

Lineamientos distritales para la vigilancia y contención de los microorganismos productores de carbapenemasas en las instituciones de salud

2022

Lineamientos distritales para la vigilancia y contención de los microorganismos productores de carbapenemasas en las instituciones de salud

AUTORES VERSIÓN 2022

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA (ACIN)

AURA LUCIA LEAL CASTRO,

MD. Especialista en Microbiología Clínica, MSc. Control de Infecciones.
Profesor Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Fundación Santa fe de Bogotá.

DEISY JULIETH ABRIL RIAÑO,

Bacterióloga. MSc. Microbiología. Especialista en Docencia Universitaria.
Docente Investigadora, Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque.

GERARDO ANTONIO MUÑETÓN LÓPEZ

MD. Especialista en Medicina Interna e Infectología.
Infectólogo, Hospital Militar Central, Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente.

MARIA DEL PILAR TORRES NAVARRETE

Enfermera, Especialista en Epidemiología General y Magíster en Salud Pública.
Clínica Palermo

VIVIAN MARCELA MORENO MEJÍA

Bacterióloga, MSc. Microbiología.
Profesional de la Red NeumoColombia, Asociación Colombiana de Infectología

SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD

YANIZ HERNÁNDEZ

Bacterióloga, Especialista en Epidemiología Clínica y Magíster en Epidemiología.
Líder del programa de control de IAAS, Secretaría Distrital de Salud.

LUZ AMPARO SASTOQUE DÍAZ

Bacterióloga y Epidemióloga.
Referente de resistencia bacteriana e infecciones asociadas a dispositivos, Subdirección de Vigilancia en
Salud pública, Secretaría Distrital de Salud.

PAOLA CORREAL TOVAR

Médico epidemiólogo, Magister en Epidemiología.

Referente de PROA, Subdirección de Vigilancia en Salud pública, Secretaría Distrital de Salud

AUTORES VERSIÓN 2017

AURA LUCIA LEAL CASTRO,

MD. Especialista en Microbiología Clínica, MSc. Control de Infecciones.

Profesor Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Fundación Santa fe de Bogotá.

VALERI SAENZ MONCALEANO

MD. Especialista en Microbiología Médica, MSc. Microbiología.

Profesor Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana

MARIA FERNANDA CAMPOS

Odontóloga. Especialista en Gerencia y Auditoria en Calidad de Servicios de Salud.

Especialista en Epidemiologia

Profesional de la Secretaría Distrital de Salud

MARIA DEL SOCORRO CHALÁ

Bacterióloga. Magíster en Microbiología. Especialista en Epidemiología.

Profesional Especializado Laboratorio de Salud Pública

Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

COAUTORES VERSIÓN 2017

EDWIN SILVA MONSALVE

Infectólogo

Clínica Shaio

CLAUDIA LINARES MIRANDA

Enfermera - Hospital San Ignacio

SANDRA GUALTERO

Infectóloga - Hospital San Ignacio

SANDRA JULIANA GALEANO

Enfermera - Fundación Santa F de Bogotá

GLORIA CORTÉS

Bacterióloga - Hospital San Ignacio

BEATRIZ ELENA ARIZA

Bacterióloga – Hospital San Ignacio

DIANA MARCELA MENDOZA

Bacterióloga – Hospital San Ignacio

GERMÁN CAMACHO

Infectólogo –Hospital de la Misericordia

JINET PAOLA LÓPEZ

Coordinadora Comité de IASS
Hospital de la Misericordia

CLARA LUZ RICO

Supervisora del Laboratorio Clínica
Fundación Santa Fe de Bogotá

Contenido

1	ABREVIATURAS.....	6
2	INTRODUCCIÓN	8
3	GENERALIDADES.....	11
3.1	MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS CARBAPENÉMICOS DE LAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS	11
3.2	EPIDEMIOLOGÍA DE LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS	12
3.2.1	<i>Distribución internacional de las carbapenemasas en bacilos Gram negativos.....</i>	<i>15</i>
3.2.1.1	Clase A	15
3.2.1.2	Clase B	18
3.2.1.3	Clase D	19
3.2.2	<i>Bacilos Gram negativos con carbapenemasas en Colombia.....</i>	<i>21</i>
3.2.2.1	Enterobacteriales	21
3.2.2.2	Bacilos Gram negativos no fermentadores.....	24
3.3	DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS	26
3.3.1	<i>Perfiles de susceptibilidad:.....</i>	<i>26</i>
3.3.2	<i>Detección fenotípica de la enzima a partir de cultivos clínicos:.....</i>	<i>26</i>
3.3.3	<i>Ensayos inmunocromatográficos.....</i>	<i>29</i>
3.3.4	<i>Caracterización genotípica.....</i>	<i>29</i>
3.3.5	<i>Pruebas de Tamizaje para Enterobacteriales</i>	<i>30</i>
3.3.5.1	Métodos basados en cultivo	30
3.3.5.2	Métodos basados en el monitoreo del crecimiento bacteriano.	32
3.3.5.3	Métodos basados en la amplificación de ácidos nucleicos.....	32
3.4	ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN LAS INSTITUCIONES DE SALUD	33
3.4.1	<i>Iniciativas globales.....</i>	<i>34</i>
3.4.2	<i>Resumen de recomendaciones basadas en la evidencia para la contención de MPC.</i>	<i>51</i>
4	LINEAMIENTOS Y RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA Y CONTENCIÓN DE LOS MRC EN INSTITUCIONES DE LA RED DISTRICTAL (¿QUÉ HACER? Y ¿CÓMO HACERLO?)	53
4.1	DEFINICIONES DE CASO	53
4.2	RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA Y EL MANEJO DE CASOS	54
4.2.1	<i>Identificación temprana y manejo en pacientes que pueden estar colonizados por MPC.....</i>	<i>56</i>
4.2.2	<i>Identificación temprana y manejo de pacientes con colonización o infección en aislamientos clínicos.</i>	<i>61</i>
4.2.3	<i>Manejo de los contactos de pacientes infectados o colonizados con MPC.....</i>	<i>64</i>
4.2.4	<i>Manejo al egreso de pacientes infectados o colonizados por MPC.....</i>	<i>65</i>
4.3	LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN SUPERFICIES Y AMBIENTE HOSPITALARIO	65
4.4	HIGIENE DE MANOS CON ESTRATEGIA MULTIMODAL	66
5	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

1 Abreviaturas

ACT:	β -lactamasa tipo AmpC.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
AmpC:	Ampicilina cefalosporinasa cromosómica.
ATCC:	Del inglés “ <i>American Type Culture Collection</i> ”.
<i>bla</i> :	β -lactamasa.
BIC:	Carbapenemasa de <i>Bicêtre</i> (Francia)
BKC-1:	Carbapenemasa brasilera de <i>Klebsiella</i>
β LEE:	β -lactamasa de espectro extendido.
CDC:	Centro Control de Enfermedades de los Estados Unidos.
CMY:	β -lactamasa con capacidad de hidrolizar cefamicina.
CTX-M:	β -lactamasa con capacidad de hidrolizar cefotaxime de Múnich.
CRE:	Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
ECDC:	Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).
FOX:	β -lactamasa de clase C mediada por plásmido.
FPH:	Carbapenemasa de <i>Francisella philomiragia</i>
GES:	β -lactamasa de espectro extendido de Guayana.
GIM:	M β L alemana
GREBO:	Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá.
IAAS:	Infecciones asociadas a la atención en salud.
IMI:	β -lactamasa que hidroliza imipenem.
IMP:	Imipenemasa metalo- β -lactamasa.
KPC:	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemasa.
MRC:	Microorganismos resistentes a carbapenémicos.
MPC:	Microorganismos productores de carbapenemasas.
M β L:	Metalo- β -lactamasa.
NDM:	Nueva Deli metalo- β -lactamasa.

Lineamientos distritales para la vigilancia y contención de los microorganismos productores de carbapenemasas en las instituciones de salud

NMC-A	No metalo-carbapenemasa de clase A
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OPS:	Organización Panamericana de la Salud.
OXA:	Oxacilina carbapenemasa/oxacilinas.
PROA:	Programas de optimización de antimicrobianos.
SFC:	<i>Serratia fonticola</i> resistente a carbapenémicos
SHV:	Variante sulfhidrilo.
SIM:	Imipenemasa de Seúl
SME:	Enzima de <i>Serratia marcescens</i> .
SPM:	MβL de Sao Paulo
TEM:	β-lactamasa de espectro extendido clase A de Temoneira.
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos.
VIM:	Metallo-β-lactamasa de Verona codificada por integrón.

2 Introducción

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos se han convertido en los últimos años en un serio problema de salud pública alrededor del mundo, como consecuencia de la rápida adquisición y diseminación de diferentes genes que codifican carbapenemasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico de esta familia de antibióticos (1). Teniendo en cuenta que este mecanismo de resistencia disminuye las opciones terapéuticas e incrementan las estancias hospitalarias, la mortalidad y los costos de la atención, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha categorizado desde 2017 a las especies de *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, resistentes a carbapenémicos, dentro de la lista de las bacterias de prioridad crítica que necesitan urgentemente nuevos antibióticos (1,2).

Evidenciando la importancia de la vigilancia rigurosa de estos patógenos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, establecieron la Red de Laboratorios de Resistencia a Antibióticos en la que realizan la detección de los genes *bla*_{KPC}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} y *bla*_{OXA-48}. Entre 2017 a 2021, de las infecciones causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos, el 33,5% de aislamientos de *Enterobacterales*, 2,11% de *Pseudomonas aeruginosa* y el 2,21% de *Acinetobacter baumannii* albergaron genes de carbapenemasas, siendo *bla*_{KPC} (81,5%), *bla*_{VIM} (57,7%) y *bla*_{NDM} (76,3%) los genes de resistencia más frecuentes, respectivamente (3).

En Colombia, la epidemiología es muy similar; según el Sistema Nacional de Vigilancia, aunque *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis* han sido los patógenos *Enterobacterales* más frecuentes tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como en el servicio de hospitalización, *K. pneumoniae* es la principal especie de las *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (ERC) (17,3%) en el país. A su vez, *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los cuatro patógenos más frecuentes causantes de infección, siendo aproximadamente el 30,3% de los aislamientos resistentes a carbapenémicos. Por su

parte, el 53,4% los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* fueron es resistente a carbapenémicos (4).

En 2021 el Instituto Nacional de Salud reportó las carbapenemasas que circularon entre el 2012 a 2020 en el país. En las ERC, la carbapenemasas más frecuente fue KPC (61,9%); en *Pseudomonas spp.* fue VIM (60,8%) y para *A. baumannii* fue OXA-23 (67,3%). Aunque la presencia de carbapenemasas es una grave problemática, el 14,6%, 10,9% y 7,3% de los aislamientos de *A. baumannii*, *Pseudomonas spp.* y ERC, reportados presentaron coproducciones de carbapenemasas, limitando aún más las opciones terapéuticas (5).

El éxito de la diseminación de las carbapenemasas a nivel mundial ha sido atribuida a la circulación de los genes que las codifican en elementos genéticos móviles, como el transposón Tn4401 para el caso de *bla_{KPC}* y el Tn125 para *bla_{NDM}* (6,7). Cuyas variantes de estos u otros transposones o integrones se han reportado asociadas a plásmidos de diferentes grupos de incompatibilidad, que a su vez pueden albergar otros genes de resistencia a múltiples familias de antibióticos, como aminoglicósidos, sulfonamidas, polimixinas, entre otros; los cuales mediante la transferencia horizontal pueden ser movilizados a diferentes linajes bacterianos, especialmente a clones de amplia circulación (8).

La movilización de los genes que codifican carbapenemasas sumado a la remisión de pacientes entre los diferentes centros del sistema sanitario, permiten que la existencia de bacterias resistentes a carbapenémicos en un hospital se convierta en un problema para el resto de los centros de la misma región, por su potencial transmisión a otros pacientes y las implicaciones para el tratamiento. Por lo que actualmente es esencial la existencia de una adecuada política de uso de antibióticos, programas de control de la infección y la disponibilidad de métodos microbiológicos para la detección temprana de carbapenemasas que permita un correcto diagnóstico y tratamiento oportuno.

