, University of Athens, Athens, Greece.

6 Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

7 Division of Community Health, Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, South Africa.

8 Forth Department of Internal Medicine, University General Hospital ATTIKON, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.

9 Infection Control Committee, Sanatorio Parque y de Niños, Rosario, Argentina.

10 Division of Infectious Diseases, Hospital Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

11 Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

12 Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Italy.

13 Ottawa Hospital Research Institute and University of Ottawa, Canada.

14 Infectious Diseases Unit, Hospital Vélez Sarsfield, Buenos Aires City, Argentina.

Introducción

Los carbapenemes (imipenem, meropenem, ertapenem, and doripenem) constituyen con frecuencia el último refugio para tratar infecciones producidas por β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) u organismos de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de AmpC mediada por plásmidos (pAmpC). Estos patógenos son frecuentemente co-resistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos (ATM) (1Papp-Wallace; 2 Pitout ; 3 Perez).

Estos β -lactámicos son cruciales para el manejo de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud (IACS).

Desafortunadamente, la prevalencia de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (EPC) ha aumentado durante los últimos 10 años, comprometiendo seriamente el armamento terapéutico (4 Nordmann+ Naas, 5 Cantón R, 6 Casellas JM). Las carbapenemasas clase A de *K. pneumoniae* (KPCs) y las enzimas clase B metalo- β -lactamasas (MBL) (ej., aquéllas del tipo VIM e IMP) han sido comunicadas en todo el mundo, siendo endémicas en algunas regiones. Las carbapenemasas clase D del tipo OXA-48 han sido identificadas con más frecuencia en la región Mediterránea y Europa. Recientemente, la MBL-1 New Delhi (NDM-1) fue identificada y se ha diseminado en varios países.

La prevalencia creciente de EPC genera un desafío para el tratamiento de las IACS. Para asegurar su control se deberá diseminar en forma amplia información entre microbiólogos, clínicos

y administradores que toman decisiones. El presente consenso internacional multisociedades constituirá una herramienta útil para todos aquéllos involucrados en el problema.

Metodología

Este consenso fue realizado por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos y especialistas de Salud Pública pertenecientes a siete organizaciones y sociedades científicas de todo el mundo. Todos ellos han sido seleccionados en razón de su experiencia epidemiológica, microbiológica y/o terapéutica en infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* multirresistentes a drogas (MRD).

La metodología utilizada consistió en revisar los artículos identificados a través de MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, y diferentes sitios web (ej., Google y Medscape). También se realizó una revisión de las referencias provenientes de las publicaciones más relevantes que permitieran identificar otros estudios de valor. Los estudios importantes incluyeron cohortes prospectivas, caso-control y otros estudios descriptivos. Adicionalmente, otras recomendaciones fueron revisadas.

Debido a la falta de ensayos aleatorizados y controlados para el tratamiento de infecciones por EPC, muchas de las recomendaciones terapéuticas se basan en la discusión y análisis del nivel de evidencia de cada uno de los artículos, y en la experiencia de los autores del presente consenso.

El trabajo fue desarrollado por vía electrónica entre marzo y mayo de 2012. El 19 de mayo se realizó un encuentro presencial de algunos autores en Córdoba (Argentina), en el marco del XII Congreso Argentino de Infectología SADI 2012. Las sugerencias finales, revisión y aceptación completa por parte de los autores se completaron en junio de 2012.

Clasificación de las carbapenemasas

Las carbapenemasas están codificadas por los genes *bla* transportados en elementos móviles (ej, plásmidos y/o integrones) que facilitan su transmisión horizontal entre las especies de Gram-negativos (7 Nordmann P+ Dortet L, 8 Orsi, 9 Pfeifer, 10 Maltezou). Las β -lactamasas con actividad hidrolítica frente a carbapenemes han sido identificadas en cada uno de las clases moleculares de Ambler, pero aquéllas de las clases A, B y D tienen el mayor impacto epidemiológico.

Una variedad de carbapenemasas de **Clase A** han sido descritas; algunas están codificadas por cromosomas (ej, NmcA, SME, IMI-1) y otras por plásmidos (e.g., KPC-types, IMI-2, GES-types) (11 Queenan). Los tipos KPC son las enzimas clínicamente más comunes en este grupo. Las KPC son más frecuentemente transportadas y expresadas por aislamientos de *K pneumoniae*, pero no están confinadas a este organismo. De hecho, han sido halladas en *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, así como en Gram negativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* y *Acinetobacter* spp. (4 Nordmann + Naas, 12 Hirsch). Para las bacterias productoras de KPC, el nivel de resistencia a carbapenemes puede variar en forma marcada, siendo ertapenem la droga con menor actividad. Las enzimas KPC son en general ampliamente activas frente a todos los β -lactámicos, pese al hecho de que pueden resultar susceptibles en las pruebas a algunos carbapenemes- fuera del ertapenem- cuando se realizan los estudios estándar (ver abajo, sección Identificación) (13 Endimiani; 14 Vading).