Aunque las infecciones por ERC han sido asociadas principalmente al ambiente hospitalario, la colonización intestinal y las fuentes ambientales pueden ser reservorios de las ERC promoviendo

la diseminación comunitaria (silenciosa) de estos determinantes de resistencia haciendo aún más difícil su control fuera de las instituciones de salud. En la actualidad, la evidencia disponible va enfocada a la implementación de estrategias multimodales que permitan la detección temprana de casos y que aplique un paquete de medidas basadas en el control de la transmisión y soportados por programas de optimización de antimicrobianos (PROA), además es fundamental contar con programas que incluyan los procesos de seguimiento y evaluación, así como los planes de mejoramiento de las medidas instauradas dentro de los programas, como lo propone la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9).

La Secretaría Distrital de Salud en colaboración con la Asociación Colombiana de Infectología - Capítulo central presenta este documento guía, que es una actualización de la primera versión generada en el año 2017 con el objetivo de brindar herramientas que apoyen a las instituciones prestadoras de Salud de la Red Distrital para organizar y fortalecer sus programas para la vigilancia y contención de los principales patógenos que albergan carbapenemasas.

3 Generalidades

3.1 Mecanismos de resistencia de las bacterias Gram negativas a los carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro que se introdujeron en el mercado en los años 80, y que respondieron a la necesidad de tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido (β LEE), siendo actualmente la última línea terapéutica de esta familia de antibióticos. Estos fármacos actúan inhibiendo la formación de la pared celular, su actividad bactericida es dependiente de tiempo, tienen pobre biodisponibilidad oral y son altamente efectivos para bacilos Gram negativos aerobios y anaerobios (10).

Aunque la pérdida de la expresión o mutación de genes que codifican porinas o la regulación positiva de las bombas de eflujo hacen parte de los diferentes mecanismos que causan la resistencia a los carbapenémicos, se ha descrito que las bacterias pueden expresar y adquirir, mediante transferencia horizontal, diferentes genes que codifican carbapenemasas. Estas son un grupo variado de enzimas β -lactamasas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico de los carbapenémicos y demás antibióticos pertenecientes a esta familia; son de gran interés debido a que sus genes pueden ser diseminados a bacterias sensibles de diferentes especies (11).

Las β -lactamasas se han clasificado en cuatro clases (A, B, C y D) según su dominio catalítico y preferencia de sustrato (figura 1). Pueden tener un dominio catalítico de tipo serina (A, C y D) o uno que requiera cationes divalentes como cofactor para su actividad catalítica, generalmente Zn^{+2} , conocidas como metalo- β -lactamasas (B). Acorde a su preferencia de sustrato, las enzimas de las clases A, B y D pueden hidrolizar carbapenémicos, en tanto las de clase C hidrolizan principalmente cefalosporinas (11,12).

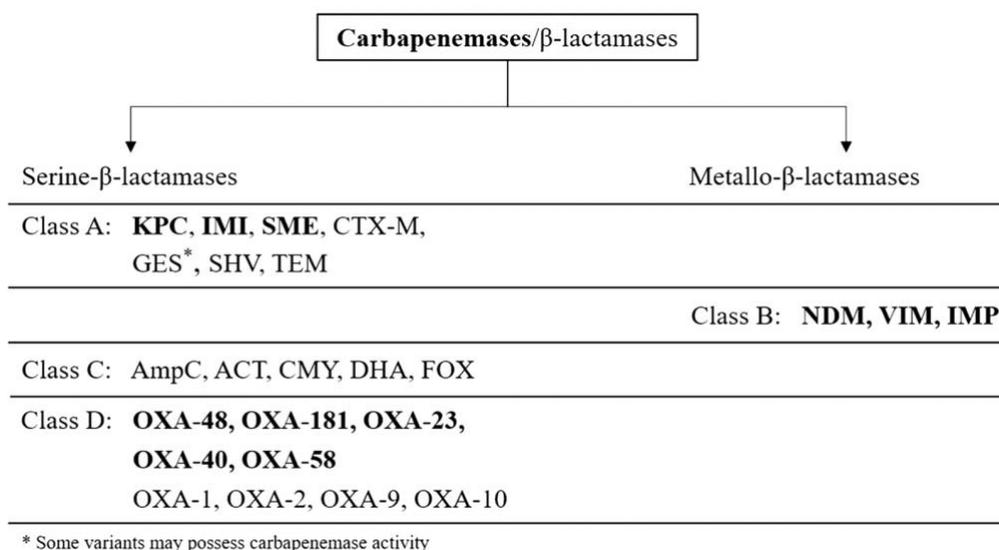


Figura 1. Clasificación de carbapenemasas/β-lactamasas según su dominio catalítico. Adaptado de (11,12). Abreviaturas: ACT, β-lactamasa tipo AmpC; AmpC, ampicilina cefalosporinasa cromosómica; CMY, β-lactamasa hidrolizante de cefamicina; CTX-M, β-lactamasa hidrolizante de cefotaxima–Múnich; FOX, β-lactamasa de clase C mediada por plásmido; GES, β-lactamasa de espectro extendido de Guayana; IMI, β-lactamasa hidrolizante de imipenem; IMP, imipenemasa metalo-β-lactamasa; KPC, carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*; NDM, metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi; OXA, oxacilina carbapenemasa/oxacilinas; SHV, variante sulfhidrido de la enzima TEM; SME, enzima de *Serratia marcescens*; TEM, β-lactamasa de espectro extendido clase A de Temoneira; VIM, metalo-β-lactamasa codificada por integrón de Verona.

En general, existen múltiples factores que pueden promover la selección de aislamientos resistentes a carbapenémicos, entre estos se encuentran la falta de cumplimiento de la terapia antimicrobiana (en dosis o tiempo), el uso prolongado de antibióticos profilácticos, las estancias hospitalarias prolongadas, la falta de pruebas de diagnóstico oportunas y la automedicación previa de los pacientes (13).

3.2 Epidemiología de los bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos

Debido a la pandemia del COVID-19 se incrementó el uso de múltiples antibióticos en las instituciones de salud y se prolongaron las estancias hospitalarias, promoviendo la selección de aislamientos resistentes en todo el mundo (13). Sin embargo, en algunos países el reporte de estos aislamientos disminuyó debido a que el alto volumen de atención contrarrestó las

actividades de vigilancia rutinarias de las instituciones, por lo que en los futuros reportes se podrá evidenciar con mayor detalle el impacto de esta pandemia en la resistencia antibiótica (14).

Respecto a los últimos reportes de los principales Centros para la Prevención y Control de Enfermedades publicados en 2022. El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) reportó el rango de resistencia a carbapenémicos (imipenem/ meropenem) de los aislamientos de *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* en la Unión Europea entre 2016-2020. Respecto a las enterobacterias, para *E. coli* y *K. pneumoniae* en 2020 se reporta un rango de resistencia del 0,0 al 0,8 % y 0,0 al 66,3%, respectivamente; entre 2016 - 2020 en estas dos especies, se evidenció una tendencia al aumento. *P. aeruginosa* presentó un rango de resistencia en de 3,6 - 48,9% con tendencia a la disminución y *Acinetobacter spp.* de 0,0 - 96,4% sin tendencias estadísticas significativas (14). Por su parte, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, publicaron un reporte especial del impacto que causaron las hospitalizaciones por la COVID-19 en la resistencia antimicrobiana durante 2020. De *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente se reportaron 28.800 infecciones, 2.500 muertes y un incremento del 32%; los aislamientos *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos causaron 12.700 casos, 1.100 muertes y aumentaron un 32%; y *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenémicos, causó 7.500 infecciones, 700 muertes e incrementó en 35% (15).

En Colombia, según el Instituto Nacional de Salud, las principales especies patógenas Gram negativas durante el 2021 en los diferentes servicios fueron *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* (Figura 2). Respecto a la resistencia a carbapenémicos, *Acinetobacter baumannii* aunque no fue de los microorganismos más frecuentes, presentó el porcentaje de resistencia más alto (53,4%) en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) adulto. Para *P. aeruginosa* se observó un porcentaje de resistencia en UCI adulto fue de 30,3% y en UCI pediátrica de 24,3%. De las *Enterobacterales*, *Klebsiella pneumoniae* fue la especie con el mayor porcentaje de resistencia a los carbapenémicos, tanto en UCI adulto (9,4%)

como en pediátrica (4,2%), seguida de *E. coli* con un porcentaje de 1,8% para ambas unidades (figura 3).

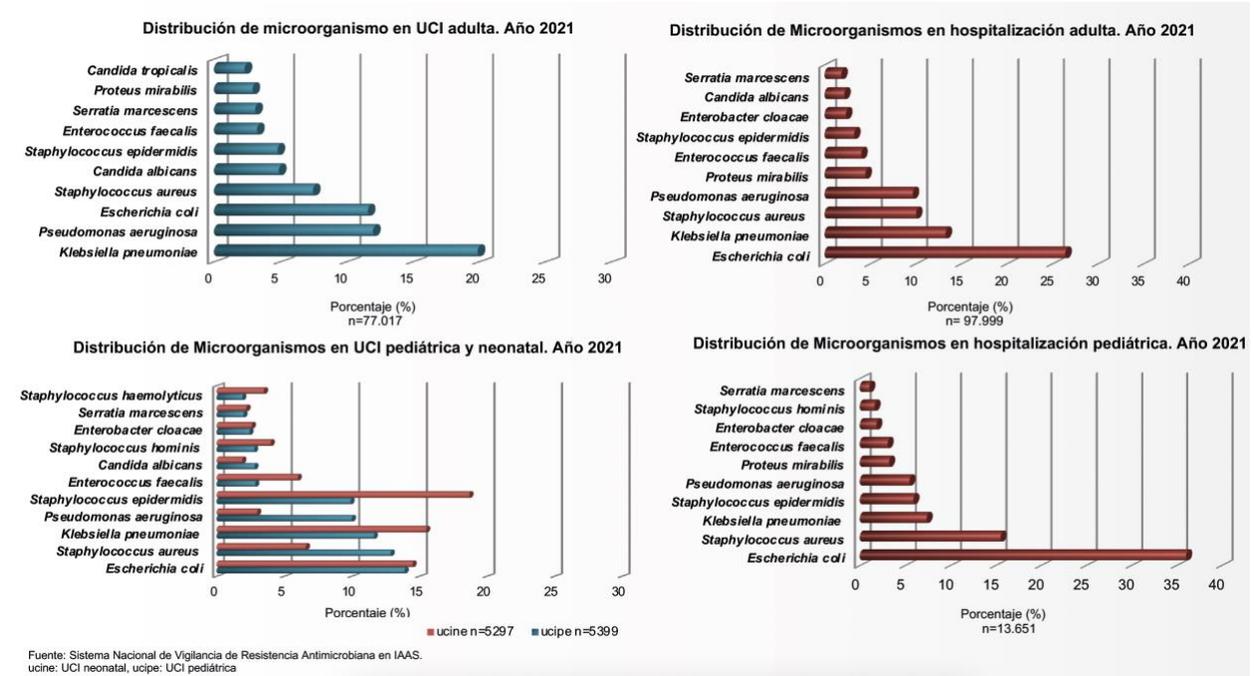


Figura 2. Distribución de microorganismos en los servicios de UCI y hospitalización adulto y pediátrica en Colombia, durante 2021 (16)

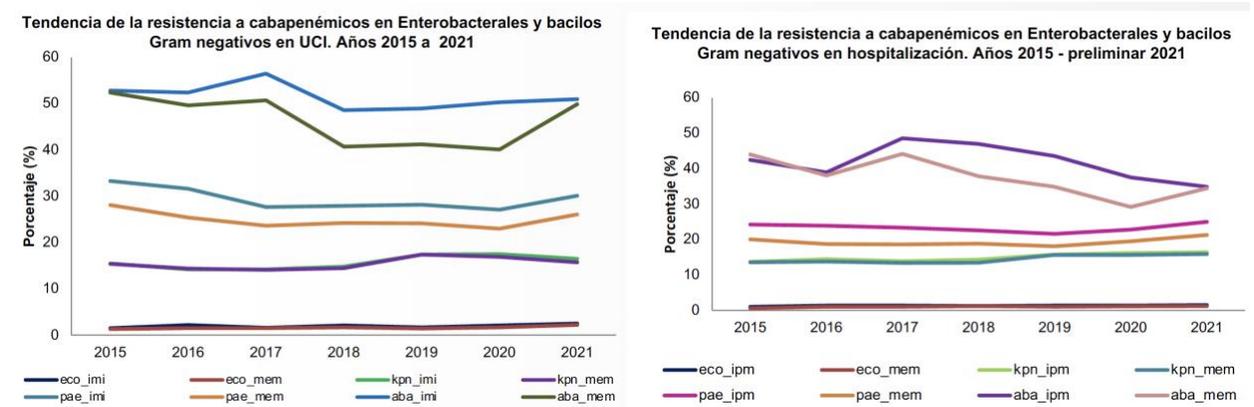


Figura 3. Tendencia de la resistencia a carbapenémicos de los bacilos Gram negativos en los servicios de UCI y hospitalización adulto y pediátrica en Colombia, durante 2021 (16)

La tendencia de la resistencia a carbapenémicos se encuentra actualmente en aumento, siendo las carbapenemasas de gran interés, dado que son el principal mecanismo de resistencia adquirida a los β -lactámicos. Se ha observado, que la movilización de los genes que codifican carbapenemasas pueden variar acorde a la especie y de la epidemiología local, por lo que es esencial conocer cuáles son las carbapenemasas que circulan en el país para establecer técnicas de diagnóstico oportunas y tratamientos adecuados.