Las enzimas **Clase B** MBL son más frecuentemente de los tipos VIM e IMP, pero la recientemente emergida NDM-1 se está convirtiendo en la carbapenemasa más amenazante (15 Overturf). Las enzimas MBL se encuentran en todo el mundo, y como las KPC se diseminaron rápidamente (en especial la NDM-1), presentando una seria amenaza debido a su prolífica diseminación y su habilidad para hidrolizar todos los β -lactámicos, con excepción del aztreonam. La mayoría de las productoras de MBL son *K. pneumoniae* multirresistentes adquiridas en el hospital, pero también incluyen *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp.

Descritas en 2008 – y retrospectivamente encontradas en aislamientos del 2006 (16 Castanheira; 17 Yong; 18 Kumarasamy)-, las *Enterobacteriaceae* productoras de NDM-1 han sido

identificadas en todos los continentes excepto Sudamérica. Los plásmidos que transportan el gen *bla*_{NDM-1} son diversos y pueden contener un alto número de genes de resistencia asociados con otros codificadores de carbapenemasas (ej, OXA-48, VIM-types), cefalosporinas AmpC mediados por plásmidos (ej., tipos CMY), BLEE (ej., tipos CTX-M), resistencia a aminoglucósidos (16S RNA methylases), macrólidos (esterasa), rifampicina (enzymes modificadoras) y sulfametoxazol. Estos plásmidos son frecuentemente adquiridos por aislados de *K. pneumoniae* – típicos patógenos nosocomiales- pero también por *E. coli* y – sorprendentemente- por muchos Gram-negativos ambientales (19 Nordmann P+ Poirel L, 18 Kumarasamy, 20 Walsh).

Las enzimas **Clase D** están principalmente representadas por productoras símil OXA-48 (ej., OXA-48, OXA-162, y OXA-181). Desde 2003 estas enzimas han sido extensamente comunicadas desde Turquía como fuente de brotes nosocomiales, y luego distribuidas por Europa, sur y este de la región Mediterránea, y África. La rápida diseminación de *Enterobacteriaceae* (principalmente *E. coli*) productoras de carbapenemasa OXA-48 vinculada con la diseminación de un plásmido simple auto-transferible representa otro ataque importante a nuestros sistemas de salud. Dado que muchas de estas cepas no exhiben resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro, y que tienen solo una reducida sensibilidad a carbapenemes, su reconocimiento y detección representa un desafío. (21 Poirel+ Potron).

Identificación de productoras de carbapenemasas

La detección de EPC es frecuentemente dificultosa. De hecho, estos aislados no siempre muestran valores de CIM para carbapenemes dentro del rango de resistencia. Su detección se basa inicialmente en las pruebas de susceptibilidad realizadas mediante métodos de difusión o sistemas automatizados (ej., Phoenix, Vitek, Microscan). Sin embargo, es importante subrayar que los métodos de referencia para determinar la CIM -como la microdilución en caldo y la dilución en agar- son más sensibles que la difusión en disco, el Etest (bioMerieux) y los sistemas automatizados (13 Endimiani, 14 Vading). En países con bajos ingresos donde las facilidades para las pruebas de laboratorio son inadecuadas y la clasificación de EPC es difícil de obtener, debiera ser considerada la utilización de una versión simplificada para identificar EPC. La indicación y presencia de resistencia a carbapenemes dependerá de los resultados de la difusión en discos con calidad controlada, y los métodos de estudios de laboratorio deben ser fortalecidos.

Los puntos de corte para carbapenemes actualizados en 2012 del Instituto para los Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y del Comité Europeo para las Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios actuales del Instituto para los Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y del Comité Europeo para las Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para la interpretación de estudios de susceptibilidad a carbapenemes en *Enterobacteriaceae*.

Carbapenem	Criterios ^a	CIM (mg/L)			Difusión en disco (mm)		
		S	I	R	S	I	R
Imipenem	CLSI	≤ 1	2	≥ 4	≥ 23	20-22	≤ 19
	EUCAST	≤ 2	4-8	≥ 16	≥ 22	16-21	≤ 15
Meropenem	CLSI	≤ 1	2	≥ 4	≥ 23	20-22	≤ 19
	EUCAST	≤ 2	4-8	≥ 16	≥ 22	16-21	≤ 15
Ertapenem	CLSI	≤ 0.5	1	≥ 2	≥ 22	19-21	≤ 18

	EUCAST	≤ 0.5	1	≥ 2	≥ 25	22-24	≤ 21
Doripenem	CLSI	≤ 1	2	≥ 4	≥ 23	20-22	≤ 19
	EUCAST	≤ 1	2-4	≥ 8	≥ 24	18-23	≤ 17

S, susceptible; I, intermedia; R, resistente

^a CLSI documento M100, S22 – 2012; EUCAST documento 2.0 – 2012

La susceptibilidad a ertapenem ha mostrado ser el más sensible indicador de producción de carbapenemasas, pero cuando se realizan pruebas de difusión, las CIM a imipenem, meropenem o doripenem son también útiles para detectar productoras. En particular, CIM de ≥ 0.5 mg/L para ertapenem y 1 mg/L para imipenem y meropenem constituyen un alerta para pesquisar aislamientos sospechosos. En relación con la implementación del ertapenem como indicador de producción de carbapenemasas, debiéramos estar advertidos de que *Enterobacteriaceae* resistentes a ertapenem -pero susceptibles a imipenem y meropenem- podrían deberse a la pérdida de porinas asociadas con la producción de BLEE o AmpC (22 [Lartigue](#); 23 [Doumith](#)).