3.2.1 Distribución internacional de las carbapenemasas en bacilos Gram negativos

3.2.1.1 Clase A

Las carbapenemasas de esta clase tienen acción contra penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos; y a su vez (en su mayoría) son inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam (17). Su ubicación genómica puede ser cromosomal (SME, NmcA, SFC-1, C, BIC-1, PenA, FPH-1, SHV-38), asociada a plásmidos (KPC, GES, FRI-1, BKC-1) o ambas (IMI) (18).

Cronológicamente, SME-1 fue la primera carbapenemasa (cromosomal) reportada en enterobacterias, es proveniente de dos aislamientos de *Serratia marcescens* de Londres en 1982 y desde entonces en esta especie se han descrito cinco variantes (SME-1, SME-2, SME-3, SME-4 y SME-5), reportadas en Europa (Inglaterra, Suiza), y América (Estados Unidos, Canadá, Argentina & Brasil) (19,20).

IMI-1 (del inglés “*imipenem-hydrolyzing β -lactamase*”) se describió por primera vez en Estados Unidos en un aislamiento de *Enterobacter cloacae* aislado en 1984. Se han descrito 21 variantes en diferentes especies de *Enterobacterales*, provenientes de Asia (Singapur, China, Vietnam, Japón, China), Europa (Reino Unido, España, Francia, República Checa, Noruega), Oceanía (Polinesia Francesa) y América (Estados Unidos y Canadá). Se ha determinado que la localización cromosomal de IMI-1 está asociada a una isla genómica que involucra recombinasas XerC/XerD, conocida como EcloIMEX-like, mientras que otras variantes han sido reportadas en diferentes plásmidos (21,22).

NMC-A (del inglés “*Nonmetallo carbapenemase class A*”) fue reportada en 1990 en Francia, en el cromosoma de *E. cloacae NOR-1* (23). Esta carbapenemasa es codificada por el gen *bla*_{NMC-A} y su expresión es regulada por *nmcR* (24). Ha sido descrita en especies del complejo *E. cloacae* en América (Estados Unidos, Canadá, Colombia, Argentina), Europa (Italia) y Asia (Japón), y en algunos estudios ha sido asociada al elemento móvil EludIMEX-1 (22,25–30)

PenA es una β -lactamasa de clase A inducible, descrita por primera vez en Estados Unidos en 1993, las enzimas de la familia Pen están presentes en todas las especies de *Burkholderia* y cada una posee un perfil de sustrato diferente y su expresión está regulada por un regulador transcripcional de tipo LysR, PenR (31,32). PenA de *Burkholderia multivorans* es una carbapenemasa que hidroliza todas las clases de β -lactámicos e incluso inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam (33)

KPC-2 (del inglés “*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) se identificó por primera vez en una muestra clínica de un paciente en Carolina del Norte en el año 1996 (34). Desde entonces, ha sido reportadas 93 variantes, las cuales han circulado en otros países de América (México, Brasil, Venezuela, Colombia), Europa (España, Reino Unido, Francia, Bélgica, Grecia, Alemania, Italia, Austria, República Checa, Polonia y Holanda), Asia (China, Taiwán y Corea), siendo actualmente endémica en el país (figura 4) (8,35–38). Esta carbapenemasa ha sido identificada en múltiples especies de *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Salmonella*) y no fermentadores como *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* (8,39). La rápida diseminación de esta enzima ha sido asociada a la movilización del gen *bla*_{KPC} en las diferentes variantes del transposón Tn4401 (a-i) y recientemente a los elementos no Tn4401, conocidos como NTE_{KPC} (del inglés “non-Tn4401 element”) los cuales en diferentes especies han sido asociados tanto a plásmidos como a cromosomas (6,40–43).

GES-1 (del inglés “*Guiana extended spectrum*”) fue descrita en Francia en el año 2000 en un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (44) Esta carbapenemasa, también llamada IBC (del inglés

“*integron-borne cephalosporinase*”), ha sido descrita en especies de *Enterobacterales* como *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli*, y especies no fermentadoras como *P. aeruginosa*, y *A. baumannii*. Actualmente ha sido reportada en otros de América (Canadá, Estados Unidos y Brasil), Europa (Grecia, Portugal y Bélgica), Asia (Japón y Corea) y África (Sudáfrica) (18,39).

SHV-38 fue descrita en un aislamiento clínico de *Klebsiella pneumoniae*, recuperado de un paciente atendido en París en 2001. Es una β -lactamasa que presenta la sustitución Ala146Val respecto a SHV-1, la cual confiere disminución de la susceptibilidad a ceftazidima e imipenem (45). Esta enzima ha sido descrita en *Enterobacterales* de Brasil, Túnez, India, China, Mozambique y Vietnam(46–51).

SFC-1 (del inglés “*Serratia fonticola resistant to carbapenems*”) fue identificada en 2004 en Portugal, en el cromosoma de un aislamiento ambiental de esta especie (52). Desde entonces, esta carbapenemasa ha sido identificada en otros aislamientos ambientales de Suecia y Japón (53,54).

BKC-1 (del inglés Brazilian *Klebsiella carbapenemase*) fue aislado por primera vez en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* de Brasil de 2008 (55). Actualmente se han descrito dos variantes (BKC-1 Y BKC-2), la segunda fue identificada también en Brasil en 2014, en un aislamiento clínico de *Enterobacter hormaechei* (56).

BIC-1 (del inglés “*Bicêtre carbapenemase*”) fue determinada en el aislamiento ambiental de *P. fluorescens* PF-1, en 2009 en París. Esta enzima hidroliza penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, a excepción de ceftazidima y monobactámicos, su secuencia de aminoácidos es 68 y 59% idéntica a SFC-1 y KPC-2(57)

FPH-1 es una carbapenemasa descrita en *Francisella philomiragia*, en Estados Unidos en 2012, la cual confiere resistencia a penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos. FPH.1 tiene 77% de identidad con la β -lactamasa cromosomal (intrínseca) FTU-1 de *Francisella tularensis*.

Ambas enzimas han sido descritas en estas dos especies, por lo que se cree que estas podrían ser constitutivas del género (58).

3.2.1.2 Clase B

Las metalo- β -betalactamasas (MBL) de la clase B, usan el catión Zn^{2+} para la hidrólisis del anillo β -lactámico, son sensibles a los quelantes de iones como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y resistentes al ácido clavulánico y sulbactam. Confieren resistencia a todos los β -lactámicos excepto a los monobactámicos (aztreonam). Las primeras MBL descritas fueron cromosomales, asociadas a aislamientos ambientales y patógenos oportunistas como *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Sin embargo, con el paso del tiempo, debido a su rápida diseminación, las cinco familias más importantes son: imipenem (IMP), metalo- β -lactamasa codificada por el integrón Verona (VIM), metalo- β -lactamasa codificada por el integrón Sao Pablo (SPM), imipenemasa Alemana (GIM), imipenemasa de Seúl (SIM) y la metalo- β -lactamasa -1 Nueva Delhi (NDM-1) recibe gran atención (59).

IMP-1 fue la primera MBL adquirida, se reportó en Japón, en 1991, en un aislamiento de *Serratia marcescens* (60). Actualmente se han descrito 89 variantes, distribuidas en aislamientos de *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* provenientes de diferentes países como Canadá, México, Costa Rica, Colombia, Perú, Argentina, Polonia, Turquía, China y Japón (39,61–66).

VIM-1 fue determinada por primera vez en un aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* de Italia en 1997, y aunque es predominante en esta especie, existen reportes de esta carbapenemasa en *Enterobacterales*. VIM se ha diseminado en todo el mundo y actualmente también ha sido reportada en América (Estados Unidos, Nicaragua, Colombia y Venezuela), Europa (Portugal, España, Bélgica, Alemania, Austria, Polonia, Francia, Hungría, Holanda y Grecia) y Asia (China y Corea del Sur) (38,39,61) La movilización del gen bla_{VIM} ha sido asociada a plásmidos que albergan integrones de clase 1(67).

SPM fue identificada en Sao Paulo en un aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, su secuencia de aminoácidos es 35,5% idéntica a la de IMP-1, y aunque existen pocos reportes, estos continúan siendo de este país (59,68).

GIM, fue descrita por primera vez en un aislamiento clínico de *Pseudomonas aeruginosa* de Alemania (2002) (69). Esta carbapenemasa es 43% homóloga a IMP, 30% a VIM y 29% a SPM (59). Actualmente también ha sido reportada en especies de *Enterobacterales* y *Acinetobacter spp.* y ha circulado en otros países como Nicaragua y Sudán (39,70,71)

SIM ha sido determinada en Corea del Sur, a partir de aislamientos de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* recuperados entre 2003 y 2004(72). El gen *bla_{SIM}* ha sido asociado a integrones de clase 1 y detectado también en especies de *Enterobacterales*. Actualmente existen reportes de esta MBL en múltiples países de Europa, Asia y África (70,73,74).

NDM fue identificada por primera vez en India, en 2008, en un aislamiento clínico de *Klebsiella pneumoniae* (75). Actualmente es una de las carbapenemasas de mayor diseminación internacional, descrita también en América (Brasil, México y Colombia), Europa (España, Reino Unido, Bélgica, Holanda, Dinamarca, Rumania, Turquía y Rusia), Asia (China) y Oceanía (Australia) (figura 4) (38,39,43) Ha sido reportada en especies de *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* (38,39)La movilización del gen *bla_{NDM}* ha estado asociada a variantes del Tn125 (76).

3.2.1.3 Clase D

A la clase D pertenecen nueve subfamilias de β -lactamasas de tipo OXA: OXA-23/ARI-1 (OXA-27, OXA-49, OXA-146), OXA-24 (OXA-25, OXA-26, OXA-40 y OXA-72), OXA-48 (OXA-54 y OXA-244), OXA-50 (OXA-50a, OXA-50d, PoxB), OXA-51 (OXA-64-71, OXA-75-78, OXA-83, OXA-84, OXA-86-89, OCA-91, OXA-92, OXA-94, OXA-95), OXA-55 (OXA-SHE), OXA-58, OXA-60 (OXA-60^a Y OXA-60b) y OXA-62. Estas MBL han sido descritas principalmente en *Acinetobacter baumannii*.