La prueba de Hodge modificada (mHT) consiste en un fenotipo genérico que puede ser útil para demostrar la producción de carbapenemasas. Muchos aislados (ej., 4-8) pueden ser estudiados en una única placa de Mueller-Hinton. Sin embargo, es un estudio que consume tiempo y puede carecer de especificidad (ej., cepas falsas-positivas cuando BLEE o pAmpC se asocian con pérdida de porinas) y sensibilidad (ej., débil detección de productoras de NDM y VIM) (4 [Nordmann](#), 24 [CDC](#), 25 [Galani](#)).

La prueba de inhibición basada en ácido borónico se ha comunicado como sensible y específica para la detección de KPC en *K. pneumoniae* cuando es realizada con imipenem, meropenem y cefepime pero no con ertapenem, si los aislados correspondientes co-producen una β -lactamasa del tipo pAmpC (26 [Tsakris](#); 27 [Pasteran](#)).

La tira de Etest MBL puede ser útil para detectar productoras de MBL en la base de inhibición de la actividad de dichas enzimas por el EDTA. Este método – utilizando imipenem en un lado e imipenem más EDTA en el otro- es eficiente para detectar productoras de MBL con alta resistencia, pero pueden fallar en detectar productoras de MBL con baja resistencia al imipenem, especialmente entre las *Enterobacteriaceae*. El uso de ácido dipicolínico como inhibidor de las MBL han mostrado una eficacia similar al EDTA (28 [Giske](#)). Por otro lado, no existen aún pruebas validadas de inhibición para la detección de productoras de símil OXA-48. Sin embargo, el mHT podría retener la capacidad de detectarlas (21 [Poirel OXA-48 review](#)).

No existe un medio de pesquisa universal capaz de detectar todos los tipos de productoras de carbapenemasas con alta sensibilidad y especificidad. Placas de agar conteniendo imipenem en concentraciones 1 mg/L han sido propuestas para pesquisar solamente productoras de KPC. El medio cromogénico CHROMagar KPC ha mostrado una sensibilidad de 100% y especificidad de 98.4% en relación con la reacción de polimerasa en cadena (PCR) (29 [Samra](#)). Sin embargo, este agar selectivo es incapaz de detectar productoras de enzimas símiles OXA-48. Recientemente, un nuevo agar selectivo (ej., SuperCarba) ha mostrado excelente habilidad para detectar todas las clases de productoras de carbapenemasas. (30 [Nordmann P+](#) [Girlich D](#)).

El estándar de oro para la identificación de carbapenemasas se basa en el uso de técnicas moleculares –usualmente PCR-, que pueden ser especialmente de interés epidemiológico. Las principales desventajas de las tecnologías moleculares para la detección de carbapenemasas son su costo, el requerimiento de personal entrenado, y la dificultad para detectar nuevos genes. Por lo tanto, existe una urgente necesidad de contar con pruebas baratas, rápidas, sensibles y específicas para detectar actividad de carbapenemasas. En este contexto, la tecnología de micro-matriz (ej., plataformas CheckPoints) pareciera ser el método más versátil que podría implementarse de rutina para detectar todas las clases de carbapenemasas con alta sensibilidad y especificidad (31 [Endimiani A+](#) [Hujer AM](#); 32 [Bogaerts](#), 33 [Cuzon](#)).

Factores predisponentes e infecciones relacionadas

Como es el caso de las infecciones por otros Gram-negativos multirresistentes (ej., productores de BLEE), los factores de riesgo para infección incluyen edad avanzada, severidad de la enfermedad basal, estadía en UTI, exposición previa a ATM, procedimientos invasivos, trasplantes de órganos o células madre, ventilación mecánica e internación (34 Arnold, 35 Nadkarni, 36 Gasink, 37 Maragakis).

Las infecciones clínicas usualmente consisten en bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones urinarias y quirúrgicas. Las infecciones producidas por EPC – principalmente *K.pneumoniae*– han sido asociadas con aumento de los costos y prolongación de la internación, fallos terapéuticos y mayor mortalidad. Globalmente, presentan una mortalidad atribuible de alrededor del 30-50% (8 Orsi, 38 Patel G+Huprikar, 39 Zahar)

Tratamiento antimicrobiano

Los estudios sobre tratamiento antimicrobiano de las infecciones por EPC se basan en un número limitado de pacientes, provenientes de estudios con grado bajo a medio de evidencia. Por lo tanto, el tratamiento óptimo no ha sido establecido. Es imprescindible enfatizar que para la selección de los ATM deben ser considerados en cada caso particular los estudios de sensibilidad y la localización de la infección.

Polimixinas

La susceptibilidad *in vitro* de las polimixinas (colistina y polimixina B) entre los aislados de EPC oscila globalmente entre el 80 a 100%. Sin embargo, en algunas áreas la resistencia puede ser muy alta debido a la diseminación clonal de cepas resistentes (40 Bogdanovich, 41 Mezzatesta, 42 Kontopoulou).

Colistina es la droga más utilizada. Exhibe una actividad bactericida concentración-dependiente, siendo la relación entre el área bajo la curva (AUC)/CIM el parámetro farmacocinético (PK)/ farmacodinámico (PD) el mejor predictor (43 Dudhani JAC 2010; 44 Dudhani AAC 2010). La colistina es con frecuencia el único agente activo frente a EPC que alcanza niveles séricos adecuados para tratar bacteriemias (34 Arnold). En el pasado, las polimixinas eran utilizadas con baja frecuencia, principalmente debido a su nefro y neurotoxicidad. Sin embargo, la emergencia de patógenos multirresistentes y extremadamente resistentes condujo a renovar el interés y a incrementar su utilización. Subsecuentemente, varios estudios han mejorado el conocimiento sobre el PK/PD de la colistina demostrando que es aparentemente eficaz y relativamente segura (45 Plachouras). La nefrotoxicidad asociada a colistina se observa en un 10%-15% y es – en la mayoría de los casos- transitoria y probablemente relacionada con la dosis y duración del tratamiento (46 Falagas Nephrotoxicity, 47 Pogue JM).

Desafortunadamente, la dosificación más adecuada para maximizar la eficacia clínica no ha sido definida. En un estudio retrospectivo que evaluó pacientes con infecciones por Gram-negativos multirresistentes que recibieron varias dosificaciones diarias de colistina, el análisis multivariado mostró que una dosificación diaria total menor se asoció con una mayor mortalidad (48 Falagas+ Rafailidis, 49 Daikos+ Markogiannakis). Nuevos estudios de PK/PD sugieren que las dosis de carga podrían ser útiles para alcanzar rápidamente concentraciones activas en el sitio de infección (47 Pogue JM, 50 Bergen PJ, 45 Plachouras, 51 Garonzik)

Proteus spp. y *Serratia* spp. son naturalmente resistentes a colistina. Por su parte, la resistencia puede desarrollarse más frecuentemente en *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes que en *A. baumannii* or *P. aeruginosa* multirresistentes (52 Matthaiou, 53 Samonis). El uso incrementado de esta droga se asocia con la emergencia de aislados heterorresistentes (54 Meletis), debido a la alteración de la estructura del lipopolisacárido de membrana. El desarrollo de resistencia durante la terapia puede deberse a la presencia de subpoblaciones heterorresistentes. Este fenómeno fue observado en 15 de 16 aislados de *K. pneumoniae* multirresistentes

considerados susceptibles de acuerdo con la CIM, un resultado consistente con la observación de una muy alta concentración preventiva de mutaciones (55 Poudyal). Pese a que la polimixina B produce muerte bacteriana concentración- dependiente, esto se acompaña del re-crecimiento de subpoblaciones resistentes con poco o nada de efecto post-antibiótico, consistente con la observación clínica de emergencia de resistencia intra-tratamiento. Es de gran preocupación que no solamente se han producido casos aislados, sino brotes descritos en diferentes países (42 Kontopoulou).

Tigeciclina

Es una gliciliciclina – agente bacteriostático- que tiene una buena sensibilidad *in vitro*. Varios estudios comunicaron una demora en la depuración de los organismos, recurrencias de patógenos y la necesidad de una administración prolongada para alcanzar una evolución favorable. La tigeciclina puede no ser confiable para el tratamiento empírico de infecciones donde se sospecha *K. pneumoniae* productoras de KPC en regiones endémicas. Debido a su perfil de PK/PD, no está recomendada para el tratamiento de bacteriemias e infecciones respiratorias. Ensayos con dosis mayores son esperados. *Enterobacteriaceae* con resistencia a esta droga – causada por mutaciones puntuales- han sido comunicadas en aislados clínicos (56 Kelesidis, 57 Anthony). Un alerta reciente de la FDA (58 FDA) recomienda el uso de drogas alternativas a la tigeciclina en el caso de enfermedades severas. Esta sugerencia proviene del análisis de datos acumulados de ensayos clínicos comparativos para diferentes indicaciones que mostraron un aumento de la mortalidad global con tigeciclina.