Las variantes de OXA-48 han sido las principales carbapenemasas descritas, no sólo en *Acinetobacter* spp sino en especies *Enterobacterales*. Actualmente, se han reportado en América (Canadá, Estados Unidos y Colombia), Europa (España, Francia, Reino Unido, Bélgica, Alemania, Italia, Polonia, Hungría, Rumania, Turquía y Rusia), Asia (India y China), África (Marruecos, Sahara Occidental, Argelia, Túnez, Libia, Egipto, Kenia, Camerún y Sudáfrica (figura 4) y Oceanía (Australia) (38,43)

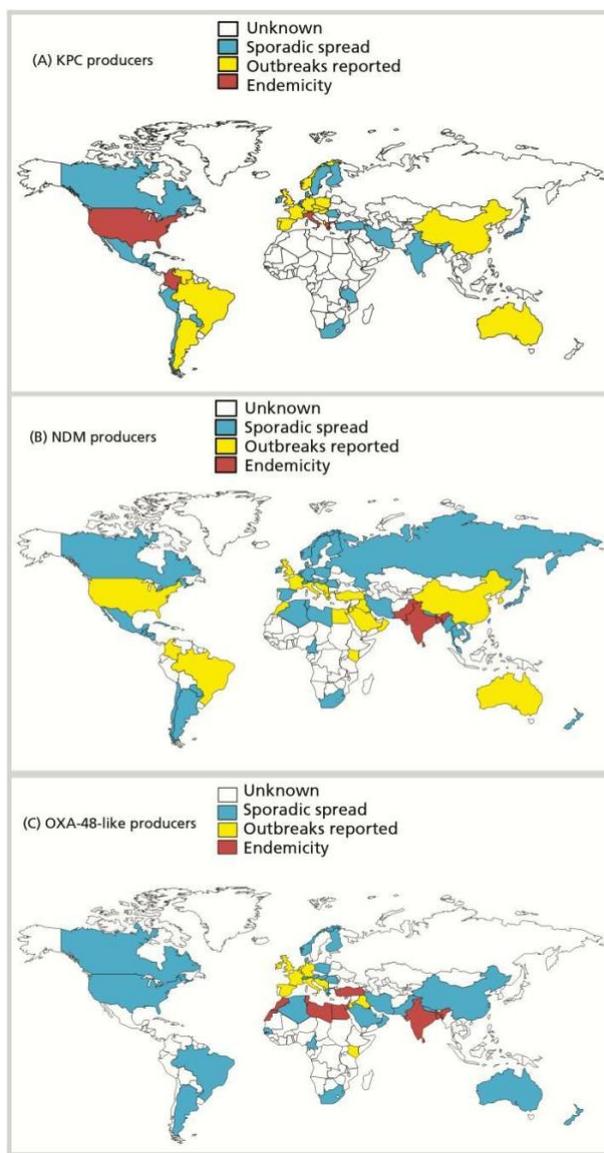


Figura 4. Distribución internacional de las principales carbapenemasas KPC, NDM y OXA-48(43).

3.2.2 Bacilos Gram negativos con carbapenemasas en Colombia

3.2.2.1 *Enterobacterales*

La definición de vigilancia actual para los ERC recomendada por el CDC de los Estados Unidos corresponde a un aislamiento de *Enterobacterales* con resistencia fenotípica a ertapenem, imipenem, meropenem o doripenem según los puntos de corte establecidos por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) o documentación de que el aislamiento produce una carbapenemasa (77). Para *Providencia spp.*, *Proteus spp.* o *Morganella spp.*, la resistencia al imipenem por sí sola no cumple con la definición de vigilancia de CRE, ya que estos géneros tienen concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) intrínsecamente elevadas a imipenem (77). Los falsos positivos pueden limitarse realizando una prueba de producción fenotípica de carbapenemasas (77).

El principal mecanismo de transmisión de las *Enterobacterales* es el contacto, y el reservorio principal es el paciente portador (colonizado y/o infectado). Las enterobacterias colonizan el tracto digestivo, especialmente el recto, y de allí se transfiere a la piel, formando parte de la flora más superficial de la misma. Además, se contamina el entorno donde se presta la atención sanitaria, batas, ropa de cama, mobiliario de la cabecera del paciente y otros objetos próximos al paciente. La transmisión por contacto se produce generalmente por las manos del personal sanitario que actúan de vehículo al no realizarse una correcta higiene después de explorar o atender al paciente. La flora coloniza las manos de forma transitoria y de esta manera llega a otro paciente. Esto puede suceder también si se manipulan vías vasculares, catéteres urinarios, bombas de perfusión o cualquier otro dispositivo, o simplemente a través de superficies del entorno del paciente.

Dependiendo de la especie, se pueden producir diversos tipos de infecciones que pueden presentarse clínicamente con un grado muy variable de gravedad. El tipo de infección y su gravedad dependen en parte de la presencia de comorbilidades. Las infecciones urinarias son

uno de los tipos más frecuentes de infecciones y su presentación varía desde la bacteriuria asintomática hasta el shock séptico de la pielonefritis, estando este tipo de infecciones muy relacionado con la utilización de dispositivos urinarios, fundamentalmente sonda vesical.

Las infecciones respiratorias (fundamentalmente en relación con microaspiraciones) son uno de los tipos de infección más relevantes por su frecuencia y gravedad, fundamentalmente cuando se expresa como neumonía asociada a ventilación mecánica en las Unidades de Cuidados Intensivos, situación que se asocia a una alta tasa de mortalidad. Aunque menos frecuentemente que en los casos anteriores, también pueden causar infecciones de sitio operatorio, infecciones intrabdominales (habitualmente en el contexto de una infección de localización quirúrgica) así como infecciones de catéteres u otros dispositivos vasculares. En cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas, habitualmente en sus formas más graves, se puede detectar la presencia de estas bacterias en sangre.

En 2021 el Instituto Nacional de Salud reportó las carbapenemasas que circularon entre el 2012 a 2020 en el país. En las ERC, las carbapenemasas que circularon fueron KPC (61,9%), NDM (26,2%), VIM (4,3%), GES (0,2%), IMP (0,06%) y OXA-48 (0,06%) (4,16). Es importante resaltar que podrían existir otras carbapenemasas circulando, sin embargo, para estas aún no se realizan pruebas moleculares de rutina. Así mismo, la coproducción de las carbapenemasas ha sido un fenómeno de gran importancia debido a la asociación de diferentes clases de carbapenemasas como KPC+NDM, las cuales limitan las opciones terapéuticas (figura 5).

Es importante resaltar, que la circulación de las carbapenemasas ha sido asociada a diferentes especies de *Enterobacterales*, por lo que a continuación se describirán en breve la epidemiología de las principales especies patógenas del país.

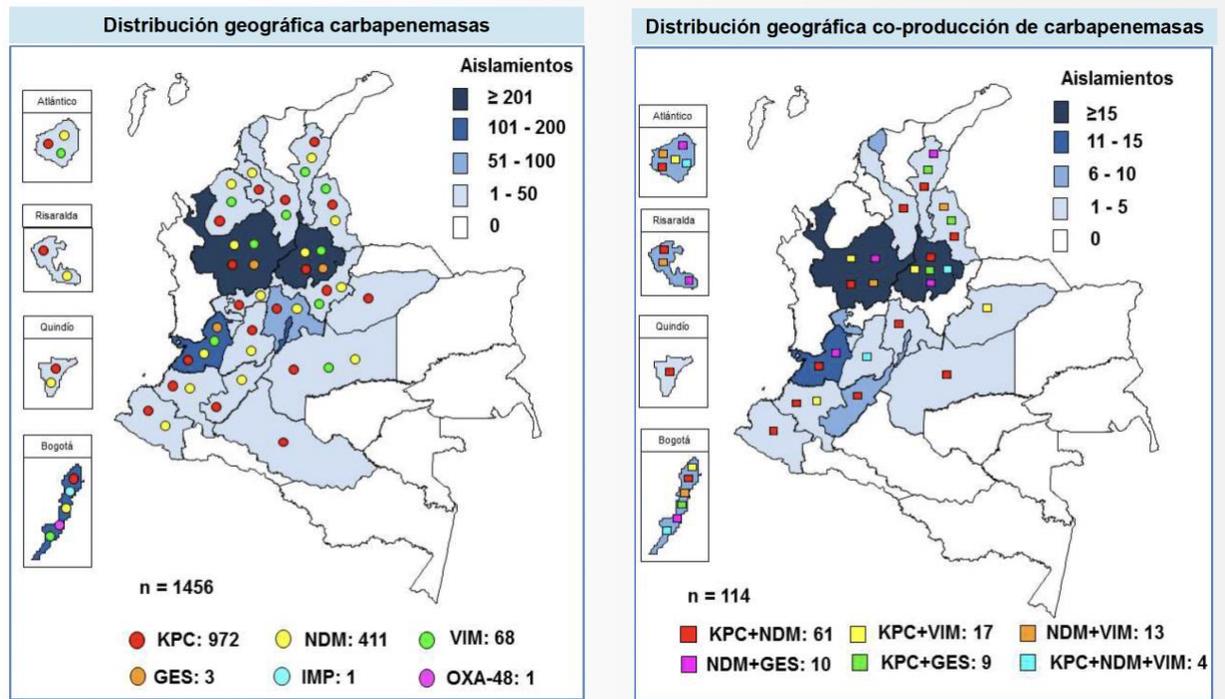


Figura 5. Distribución geográfica de las carbapenemasas en aislamientos *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos (ERC) en Colombia entre 2012 al 2020.

Klebsiella pneumoniae es la principal especie resistente a los carbapenémicos en el país (5,16). La carbapenemasa más frecuente es KPC cuyo primer caso de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC-2) fue descrita en el año 2005 y desde entonces las variantes de KPC-2 y KPC-3 ha sido de circulación endémica en aislamientos CG258 y no-CG258 (78,79). La diseminación de gen *bla*_{KPC} en el país ha sido asociado principalmente al Tn4401 de localización cromosomal y plasmídica, y recientemente al Tn6454 (nuevo NTE_{KPC}-IIe) de localización plasmídica (41,79). Recientemente se observó que las infecciones causadas por de *Klebsiella pneumoniae bla*_{KPC} positivas pueden ser causadas por diferentes linajes e incluso por diferentes especies del complejo de *K. pneumoniae* como *K. variicola* en un mismo paciente. Así mismo estos cambios pueden ser favorecidos por la presión selectiva antibiótica y ser imperceptibles en el perfil de susceptibilidad (41). Al igual que KPC, el primer reporte de NDM de Latinoamérica fue en Colombia (80). Esta MBL ha sido descrita en aislamientos de *K. pneumoniae* de diferentes

departamentos del país, siendo las variantes más frecuentes NDM-1 y NDM-9(81). La movilización del gen *bla*_{NDM} ha sido asociada a plásmidos IncA/C(80,82–84). Finalmente, en esta especie también se ha descrito las carbapenemasas VIM-2, VIM-4 y VIM-24 (85)

En *Escherichia coli* se han reportado las carbapenemasas: KPC (asociado a isoformas del Tn4401 y plásmidos IncN), NDM (asociado al Tn125 y al Tn5393, en plásmidos IncA/C), VIM (VIM 4, en integrón de clase 1) y OXA-244 (de localización cromosomal, asociado al Tn6237) (79,84,86–89). Por su parte, en los aislamientos de *Enterobacter cloacae* se han descrito las carbapenemasas NMC-A y KPC (asociadas al Tn4401) (25,90,91).

De la familia *Morganellaceae*, se han descrito aislamientos de *Providencia rettgeri* albergando las MBL: NDM-1, VIM-2 e IMP-27 (92–94).

3.2.2.2 Bacilos Gram negativos no fermentadores

Dentro de este grupo, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* han sido los patógenos más frecuentes en el país.