Aminoglucósidos

La resistencia a aminoglucósidos está aumentando entre las EPC. En cepas susceptibles, datos *in vitro* han mostrado una rápida actividad bactericida de gentamicina en cepas sensibles (59 Bratu). Otras estirpes pueden portar enzimas modificadoras de gentamicina y otros aminoglucósidos -como ampicilina y tobramicina- que han mostrado ser menos efectivas frente a infecciones por *K. pneumoniae* multirresistentes. Cuando los organismos infectantes son sensibles a aminoglucósidos, éstos constituyen una importante opción terapéutica. Son escasos los datos publicados respecto del uso de aminoglucósidos como monoterapia frente a infecciones por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas, por lo que su uso no puede ser recomendado.

Fosfomicina

Es un derivado natural de ácido fosfónico que inhibe la biosíntesis de la pared celular en un estadio previo a los β -lactámicos. Esta droga presenta actividad *in vitro* frente a *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (incluyendo *K. pneumoniae* resistentes carbapenemes (60 Popovic).

La actividad de fosfomicina fue evaluada frente a 68 cepas de *K. pneumoniae* productoras de KPC, 23 de las cuales no eran susceptibles a tigeciclina y/o colistina. Las tasas de sensibilidad fueron 93% para todo el grupo, 87% para las cepas resistentes a tigeciclina y/o colistina, y 83% (5 de 6 aislamientos) para las cepas extremadamente resistentes (tanto a tigeciclina como a colistina) (61 Endimiani+ Patel G). Michalopoulos y col, utilizando 2-4 g cuatro veces al día de fosfomicina en combinación con colistina (seis casos), gentamicina (tres casos) o piperacilina/tazobactam (un caso), obtuvo un prometedor 100% de éxito clínico en el tratamiento de infecciones severas por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes (62 Michalopoulos).

La principal consideración respecto del uso de fosfomicina como la última opción para el tratamiento de infecciones por EPC reside en la potencial emergencia de resistencia durante la terapia. Pese a que datos *in vitro* no siempre correlacionan con las observaciones clínicas, es altamente recomendado utilizar fosfomicina en combinación con otros agentes para la mayoría de las infecciones- con la posible excepción del tracto urinario.

Terapia combinada para infecciones por EPC

Las polimixinas son comúnmente usadas en combinación con otros ATB, pese a que datos prospectivos para evaluar la eficacia de este enfoque no están disponibles. La terapia combinada puede ser útil en prevenir la resistencia (34 Arnold).

Sin embargo, en término de resultados, hay datos limitados que examinan las combinaciones en humanos, con resultados contradictorios.

Qureshi y col (63), en un análisis retrospectivo de 41 bacteriemias por *K. pneumoniae* productoras de KPC, encontraron que la combinación se asoció significativamente con una mayor sobrevida. La mortalidad a 28 días fue 13.3% en el grupo que recibió combinación de ATB, comparada con 57.8% en el grupo de monoterapia ($P= 0.01$). Las combinaciones más comúnmente utilizadas fueron colistina, polimixina B o tigeciclina combinada con un carbapenem. Pese a la susceptibilidad *in vitro*, los pacientes que recibieron monoterapia con colistina-polimixina B o tigeciclina tuvieron una mortalidad más alta que alcanzó el 66.7% (8/12). Hirsch y col (12) revisaron 15 estudios/reportes que incluían a 55 pacientes (57 cursos de tratamiento). La terapia con aminoglucósidos (6/8 pacientes, 75%), combinaciones de polimixinas (8/11, 73%) y tigeciclina (5/7, 71%) aparentaron tener mayores tasas de éxito comparadas con monoterapia con carbapenemes (6/15, 40%) y polimixinas (1/7, 14%). El número absoluto de pacientes tratados es muy pequeño como para extraer conclusiones. Otra limitación es que muchos artículos consistían en reportes de un caso o series chicas donde las definiciones (ej., infección vs. colonización, éxito vs. fallo) no eran claras. Daikos y col (64) realizaron un estudio prospectivo observacional para evaluar la importancia de la producción de VIM en la evolución de pacientes con bacteriemias por *K. pneumoniae*. Las tasas de mortalidad fueron del 8.3% (1/12) para aquéllos pacientes tratados con dos agentes activos, 27% (10/37) para quienes recibieron terapia con una droga activa, 27.8% (5/18) para quienes recibieron tratamiento empírico inapropiado y 28.6% (4/14) para aquéllos que recibieron terapia definitiva inapropiada. Zarkotou y col (65) revisaron la evolución de 53 pacientes que padecieron bacteriemias por *K. pneumoniae* productoras de KPC. Los 20 pacientes que recibieron esquemas combinados tuvieron una evolución favorable. En contraste, 7/15 que recibieron monoterapia apropiada fallecieron ($P = 0.001$). El tratamiento apropiado ($P = 0.003$) y la combinación de antimicrobianos activos ($P = 0.001$) se asociaron significativamente con la sobrevida. Souli y col (66), analizando 18 pacientes con *K. pneumoniae* productoras de KPC-2 no hallaron diferencias en la sobrevida de quienes recibieron colistina sola o combinada, pese a que este último modo fue utilizado más frecuentemente.