Respecto a la circulación de carbapenemasas en los aislamientos colombianos de *Pseudomonas aeruginosa*, VIM es la carbapenemasa predominante en esta especie, ha sido reportada desde 2004, y se han descrito en esta especie las variantes VIM-2 y VIM-8 asociadas a integrones de clase 1 (95). Por su parte, la adquisición de KPC en Colombia fue el primer evento reportado a nivel mundial (96). En el país, se ha determinado que el gen *bla*_{KPC-2} y *bla*_{KPC} ha sido movilizado mediante el Tn4401 en diferentes plásmidos IncP-6 e incluso se ha observado en cromosoma promoviendo no sólo su diseminación horizontal sino su conservación en la progenie (40,97). Adicionalmente, para este gen también se han descrito elementos NTE_{KPC-II} en plásmidos IncU (97). Actualmente, los reportes de *bla*_{KPC}, los tipos de secuencia asociados y sus plataformas de movilización en *P. aeruginosa* pueden ser consultada en el siguiente link: <https://maphub.net/LGMB/KPC-Pseudomonas-aeruginosa-LGMB-Spanish>. En los últimos años en esta especie se han reportado la cocirculación de KPC+VIM en aproximadamente el 13% lo que disminuye las opciones terapéuticas para esta especie (98,99)

Las carbapenemasas en los aislamientos colombianos de *Acinetobacter baumannii* han sido asociadas en su mayoría a la clase D. Actualmente se han descrito en esta especie: OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-72, OXA-255-like, NDM, KPC y VIM (5,100–102)

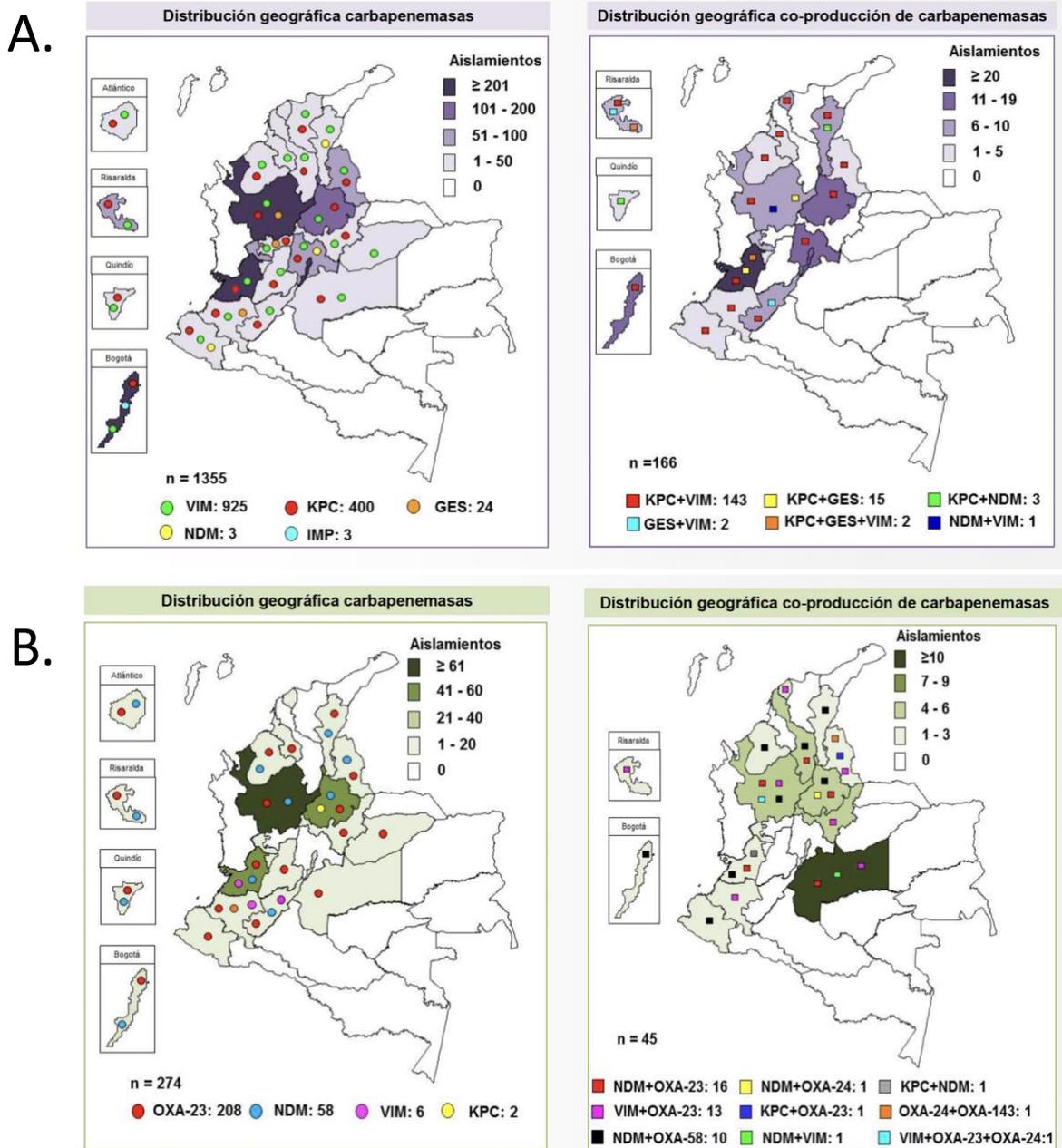


Figura 6. Distribución geográfica de las carbapenemasas en aislamientos de (A) *Pseudomonas* spp. y (B) *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenémicos en Colombia entre 2012 al 2020(5).

Según el Instituto Nacional de Salud, entre 2012 a 2020 el 60,8% de los aislamientos de *Pseudomonas spp.* codificaba VIM, el 23,6% KPC, 1,5% GES, 0,3 % NDM e IMP (figura 6a). Respecto a *A. baumannii*, OXA-23 (67,3%) y NDM (18,8%) fueron las carbapenemasas más frecuentes, seguido de VIM (1,9%) y KPC (0,6%)) (figura 6b (5). Aunque la presencia de carbapenemasas es una grave problemática, el 14,6% y 10,9% de los aislamientos de *A. baumannii*, *Pseudomonas spp.* reportados presentaron coproducciones de carbapenemasas, limitando aún más las opciones terapéuticas (5).

3.3 Detección de carbapenemasas

3.3.1 Perfiles de susceptibilidad:

La detección de resistencia a carbapenémicos de rutina a partir de muestras clínicas, está basado en el análisis de susceptibilidad a los carbapenémicos acorde a la guía M100 del CLSI 2022 (disponible online en <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>). En la cual se ha establecido que para los aislamientos de *Enterobacterales* con MIC a ertapenem ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ y para doripenem, meropenem e imipenem ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ se consideran resistentes. Para los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* la MIC a doripenem, imipenem o meropenem deberá ser ≥ 8 $\mu\text{g/l}$.

3.3.2 Detección fenotípica de la enzima a partir de cultivos clínicos:

Inicialmente, las pruebas de laboratorio más utilizadas eran el test modificado de Hodge, Ácido Fenil Borónico y EDTA. Test de Hodge Modificado se realizaba cuando se detectan cepas de enterobacterias que presentan resistencia o susceptibilidad intermedia a los carbapenémicos de acuerdo a los puntos de corte de CLSI vigentes y que presenten resistencia a una o más cefalosporinas de tercera generación. Si bien esta prueba ha sido recomendada por los estándares de CLSI, hay evidencia de dar resultados falsos positivos en casos de bacterias con presencia de AmpC o BLEE combinada con pérdida o mutación de porinas (103).

La prueba con ácido borónico se emplea cuando se detectan cepas de enterobacterias (excepto *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*), que expresen resistencia o susceptibilidad intermedia a carbapenémicos. El ácido borónico es un inhibidor reversible de las enzimas tipo KPC, causando una inhibición del organismo que presenta KPC, lo cual puede ser atribuido a la presencia de solo esta carbapenemasa. La prueba de EDTA: esta prueba se realiza para la detección de metalo- β -lactamasas (104).

Pruebas colorimétricas: Se han desarrollado pruebas colorimétricas rápidas como (Carba NP, Blue Carba), basados en la detección colorimétrica del hidrólisis del imipenem. En el caso del Carba NP disponible en nuestro medio, el procedimiento consiste en la incubación del lisado de la bacteria con imipenem y rojo de fenol. La prueba detecta en 2 horas enterobacterias que producen KPC, NDM, VIM, IMP y OXA. Muestra sensibilidades de 98% y especificidades cercanas a 100% aunque al parecer con menor sensibilidad para OXA-48 (105,106). Debido a su utilidad, esta técnica se ha probado en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*(107). La sensibilidad y especificidad medias para la detección de carbapenemasas en *P. aeruginosa* fueron del 98 %, mientras que la sensibilidad y especificidad para la detección en *A .baumannii* fueron 19% y 100%, por lo que para esta última especie se desarrolló CarbAcineto NP, en esta técnica se realizaron ajustes de inóculo y buffer de lisis, logrando una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100% para las carbapenemasas más frecuentes en esta especie(108). Adicionalmente, a esta técnica pueden ser adicionados inhibidores como tazobactam y EDTA para diferenciar entre carbapenemasas de clase A y clase B (109,110).

El test de inactivación del carbapenémico (CIM, del inglés “ *Carbapenem inactivation method* “ surgió como una alternativa al CarbaNP, se emplea en bacilos Gram negativos y presenta un 96,6% de concordancia (111). Esta técnica permite evidenciar la expresión de carbapenemasas y la hidrólisis del meropenem *per se*. A partir de un cultivo bacteriano de 10 μ l, se sumerge un disco de 10 μ g de meropenem y agua, se incuba durante dos horas a 35 °C. Posterior a ello, el disco se retira y se coloca en una placa de agar Mueller-Hinton inoculada con *E. coli* (ATCC 29522). Si el aislamiento de estudio expresa una carbapenemasa, el meropenem en el disco de susceptibilidad

se inactivará y por tanto se observará el crecimiento inhibido de la cepa indicadora susceptible. Los discos incubados en suspensiones que no contienen carbapenemasas produjeron una zona de inhibición clara. Esta técnica tuvo rangos de 91-94% de sensibilidad y 99% al 100% de especificidad, sin embargo se observaron deficiencias en la identificación de variantes tipo OXA, por lo que el CLSI sugirió modificar el reactivo del inóculo bacteriano con el carbapenémico, de agua a caldo TSB y aumentó el tiempo de detección a 4 horas (mCIM), esta modificación logró una especificidad y sensibilidad del 97% y 99% respectivamente (106,112). Adicionalmente, se ha incluido el eCIM, el cual incluye una modificación adicional de 20 µl de 0.5 M EDTA para un segundo inóculo de 2-ml TSB, con el fin de poder diferenciar las MBL (109).

Los Ensayos de carbapenemasas dirigidas comparan la actividad de carbapenémico con y sin la presencia de inhibidores, existen en el mercado diferentes opciones como KPC + MBL Confirm ID kit [Rosco Diagnostica], Mastdiscs combi Carba Plus [MAST Diagnostics] y el panel BD Phoenix™ CPO Detect Test, el cual puede leerse en un equipo automatizado y permite la detección de carbapenemasas de clase A,B y D, en enterobacterias. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que esta técnica posee una precisión del 92,4 %, sensibilidad del 97,8 % y especificidad del 87,1; la sensibilidad en la asignación a las clases A, B y D de Ambler fue del 27%, 86% y 91%, respectivamente, por lo que requiere el uso de métodos de confirmación adicionales (106,113,114).

Espectrometría de masas. Esta metodología (MALDI TOF) se ha incorporado en los laboratorios clínicos para realizar identificación rutinaria rápida partir de aislados de bacterias, levaduras y hongos. Además de lo anterior se promueve su utilidad para detección de carbapenemasas a través del principio de detectar los espectros de los productos de degradación del antibiótico resultado de la actividad de la enzima. Existen estudios que muestran buen rendimiento para detectar meropenem y sus productos de hidrólisis (109,115)

3.3.3 Ensayos inmunocromatográficos

En esta técnica se sensibiliza una membrana de nitrocelulosa con anticuerpos monoclonales dirigidos contra las principales carbapenemasas; el resultado se obtiene en 15 minutos. RESIST-4 O.K.V.M (Coris Bioconcept) es el test principal de enterobacterias, el cual detecta KPC, NDM, VIM, OXA-48-like. a su vez que NG-Test® CARBA 5 (NG Biotech), el cual identifica no sólo estas enzimas sino IMP, ha demostrado tener 100.0% de sensibilidad y 98.0% de especificidad, puesto que ha detectado incluso enzimas SME como OXA-48 (21).

3.3.4 Caracterización genotípica

Las técnicas moleculares son el principal método de referencia, la mayoría están basadas en PCR y pueden ser seguidas de la secuenciación, debido a la especificidad de los cebadores, se puede detectar la presencia de uno o múltiples genes. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido la principal herramienta diagnóstica que ha aprovechado las bondades de la biología molecular a tal punto de alcanzar gran valor y versatilidad como técnica de análisis debido en gran parte a su adaptabilidad y aplicabilidad.

En la actualidad se cuenta con pruebas comerciales que permiten mediante técnicas de PCR en tiempo real detectar genes para KPC, VIM y NDM así como técnicas basadas en PCR múltiple que junto a la identificación de microorganismos detecta genes de resistencia a carbapenémicos con KPC, VIM y NDM incluso a partir de muestras de hemocultivos (116). Aunque la mayoría de los métodos están centrados en las principales carbapenemasas, es importante recordar que estas no son las únicas y teniendo en cuenta la especie y la epidemiología debe considerarse la detección de carbapenemasas menores, previamente descritas en este documento (21). Por ejemplo, teniendo en cuenta el aumento de aislamientos de *Serratia marcescens* en las UCI de Colombia, se recomienda realizar la detección de carbapenemasas de tipo SME en estos aislamientos (117). Teniendo esto en cuenta, se encuentra actualmente disponible EasyScreen™ ESBL/CPO, el cual emplea la técnica de PCR múltiple en tiempo real con sondas fluorescentes y la tecnología 3base® para la detección de 15 genes de β -lactamasas (*bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-51}, *bla*_{SME}, *bla*_{IMI}, *bla*_{GES}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{CMY}, *bla*_{DHA}) y el gen de

resistencia a colistina *mcr-1* cuya sensibilidad y especificidad fueron del 100% y 96,3%, respectivamente (118).

3.3.5 Pruebas de Tamizaje para *Enterobacterales*

La introducción de pruebas para tamizar carbapenemasas es considerada en la actualidad una de las estrategias favorecidas para el control, ya que el intestino es fuente importante de organismos productores de carbapenemasas y utilizar estrategias como las medidas de aislamiento en pacientes portadores limita la diseminación de estos marcadores de resistencia (119). El impacto dependerá, además de la situación epidemiológica de la institución o región donde se realicen (endémica o epidémica en circulación de carbapenemasas), de los métodos que se utilicen para hacer dicho tamizaje. Los métodos disponibles en la actualidad ya sea basado en el cultivo u otras metodologías fenotípicas o mediante el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, tienen ventajas y desventajas en su desempeño, tiempos de respuesta y costo efectividad. Cada institución debe realizar un análisis cuidadoso de dichas características para escoger los que mejor se ajusten a sus condiciones y necesidades de control de infecciones.

Las pruebas para la detección de pacientes colonizados por organismos productores de carbapenemasas a partir de materia fecal deben cumplir con varios requisitos como son: hacer una detección rápida, detectar los microorganismos con el más bajo nivel de resistencia a los carbapenémicos y detectar en lo posible un nivel bajo de los mismos. Una buena prueba de tamizaje debe disminuir al máximo el tiempo de espera de los resultados, detectar diferentes tipos de carbapenemasas y ser costo efectivo.

3.3.5.1 Métodos basados en cultivo

Los métodos basados en cultivo son sencillos de implementar en los laboratorios clínicos ya que se realizan bajo las mismas condiciones metodológicas rutinarias y los mismos equipos. Tienen el potencial de detectar susceptibilidad disminuida a carbapenémicos tanto por mecanismos existentes como emergentes con niveles intermedios de resistencia. El tipo de muestra utilizada para las pruebas de tamizaje incluye los escobillones rectales y el algún caso como en pacientes

neutropénicos se pueden utilizar escobillones perirrectales por mayor seguridad. En cualquier caso, la toma de muestra es de vital importancia pues se debe asegurar que el escobillón contenga material fecal para aumentar la posibilidad de detección.

Agares convencionales. Dentro de los métodos basados en cultivos se encuentra el propuesto por los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC). Este método es de fácil estandarización y realización por un laboratorio clínico con los mismos insumos y equipos de rutina. Requiere una fase inicial de enriquecimiento de la muestra obtenida por escobillón rectal o perirrectal en un caldo de tripticasa de soya (5 ml) que contiene discos de ertapenem o meropenem de 10µg que se debe incubar por 24 horas. Luego de este tiempo se realiza un subcultivo en agar MacConkey y de allí se seleccionan únicamente colonias lactosa positiva a las que posteriormente se les puede realizar una prueba fenotípica rutinaria de presencia de carbapenemasas como el test de Hodge. El subcultivo del caldo en agar incluye la opción de colocar un disco de carbapenémico sobre el agar; en este caso, las colonias fermentadoras de lactosa que crezcan alrededor del disco requerirán posteriores pruebas fenotípicas de confirmación de producción de carbapenemasas lo que puede tardar hasta 4 días en tiempo de respuesta. El CDC validó este método para *E. coli* y *Klebsiella* spp. Lo cual limita su capacidad para detectar enzimas en bacterias no fermentadoras que pueden ser importantes reservorios de genes que codifican carbapenemasas. Este método tiene la limitación del periodo prolongado para obtener resultados que puede ser de 72 horas y que puede fallar en detectar bacterias con bajo nivel de resistencia. La sensibilidad de este método para KPC y VIM se informa entre 66% y 98% y la especificidad de 50% a 100%. La sensibilidad para detección de OXA 48 es de solo 58%. (120).

Otro método que utiliza agar convencional incluye la inoculación directa de la muestra sobre agar MacConkey más un disco de carbapenémicos: Se informan rangos de sensibilidad entre 76% y 96% con especificidades entre 74% y 100%. Sin embargo para imipenem la sensibilidad está entre 78% a 89% y la especificidad entre 32% y 99%.

Medios Cromogénicos. En la actualidad se cuenta con medios sólidos especializados en la detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas (por ejemplo, CHROMagar KPC, chromID Carba, Biomerieux)) que acortan el tiempo de respuesta comparado con los métodos como el propuesto por el CDC ya que no requieren la fase de enriquecimiento. Los medios cromogénicos incorporan enzimas cromogénicas que liberan pigmentos cuando son hidrolizadas por enzimas bacterianas. El antibiótico se adiciona al medio y estos medios tiene como blanco enterobacterias como *E coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Citrobacter* productores principalmente las enzimas tipo KPC, aunque pueden detectar enzimas tipo NDM y con mucha menor sensibilidad frente a enzimas tipo OXA y VIM. En general tienen una sensibilidad de 96% y una especificidad de 91% y un tiempo de respuesta de 24 a 48 horas (121).

3.3.5.2 Métodos basados en el monitoreo del crecimiento bacteriano.

Otros métodos disponibles en nuestro medio incluyen sistemas automatizados (analizadores Alifax) que permiten monitorear mediante una técnica de dispersión la actividad de replicación bacteriana a partir de un caldo de cultivo en el cual se inocula el contenido de un escobillón rectal que contiene carbapenémicos y que permite generar curvas de crecimiento bacteriano en tiempo real. Se obtienen resultados en 6 horas. El crecimiento bacteriano en el tiempo determinado expresado en UFC/ml se interpretaría como la expresión de la acción de carbapenemasas presentes en las bacterias de la muestra. Si bien está orientado a la detección en enterobacterias es posible que el resultado se deba a la presencia de otros organismos como *P. aeruginosa*. Comparado con métodos cromogénicos, esta técnica presenta una sensibilidad de 93,33%, una especificidad 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo 99,37%. Dentro de la limitación se encuentra el hecho que bajas concentraciones de enterobacterias Resistentes a los carbapenemasas ($< 10^5$ CFU/ml) podrían no crecer en el medio selectivo; en esta situación podrían no ser detectadas por este sistema (34).

3.3.5.3 Métodos basados en la amplificación de ácidos nucleicos.

La utilización de metodologías moleculares para hacer tamizaje ofrece las ventajas de un tiempo considerablemente menor en la respuesta, pueden ser menos dispendiosos y con mayor

sensibilidad si se comparan con los métodos fenotípicos basados en cultivo. Estas técnicas detectan uno o varios genes específicos de resistencia lo que puede en ciertos casos y dependiendo de la epidemiología local, limitar su utilidad. De la misma manera, las variantes nuevas que surjan podrían no ser detectadas y teniendo en cuenta que varios genes pueden codificar diferentes enzimas se requerirían paneles amplios para poder amplificar todos los blancos. El reto lo representa también el hecho de que algunos puedan requerir procesos de extracción ya que la materia fecal puede contener inhibidores de la PCR, aunque en la actualidad se cuentan con métodos muy buenos para este propósito. Existen en la actualidad diversos métodos que incluyen PCR única o múltiple, PCR única o múltiple en tiempo real y micro arreglos.

En la actualidad se cuenta en nuestro medio con técnicas de PCR múltiple en tiempo real (Xpert Carba-R) que identifica genes para KPC, NDM, VIM, IMP-1 y OXA 48 (actualmente ampliado a OXA 181 y OXA 232. No requiere ningún proceso adicional y los resultados pueden obtenerse en menos de 1 hora. Comparado con la secuenciación ha mostrado sensibilidad de 97% y 99% de especificidad (119). Otros métodos disponibles en nuestro medio incluyen la PCR multiplex con hibridación (HybriSpot HS12) que consiste en la amplificación de dianas de ADN con 2 reacciones de PCR multiplex y la posterior hibridación reversa sobre una membrana que contiene sondas específicas para 15 genes que detectan Resistencia a carbapenémicos (122,123).

Antimicrobial Resistance (AMR) Direct Flow Chip® kit, es un nuevo método molecular para la detección de carbapenemasas de clase A, B y D a partir de hisopado rectal, es un nuevo método de hibridación dot blot totalmente automatizado que utiliza la plataforma HS24, presenta 100% de sensibilidad y especificidad para carbapenemasas de aislamientos de *Enterobacterales* como *K. pneumoniae* y *E. coli* e incluso *A. baumannii*(124).

3.4 Estrategias para la prevención y control de los microorganismos resistentes a carbapenémicos en las instituciones de salud.

La implementación de estrategias para el control de la diseminación de MRC ha sido en los últimos años materia de revisión y generación de consensos por ser considerado un asunto de Salud Pública a nivel Mundial. Tanto a nivel global como nacional se han implementado

estrategias multimodales. En términos generales la implementación a nivel institucional dependerá de si el área se considera endémica o se trata de acciones para contener brotes. Teniendo en cuenta que KPC se considera actualmente diseminada en muchas áreas y es endémica en varios países incluyendo Colombia, es claro que los planes de acción para enfrentar esta problemática en ese escenario son más complejos y requieren de mayor esfuerzo. Sin embargo, considerando en impacto clínico y el problema a nivel de salud pública que este fenómeno de diseminación representa se ve justificado la implementación de dichos esfuerzos. Estas medidas requieren un máximo esfuerzo debe tener un enfoque multifacético donde el trabajo en equipo y coordinado la generación de esfuerzos coordinados y el apoyo administrativo es crucial.

Las siguientes son iniciativas a nivel global y de países que han tenido mayor divulgación y sirven de base para la construcción de planes locales basados en la mejor evidencia disponible y la experiencia.

3.4.1 Iniciativas globales

A continuación se presenta un resumen de las principales iniciativas a nivel mundial que han llevado a la generación de guías y planes de acción para la vigilancia y contención de los microorganismos resistentes a carbapenémicos.

La Organización Mundial de la Salud lanzó en el año 2017, la guía para la prevención y control de enterobacterias resistentes a carbapenémicos que incluye además *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. En general todas las recomendaciones son fuertemente recomendadas, aunque con niveles bajos de evidencia (125). En resumen, la OMS planteó las siguientes recomendaciones:

Recomendación 1. Se recomienda que toda institución independientemente de la prevalencia debe implementar una estrategia multimodal para prevenir y controlar la infección o colonización por CRE: optar una estrategia multimodal que incluya higiene de manos, vigilancia, precauciones de contacto, aislamiento o cohortización de pacientes y limpieza del ambiente. Si

bien no es objeto del consenso se hace énfasis en la importancia crucial de contar con programas de gestión antibiótica (Fuertemente recomendado, baja o muy baja calidad de la evidencia). Además, es crítico para esta estrategia contar con laboratorios de Microbiología de buena calidad e implementar estrategias de educación y entrenamientos.

Recomendación 2. Implementar y monitorear las mejores prácticas de higiene de manos de acuerdo con la estrategia multimodal de la OMS. Se incluye el monitoreo al cumplimiento de la higiene de manos. (Fuertemente recomendado, muy baja calidad de la evidencia).