Tzouveleki y col (67) recientemente realizaron una búsqueda sistemática para evaluar la eficacia de diferentes regímenes antimicrobianos en el tratamiento de infecciones causadas por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas. Un total de 298 pacientes fueron identificados, 158 infectados por *K. pneumoniae* productoras de KPC y 140 con productoras de MBL. La gran mayoría de los pacientes presentaba infecciones severas: 244 bacteriemias y 32 neumonías. Ciento cuarenta y tres pacientes recibieron monoterapia (una droga activa *in vitro*), 99 recibieron terapia combinada (al menos dos drogas activas) y los 56 restantes recibieron terapia inapropiada (ninguna droga activa). Globalmente, la terapia combinada fue superior a la monoterapia. Dividiendo los pacientes que recibieron combinaciones en dos grupos basados en la inclusión de un carbapenem en el esquema, la menor tasa de fallos (8.3%) se observó entre quienes recibieron regímenes con carbapenem. Los esquemas que no incluían carbapenemes resultaron en tasas más altas de fallo (32.8%) pero menores que quienes recibieron tratamiento inapropiado. Por otro lado, la monoterapia con tigeciclina o colistina resultó en fallos comparables a los observados en pacientes que recibieron terapia inapropiada.

Aun no ha sido aclarado si es útil el uso de carbapenemes en presencia de carbapenemasas (49 Daikos+ Markogiannakis). Sin embargo, considerando los análisis arriba mencionados, la combinación de un carbapenem con otra droga activa, preferentemente un aminoglucósido o colistina, podría reducir la mortalidad si la CIM del carbapenem es ≤ 4 mg/L y la droga es administrada en dosis altas y en infusión prolongada.

Los datos de sinergia *in vitro* soportan el uso de la combinación colistina/tigeciclina (68 Pournaras). Otro estudio (69 Elemam) sugiere que rifampicina, doxiciclina y tigeciclina podrían ser

adiciones útiles a la polimixina B en el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas altamente resistentes. Polimixina B y rifampicina fueron sinérgicas *in vitro* frente a 15/16 aislados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes (59 [Bratu](#)).

Una estrategia de combinar dos antimicrobianos activos podría también prevenir un mayor desarrollo de resistencia. Sin embargo, existe aún el riesgo de que la combinación de drogas pudiera ser antagonista frente a una cepa o resultar en toxicidad innecesaria (70 [Falagas Therapeutic Options](#)).

En conclusión, la falta de ensayos prospectivos aleatorizados y el –en general- limitado número de pacientes estudiados no ofrecen fuerte evidencia para recomendar en forma rutinaria la combinación de antimicrobianos para las infecciones severas por EPC. Sin embargo, considerando el alto riesgo de mortalidad de estas infecciones – donde pocas opciones terapéuticas están disponibles- y el creciente volumen de datos y análisis que sugieren que esta estrategia podría reducir la mortalidad, la prescripción de terapia combinada con dos agentes activos podría ser una mejor opción.

Prevención

Los pacientes con colonización no reconocida han servido de reservorios para la transmisión durante los brotes (71 [Gijón E](#)). La detección temprana mediante la vigilancia dirigida y la introducción de estrictas medidas de control (incluyendo el refuerzo en la higiene de manos y precauciones de contacto) puede ayudar a controlar la diseminación de estos organismos. Esto resulta particularmente importante para pacientes que han viajado o estuvieron internados en áreas de alto riesgo para la adquisición de EPC (ej, colonización con NDM o productoras de KPC en áreas endémicas). El cultivo mediante hisopado rectal es el método más aceptado para la vigilancia.

Las dos piedras fundamentales para el control de infecciones son la higiene de manos y las precauciones de contacto.

Las precauciones de contacto incluyen higiene de manos, y dependiendo de la exposición posible, el uso de guantes, gorros, camisolines, tapabocas o barbijos, protección ocular o máscara facial. Los equipos u objetos en el entorno del paciente pueden haber sido contaminados con fluidos infecciosos y deben ser cuidadosamente lavados y desinfectados o esterilizados por métodos estándar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos.

Las precauciones de contacto idealmente debieran realizarse en habitación individual, preferentemente que incluyan sanitarios privados. Cuando estas habitaciones no están disponibles es necesario consultar con el equipo de control de infecciones para determinar los varios riesgos asociados con compartir la habitación con otros pacientes (ej, cohortes, mantener al paciente con su compañero actual). Las precauciones de contacto incluyen el uso de gorros, camisolines y guantes para todas las interacciones que pudieran tener contacto con el paciente o áreas de su entorno potencialmente contaminadas. Si el paciente se mantiene en habitación simple, la puerta debe permanecer cerrada durante todo el tiempo con una clara identificación en la misma que contenga instrucciones para todos aquéllos que ingresarán, incluyendo visitas y trabajadores de la salud. Si el paciente se encuentra en una cohorte, las precauciones de contacto debieran llevarse a cabo con carteles visibles cercanos a la cama del paciente. Tanto pacientes como trabajadores deben estar alertas acerca de las precauciones necesarias. Es recomendable mantenerlas hasta que el paciente haya sido externado, más que depender de un resultado de cultivo negativo.