Recomendación 3. Realizar vigilancia y monitoreo de las infecciones CRE a partir de muestras clínicas, por lo cual se recomienda que todo laboratorio clínico debe implementar de manera rutinaria las pruebas para detección de resistencia a carbapenémicos. Se recomienda también realizar vigilancia para detectar colonización guiados por la epidemiología local y la evaluación de riesgos. Se debe considerar realizar vigilancia en pacientes previamente colonizados por CRE, pacientes contactos de pacientes infectados o colonizados, pacientes con historia de hospitalización en áreas o sitios endémicos. (Fuertemente recomendado, muy baja calidad de la evidencia).

Recomendación 4. Implementar precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados por CRE. Estas precauciones y de acuerdo con la definición de la OMS debe contemplar uso de bata, guantes, equipo de protección personal, equipos de uso exclusivo del paciente, limitación del transporte del paciente o traslado de del mismo, priorización de limpieza y desinfección de la habitación. (Fuertemente recomendado, muy baja o baja calidad de la evidencia).

Recomendación 5. Los pacientes infectados o colonizados con CRE deben estar físicamente separados de los pacientes no infectados o colonizados por estos microorganismos. Dependiendo de las condiciones locales, habitación individual, idealmente con baño individual. De no ser posible cohortización de los pacientes. (Fuertemente recomendado, baja calidad de la evidencia).

Recomendación 6. Se debe asegurar el cumplimiento con los protocolos de limpieza de la “zona del paciente”. No hay consenso sobre el producto óptimo para incluir en dichos protocolos. Se considera crucial implementar programas de educación al personal (Fuertemente recomendado, muy baja calidad de la evidencia).

Recomendación 7. Los cultivos de vigilancia del ambiente para detectar CRE pueden ser considerados cuando hay una indicación epidemiológica (Recomendación condicional. Muy bajo nivel de evidencia).

Recomendación 8. Se recomienda realizar monitoreo la estrategia multimodal con retroalimentación al personal de la salud y a los tomadores de decisiones (Fuertemente recomendado, muy baja o baja calidad de la evidencia).

Se consideró insuficiente la evidencia para recomendar el baño diario con clorhexidina como parte de la estrategia multimodal.

En el año 2019, la OMS publicó el Manual de implementación para prevenir y controlar la diseminación de organismos resistentes a carbapenémicos tanto a nivel nacional como de las instituciones de salud. Este manual está basado en la implementación de un ciclo de mejoramiento de cinco pasos que incluyen la preparación para la acción (identificación de necesidades humanas, financieras de infraestructura, planeación y coordinación de actividades y responsabilidades), evaluación de base de la situación actual de la institución (fortalezas, debilidades, herramientas disponibles como higiene de manos), desarrollo y ejecución de un plan de acción alrededor de una estrategia multimodal, evaluación del impacto (seguimiento y sostenibilidad del programa a lo largo del tiempo (126).

A nivel de los Estados Unidos, el Centro Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) generó una guía y herramienta en el año 2012 que se actualizó en el 2015 dirigido a instituciones de cuidado agudo y crónico (127). Recomiendan que todas las instituciones deben contar un sistema de vigilancia que le permita coleccionar información por ejemplo partir de laboratorio de los

6 o 12 meses previos para establecer proporciones y si es posible obtener información epidemiológica de pacientes colonizados o infectados. Las recomendaciones de esta herramienta incluyen:

Higiene de manos. Las instituciones deben asegurar que todo el personal conoce la técnica y el fundamento de la práctica de higiene de manos. Debe además contar con sistemas de monitoreo del cumplimiento y la retroalimentación al personal. De igual manera contar con la infraestructura que garantice el acceso a los suministros para realizarla.

Precauciones de contacto. Los pacientes colonizados o infectados con CRE especialmente si se puede determinar que la resistencia es mediada por carbapenemasas deben colocarse bajo precauciones de contacto. Se debe contar con sistemas que permitan al ingreso identificar pacientes con historia de colonización o infección para que se coloquen bajo dichas precauciones. Se debe asegurar entrenamiento al personal ya que en muchas situaciones la incorrecta aplicación del equipo de protección personal lleva a contaminación. Se debe realizar monitoreo de cumplimiento.

Educación al personal de la salud. Orientado a mecanismos de transmisión y conocimiento y práctica en la aplicación de las precauciones de contacto.

Uso de dispositivos. Se debe tratar de minimizar el uso de dispositivos en pacientes a riesgo de infección o colonización con CRE.

Notificación del laboratorio. Los laboratorios deben contar con protocolos y estándares que faciliten la notificación oportuna tanto al comité de infecciones como al personal clínico a cargo del paciente.

Comunicación entre instituciones e identificación de pacientes en la admisión. Se recomienda que las instituciones que remiten un paciente incluyan un sistema de notificación del estado de colonización o infección del paciente con el objeto de establecer de manera temprana las

estrategias de prevención en la institución que lo recibe. De igual forma recomiendan el envío de información pertinente para evaluar riesgos como el uso de antimicrobianos o dispositivos durante la hospitalización.

Gestión antibiótica. El uso adecuado de los antimicrobianos es otra herramienta fundamental en las estrategias de control de las CRE. Como parte de los objetivos de estos programas institucionales, se debe contar con lineamientos que vayan orientados a la indicación adecuada de los carbapenémicos y días de terapia además de los componentes centrales de los programas que incluyen liderazgo, responsabilidades y personal calificado, seguimiento y reporte de resistencia y consumo de antimicrobianos y educación.

Limpieza del medio ambiente. Las instituciones deben realizar procesos de limpieza diaria que incluya las zonas más próximas al paciente para disminuir la carga bacteriana. Así mismo contar con protocolos que aseguren no contaminación de equipos y un sistema de monitoreo de cumplimiento con los mismos.

Cohortización de pacientes y personal encargado. Siempre que sea disponible, se deben colocar a los pacientes infectados o colonizados por una CRE en habitación individual o en áreas específicas y con personal designado a su cuidado (primordialmente enfermeras). Si el número de habitaciones individuales es limitado priorizar a pacientes de mayor riesgo. Por ejemplo, con incontinencia.

Tamizaje de contactos. El tamizaje puede realizarse a contactos de pacientes que no habían sido reconocidos como colonizado o infectados por una CRE.

Vigilancia activa. Se recomienda para pacientes que, aunque no se encuentren relacionados con un paciente conocido por estar infectado o colonizado por una CRE, si pueden cumplir con criterios de riesgo especificados por la institución. Esta estrategia puede ser útil en áreas con altas tasas de prevalencia de CRE.

Baños con Clorhexidina. El uso de baños de clorhexidina al 2% ha mostrado de impacto para prevenir cierto tipo de IAAS como las del torrente sanguíneo y disminuir la colonización por ciertos organismos multirresistentes. En el caso de las CRE puede ser parte de una estrategia multimodal para reducir prevalencia de CRE en caso de brotes o en instituciones de cuidado crónico.

A nivel de Europa, el Centro Europeo de Control de Enfermedades realizó en el año 2011 una revisión sistemática de la literatura que fue actualizada en el 2013 y cuyo objetivo era identificar la evidencia de la efectividad de medidas específicas de control de infecciones para contener la diseminación y transmisión entre instituciones de salud con énfasis en la transmisión entre países de la Unión Europea. Dicha revisión sirvió posteriormente para la generación de recomendaciones adoptadas por los países miembros que cuentan además de manera independiente con recomendaciones nacionales como España, Reino Unido, Bélgica, Holanda, Alemana y Francia (128).

Las conclusiones obtenidas de dicha revisión indicaron que las siguientes se consideran las estrategias con mejor evidencia disponible:

Vigilancia y tamizaje de pacientes a la admisión. La evidencia indica que el tamizaje con escobillones rectales al momento de la admisión al hospital a un servicio específico y durante un brote puede limitar efectivamente la diseminación de CRE específicamente *K.pneumoniae*.

Cohortización de pacientes. La evidencia sugiere que la cohortización de pacientes durante un brote efectiva para limitar y prevenir la diseminación de CRE.

Aislamiento de pacientes. La evidencia sugiere que aislar los pacientes es efectiva para limitar y prevenir la diseminación de CRE.

Cohortización del personal. La evidencia sugiere que cohortizar al personal (enfermeras) es efectivos para limitar la diseminación de CRE.

Precauciones de contacto. La evidencia sugiere que implementar precauciones de contacto es efectivo para prevenir la diseminación de CRE.

Higiene de manos La evidencia sugiere que a higiene de manos es efectiva para contener la transmisión de CRE.

Aislamiento de paciente a la admisión. La evidencia sugiere que aislar tempranamente a la admisión es efectiva para controlar la transmisión de CRE, aunque en los estudios hace parte de estrategias multimodales.

Baños con sustancias antisépticas. La evidencia sugiere realizar baños con sustancias antisépticas es efectivo para controlar la diseminación de CRE como parte de paquete de intervenciones sin encontrar evidencia nueva después de 2011.

Limpieza y desinfección. La evidencia sugiere que la limpieza y desinfección del ambiente del paciente es efectiva para limitar la diseminación de CRE.

Educación al personal. La evidencia sugiere que educar al personal de la salud en higiene de manos, precauciones de contacto y brotes por CRE es efectivo para limitar la diseminación de CRE.

Notificación y identificación de pacientes colonizados o infectados. La evidencia sugiere que contar con un sistema de notificación e identificación en historias clínicas de pacientes y como parte de estrategias multimodales son efectivos para limitar la diseminación de CRE.

Además de lo anterior, la Sociedad europea de Microbiología clínica y enfermedades infecciosas (ECCMID), publicó en el año 2014 una guía orientada a las medidas de control de infecciones que disminuyan el riesgo de transmisión de bacterias Gram negativas multirresistentes. Las recomendaciones están orientadas a escenarios de situación epidémica o presencia de brotes ya a escenarios de endémicos. A continuación se resumen las recomendaciones para situación de circulación endémica de CRE (129)

Higiene de manos. Se recomienda la implementación de programas de educación en higiene de manos, así como la adopción de la estrategia multimodal de la OMS. Las instituciones deben además hacer monitoreo al cumplimiento de la estrategia. Moderada evidencia. Fuerte recomendación.

Precauciones de contacto. Se recomienda implementar medidas de contacto a todos los pacientes que sean colonizados por CRE en todos los servicios de las instituciones. Se debe además generar protocolos de seguimiento al cumplimiento de las mismas. Moderada evidencia: Fuerte recomendación.

Código de alerta para pacientes previamente positivos con CRE. Se recomienda generar un sistema de alerta mediante identificación de los pacientes a la admisión que previamente ya hayan sido colonizados o infectados por CRE. Además implementar en ellos al ingreso estrategias de tamizaje. Moderada evidencia. Recomendación condicional.

Aislamiento. Se recomienda que pacientes colonizados o infectados con CRE estén en habitación individual y que incluya un monitoreo de los posibles efectos adversos e implicaciones clínicas que tenga la medida de aislamientos sobre el manejo del pacientes y su condición psicológica. Moderada evidencia. Fuerte recomendación.

Educación. Se recomienda contar con estrategias de educación al personal relacionados con el conocimiento e importancia de la CRE, las medidas de prevención y control de transmisión. Así mismo realizar regularmente reuniones para conocer la situación epidemiológica, revisar el impacto de las estrategias de control y socializar a todo el personal incluyendo los tomadores de decisiones. Moderada evidencia. Recomendación condicional.

Limpieza del medio ambiente. Se recomienda asegurar implementación y cumplimiento de protocolos de limpieza y desinfección acorde a los lineamientos institucionales. Asegurar en lo posible contar con equipos exclusivos para los pacientes que se encuentren en aislamiento por

colonización o infección por CRE. Moderada evidencia. Moderada evidencia. Fuerte Recomendación.

Programas de gestión antibiótica. Se recomienda implementar estrategias para optimizar el uso y consumo de antimicrobianos. Moderada evidencia. Recomendación condicional.

Infraestructura en Control y prevención de infecciones. Aunque no se regenero recomendación y calificación de la evidencia, la guía considera relevante incluir el apoyo y soporte de recursos económicos y humanos por parte de la administración así como asegurar insumos para higiene de manos, aislamiento, precauciones de contacto y limpieza del ambiente como estrategia para controlar la diseminación de las CRE. Así mismo el contar con recursos a nivel de los entes de Salud Pública para asegurar vigilancia e implementación de intervenciones a ese nivel.