Para todos los hospitales se recomienda una estrategia agresiva de control de infecciones, incluyendo el manejo de todos los pacientes con EPC utilizando precauciones de contacto e implementando las guías previamente mencionadas para la detección de producción de carbapenemasas. Las recomendaciones sintetizadas de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Atlanta, EUA) son (24 [CDC](#)):

En áreas donde EPC no es endémica, los hospitales de agudos deberían:

1) Revisar los resultados microbiológicos correspondientes a los 6-12 meses previos para determinar si ha habido casos de EPC

2) Si de dicha revisión surgen EPC previamente no reconocidas, realizar cultivos de prevalencia puntuales en unidades de alto riesgo (ej., UTI, unidades donde se hayan identificado casos, y unidades donde muchos pacientes estén expuestos a ATM de amplio espectro) para buscar otros casos de EPC, y

3) Realizar vigilancia activa mediante cultivos de pacientes que presenten relación epidemiológica con personas que hayan tenido EPC (ej., pacientes de la misma unidad o que hayan sido atendidos por el mismo personal). La identificación de casos adicionales refleja el hecho de que las medidas de prevención debieran ser vigorosamente reforzadas, y los cultivos de vigilancia repetidos periódicamente (ej., semanalmente) hasta que no se detecten nuevos casos.

Las decisiones acerca de qué poblaciones debieran ser vigiladas en forma activa deberá realizarse en el contexto de determinaciones de la incidencia y prevalencia de colonización con EPC en cada institución, así como en otras instituciones con las que exista un frecuente intercambio de pacientes.

En áreas donde EPC es endémica, los establecimientos deberían considerar estrategias adicionales para reducir las tasas de EPC. Estas incluyen el refuerzo educativo multi-facético en diferentes formas para mejorar el lavado de manos, las precauciones de contacto, incrementar la frecuencia de cultivos de vigilancia, incrementar la higiene ambiental, y mejorar la comunicación respecto de los pacientes con organismos multirresistentes dentro y entre instituciones. La descripción de todas estas estrategias escapa al foco del presente consenso.

Por otra parte, en países con ingresos bajos a medios la vigilancia activa es frecuentemente dificultada por la falta de soporte de laboratorio y recursos humanos. Por lo tanto, se recomienda que un buen control de infecciones, como el lavado de manos obligatorio y las precauciones de contacto sean implementados lo antes posible, y permanezcan en pie hasta que el paciente haya sido externado. Estudios recientes han mostrado el éxito de implementar al menos parte de estas recomendaciones (72 Borer, 73 Cohen, 74 Ciobotaro).

Otras instituciones que generan una preocupación creciente son las instituciones de cuidados crónicos (ICC). Inicialmente, *K. pneumoniae* productoras de KPC aparentaban estar limitadas a producir infecciones hospitalarias, por lo que las recomendaciones arriba mencionadas fueron originalmente confeccionadas para los hospitales de agudos. Más recientemente, brotes o epidemias han sido comunicadas tanto en ICC (75 McGuinn) como en hospitales de cuidados agudos a largo plazo (76 Endimiani+ Depasquale). Por ello, estas recomendaciones debieran idealmente ser consideradas por gerenciadorees y plantel de trabajadores de los ICC.

Finalmente, el cuidado del uso de antimicrobianos constituye una piedra fundamental de cualquier programa de control de infecciones e implica un enfoque multidisciplinario. La resistencia es causada por una compleja interacción de múltiples factores, pero la selección de los patógenos resistentes asociada al uso de antimicrobianos es probablemente la variable más importante. Un número de estudios epidemiológicos ha demostrado la asociación entre un mayor uso de antimicrobianos y la emergencia de resistencia. Las cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenemes – entre otros antimicrobianos- han sido significativamente asociadas con la emergencia de EPC (8 Orsi, 35 Gasink). Por lo tanto, estas drogas merecen particular atención y deben ser siempre cuidadosamente utilizadas.

Referencias

1. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4943-60.
2. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 159-66.
3. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 459-69.

4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases* 2011; 17:1791-1798.
5. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 413-431.
6. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30:519-528.
7. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends Mol Med* 2012; 18:263-72.
8. Orsi G, Falcone M; Venditti M. Surveillance and Management of Multidrug-resistant Microorganisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:653-679.
9. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 371- 379.
10. Maltezou HC. Metallo- β -lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 405.
11. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β - lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:440- 58.
12. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1119-25.
13. Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4417-25.
14. Vading M, Samuelsen Ø, Haldorsen B, Sundsfjord AS, Giske CG. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 668-74.
15. Overturf, G. Carbapenemases: A brief review for pediatric infectious disease specialists. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:68-70.
16. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D et al. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing *Enterobacteriaceae* in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1274-8
17. Yong D, Toleman MA, Giske CG et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:504-54.
18. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:597- 602.
19. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011; 19: 588-95.
20. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:355-62.
21. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012 Apr 11. [Epub ahead of print]
22. Lartigue MF, Poirel L, Poyart C et al. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 315-7.
23. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:659-67
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:256-60.
25. Galani I, Rekatsina PD, Hatzaki D et al. Evaluation of different laboratory tests for the detection of metallo- β -lactamase production in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:548- 53.
26. Tsakris A, Kristo I, Poulou A et al. Evaluation of boronic acid disk tests for differentiating KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2009; 47:362-7.
27. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L et al. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1631-9.
28. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:552-6.
29. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, et al. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3110-3111.
30. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* using a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
31. Endimiani A, Hujer AM, Hujer KM et al. Evaluation of a commercial microarray system for detection of SHV-, TEM-, CTX-M-, and KPC-type beta-lactamase genes in Gram-negative isolates. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2618-22.
32. Bogaerts P, Hujer AM, Naas T et al. Multicenter evaluation of a new DNA microarray for rapid detection of clinically relevant bla genes from beta-lactam-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4457-60.

33. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P et al. Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *J Antimicrob Chemother* 2012 May 17. [Epub ahead of print]
34. Arnold RS, Thom K, Sharma S et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J*. 2011; 104: 40-45.
35. Nadkarni AS, Schliep T, Khan L et al. Cluster of bloodstream infections caused by KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Manhattan. *Am J Infect Control* 2009; 37: 121-126.
36. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:1180-1185.
37. Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38 (Suppl.): S345- S351.
38. Patel G, Hupriker S, Factor SH et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099–1106.
39. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886-95.
40. Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis* 2011; 53:373-6.
41. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1444-7.
42. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K et al. Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 β -lactamase resistant to colistin. *J Hosp Infect* 2010; 76: 70- 73.
43. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1984-90.
44. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, Nation RL. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1117-24.
45. Plachouras D, Karvanen M, Friberg L et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram- negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53: 3430-3436.
46. Falagas ME, Rafailidis PI. Nephrotoxicity of colistin: new insight into an old antibiotic. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1729-1731.
47. Pogue JM, Lee J, Marchaim D et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53:879-84.
48. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:194-199.
49. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1135-1141.
50. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11:464-9.
51. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3284-94
52. Matthaïou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI et al: Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med* 2008; 36: 807- 811.
53. Samonis G, Matthaïou DK, Kofteridis D, Maraki S, Falagas ME. *In vitro* susceptibility to various antibiotics of colistin-resistant Gram-negative bacterial isolates in a general tertiary hospital in Crete, Greece. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1689-1691.
54. Meletis G, Tzampaz E, Sianou E, Tzavaras I, Sofianou D: Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob Chemother*. 2011; 66:946-947.
55. Poudyal A, Howden BP, Bell JM et al. *In vitro* pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1311–815.
56. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 895- 904.
57. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008; 46:567- 570
58. FDA Drug Safety Communication: Increased Risk of Death with Tygacil (Tigecycline) Compared to Other Antibiotics Used to Treat Similar Infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>
59. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:128-132

60. Popovic M, Steinort D, Pillai S et al. Antimicrobial susceptibility of gram negative non urinary bacteria to fosfomycin and other antimicrobials. *Future Microbiol* 2010;5:961- 970 .
61. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, et al. In vitro activity of fosfomycin against blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those non-susceptible to tigecycline and/or colistin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:526-529.
62. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:184- 186.
63. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2108-13.
64. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1868-73.
65. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-803
66. Souli M, Galani I, Antoniadou A et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; 50:364-73.
67. Tzouveleakis LS, Markogiannakis AM, Psychogiou PT et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews* (in press).
68. Pournaras S, Vrioni G, Neou E et al: Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Enterobacteriaceae* strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:244- 247.
69. Elemam A, Rahimian J, Doymaz M: In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3558- 3562.
70. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with *Enterobacteriaceae* producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol* 2011; 6:653-66.
71. Gijón E, Curiao T, Baquero F, Coque TM et al. Fecal carriage of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* : a hidden reservoir on hospitalized and nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1558-63.
72. Borer A, Eskira S, Nativ R et al. A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:1158-65.
73. Cohen MJ, Block C, Levin PD et al. Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:673-8.
74. Ciobotaro P, Oved M, Nadir E et al. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an acute care setting: from theory to practice. *Am J Infect Control* 2011; 39 :671-7.
75. McGuinn M, Hershov RC, Janda WM. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in long-term care facility, Illinois, USA. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:988-9.
76. Endimiani A, Depasquale JM, Forero S et al. Emergence of bla KPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1102-10.