Los siguientes son ejemplos de recomendaciones a nivel país que se han generado desde los Ministerios de Salud correspondientes para seguir las recomendaciones a nivel de instituciones y además ser la base de los sistemas nacionales de vigilancia.

Otras iniciativas europeas incluyen la experiencia de España, cuyo sistema nacional de vigilancia de infecciones asociadas a la atención sanitario generó en el año 2016 un protocolo general para la vigilancia y control de organismos multirresistentes (130). Basados en la calificación de niveles de evidencia y fuerza de la recomendación del CDC/HICPAC agrupan las recomendaciones en:

Medidas administrativas. Priorizar el programa de prevención y control de CRE dentro de los programas de seguridad del paciente (IB), establecer sistemas de alerta de pacientes infectados o colonizados por CRE (IB), implementar procedimientos de seguimiento de adherencia a estrategias de prevención (IB), establecer alianzas para trabajar en contención de OMR (IB).

Educación y formación. Desarrollar un sistema que asegure educación y capacitación prevención y riesgo de OMR en el personal sanitario (IB).

Uso racional de antimicrobianos. Implementar sistemas para favorecer la generación de PROA (IB), actualizar perfiles de sensibilidad y guías de manejo antimicrobiano por lo menos anualmente (IB).

Vigilancia. Protocolos estandarizados y guías de laboratorio para detectar la sensibilidad, monitorear perfiles, tasas y tendencias de marcadores de resistencia, protocolos de almacenamiento de aislamientos (IB).

Precauciones para prevenir la transmisión. Aplicar precauciones estándar (IB) y de contacto (IA) a pacientes que ingresen con riesgo de colonización o infección por OMR (IB), ubicar al paciente sospechosos o confirmado de estar colonizado o infectado en habitación individual o cohortizarlos en caso de no ser posible (IB).

Control ambiental. Seguir protocolos de limpieza y desinfección y priorizar estos procedimientos en pacientes colonizados o infectados por CRE (IB).

Así mismo, el Ministerio de Salud Pública del Reino Unido llevó a cabo una iniciativa para contener la diseminación de CRE en los centros hospitalarios en el año 2013 llevando a la publicación de una herramienta basada en consenso de expertos para el manejo de la colonización o infección por CRE en el Reino Unido (131). La herramienta estaba centrada más en *Enterobacterias* que en otros organismos resistentes a carbapenémicos . Dentro de las estrategias recomendadas en la iniciativa se encuentra:

Reconocimiento temprano de pacientes colonizados o infectados.

Incluye de manera fundamental la inclusión de una evaluación de riesgo como parte de los procesos de admisión rutinaria del paciente con el objeto de identificar casos sospechosos de colonización o infección por CRE. Se incluyen como criterios hospitalización en los últimos 12 meses en un país endémico para CRE o en hospitales del reino unidos que tengan problemas de diseminación de CRE o antecedentes de colonización o infección previa con CRE o contacto estrecho con un paciente infectado o colonizado.

Aislamiento temprano de casos sospechosos o confirmados por el laboratorio. Incluye aplicación de precauciones de contacto, correcta higiene de manos uso de equipo de protección personal limpieza colocación habitación individual o cohortización, comunicación al paciente y familiares.

Detección temprana mediante tamizaje de casos sospechosos y contactos. El tamizaje de los casos sospechosos y de los contactos con base en la probabilidad de exposición. Se debe asegurar informar al paciente de los procedimientos y asegurar comunicación con el laboratorio. Se recomienda la muestra de escobillón rectal o muestra de materia fecal.

Instauración de tratamiento efectivo. Si el paciente tiene una infección por CRE y de acuerdo a lineamientos locales y resultados de sensibilidad se instaura el tratamiento. NO se recomiendan de colonizaciones para pacientes colonizados.

Temprana implementación de las medidas efectivas para la prevención y control. Todo el personal debe ser estar entrenado e informado sobre resultados de laboratorio, realizar una evaluación de riesgo de manera inmediata al ingreso, promover las adherencias estrictas a las medidas de acuerdo al plan de manejo institucional. Además, entender que por norma las precauciones estándar incluyen higiene de manos, equipo de protección personal, técnica aséptica, manejo de residuos, y corto punzantes. Además de las prácticas de prevención de infecciones asociadas a dispositivos.

Limpieza y Desinfección. Se debe promover el estricto cumplimiento a protocolos de limpieza y desinfección, así como su verificación, de ser posible se recomienda personal dedicado a los pacientes y equipos con el mismo fin. Especial énfasis en el cumplimiento de protocolos de limpieza y desinfección de las áreas en más contacto con el paciente, manejo de ropa y colchones y de equipos en contacto directo con el paciente. El tipo de desinfectantes corresponden a los utilizados y aprobado por la institución.

Comunicación temprana al egreso o remisión de los pacientes. Se deben crear y mantener canales de comunicación dentro de la institución, laboratorio local e instituciones receptoras de las remisiones de los pacientes y su familia.

Diseño implantación y seguimiento del plan de manejo. Se considera además de las medidas específicas con los pacientes, la inclusión de un plan de manejo de CRE que debe ser diseñado tempranamente e incluir aspectos como:

Disposición de recursos para cubrir necesidades como la instauración de precauciones de contacto o aislamiento, implementación de pruebas de tamizaje que tengan respuestas rápidas y un sistema para identificación y reconocimiento de pacientes colonizados o infectados en las historias clínicas.

Entrenamiento del personal y actualización en temáticas como implicaciones clínicas de organismos resistentes, evaluación de riesgos, acciones para casos sospechosos o confirmados de infecciones o colonizaciones por CRE, prácticas en control de infecciones etc.

Actividades que permitan el monitoreo de las líneas de base y tendencias de la ocurrencia de infecciones por CRE en la institución.

Fortalecimiento del diagnóstico no solo con la implementación de técnicas de identificación y tamizaje rápidas sino con alineación a los procesos pre analíticos, referencia y reporte de resultados.

Programa de Gestión antibiótica que debe ir alineado con las estrategias de control e incluir los lineamientos uso de carbapenémicos y manejo de las infecciones por CRE.

Comunicación efectiva que incluya acciones intra institucionales interinstitucionales y de referencia.

Para el año 2019, se genera una versión actualizada donde se incluyen la identificación temprana y el manejo de los casos sospechosos confirmados y sus contactos, la limpieza ambiental, las

pruebas microbiológicas, el tratamiento y las estrategias de comunicación. Como las principales herramientas y adicional un componente de planeación e implementación de los programas a nivel administrativo (132).

Otro ejemplo de programas a nivel nacional, incluyen la experiencia australiana en el año 2011 el comité asesor nacional del programa de infecciones asociadas a la atención en salud lidero un consenso con sociedades científicas, laboratorios de Salud Pública y en el año 2013 se generan una guía de recomendaciones con el objeto de alertar a los profesionales de la salud sobre la emergencia y riesgo de las ERC, recomendar estrategias para su prevención y control y proporcionar fuentes de información en el tema (133). Las recomendaciones están centradas en los siguientes aspectos:

Reducir el riesgo a nivel individual y comunitario de las CRE. Incluyen:

Precauciones estándar con énfasis en alta adherencia a las prácticas de higiene de manos de acuerdo a la estrategia multimodal de la OMS, realizar limpieza y desinfección de áreas de mayor contacto con las manos de pacientes colonizados o infectados por CRE, mantener limpieza y desinfección de equipos de uso de pacientes con CRE.

Implementación de programas de Gestión antibiótica incluyendo instituciones de cuidado crónico. Contar con sistemas de auditaje para identificar y reducir el uso de antimicrobianos como cefalosporinas, quinolinas y carbapenémicos. Vigilar el consumo, el uso de antimicrobianos para manejo de Gram negativos y monitorear la resistencia bacteriana.

Contar con recursos informáticos sobre el control de las CRE y distribuirlos a nivel de actores relevantes de la prestación de servicios y miembros de la comunidad.

Detección y vigilancia de CRE. Se incluyen:

Tamizaje de pacientes sospechosos de infección o colonización por CRE, como remitidos de países con endemicidad de CRE, antecedentes de hospitalización 12 meses antes en áreas o sitios alta prevalencia de CRE, pacientes previamente colonizados o infectados por CRE.

Otras medidas para reducir la transmisión cruzada. Se incluyen:

Manejo y gobernanza institucional: las instituciones deben contar con sistemas que aseguren la implementación y monitoreo de las medidas para el control de las CRE, el laboratorio debe contar con protocolos de notificación y la institución debe contar con sistemas que le permitan detectar y manejar brotes por CRE.

La institución debe evaluar riesgos de la necesidad de aislamientos y precauciones de contacto. Preferir habitación individual o priorizarlas para pacientes a mayor riesgo de transmisión (incontinencia, diarrea, drenajes) o cohortizar los pacientes. Las precauciones deben mantenerse por toda la hospitalización y se deben implementar estrategias de monitoreo a la adherencia a las medidas anteriores.

En caso de remisión de pacientes se debe informar a la institución que lo va a recibir sobre el estado de infección o colonización por CRE. Cuando el paciente sea dado de alta debe recibir la información sobre su estado y las recomendaciones para disminuir riesgos.

Las habitaciones ocupadas por pacientes positivos den limpiarse y desinfectarse al menos una vez al día con énfasis en las áreas de mayor contacto. Las precauciones estándares aplican al manejo de ropa y residuos.

Implementación de métodos de tamizaje. Se recomiendan como muestras para tamizaje escobillones rectales, peri rectales o materia fecal. Se pueden considerar de acuerdo a pacientes heridas abiertas u orina. Cada laboratorio estandariza la metodología que más se ajusta a sus condiciones y desempeño. Así mismo contar y realizar las pruebas para detección de sensibilidad a todos los carbapenémicos de manera rutinaria, se recomienda realizar confirmación molecular

de detección de genes de carbapenemasas y no recomiendan realizar Test de Hodge. Se debe contar con un sistema de notificación.

A nivel de América Latina la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha participado en generación de recomendaciones de grupos internacionales trabajo que centran las recomendaciones en los siguientes aspectos (134):

Identificación de KPC. Contar con métodos confiables para la detección de PKC idealmente E test y métodos automatizados más que técnicos de difusión. Mantener actualizados los puntos de corte de acuerdo con la norma vigente. Preferir el ertapenem en las pruebas de confirmación fenotípica (test de Hodge modificado) y de ser posible implementar técnicas basadas en amplificación e ácidos nucleicos para detectar los genes de resistencia. Disponer de laboratorios de referencia con metodologías vigentes y disponibles.

Manejo antimicrobiano. Se deben tomar decisiones de manejo individual de acuerdo con los resultados de las pruebas de sensibilidad. Considerar cargas altas de antibióticos (ej. colistina) para evitar dosis subóptimas, considerar dentro de las opciones tigeciclina, aminoglucósidos y fosfomicina.

Estrategias de Prevención. Todo hospital debe contar con un programa o estrategia de Control de infecciones que incluya específicamente el control de CRE. Se debe contar con grupos de trabajo entrenados, educación en el tema de contención de CRE. Dentro de las medidas para el manejo de pacientes se recomienda higiene de manos, mantener a los pacientes infectados con CRE bajo precauciones de contacto y comunicar y educar al paciente familiares y visitantes de su condición. Se recomienda el tamizaje para detectar colonización o estudios de prevalencia de punto de acuerdo con las condiciones y evaluación de riesgos institucionales. Cuando la situación se hace endémica se recomienda fortalecer las medidas anteriores y realizar tamizajes para vigilancia activa con mayor frecuencia y considerar el uso de baños con clorhexidina-

Programas de gestión antibiótica: Se recomienda contar con programas que se implemente progresivamente en caso de no tenerlos o fortalecer los existentes.

En la actualidad también se cuenta con experiencias de estrategias nacionales como en Chile, Uruguay, Brasil liderada de los Ministerios de Salud. Ejemplo de ello son las recomendaciones del Ministerio de Salud Pública de Uruguay que cuenta con recomendaciones para contener la dispersión de CRE en escenarios no endémicos que incluyen:

Soporte administrativo: generación de comités y planes de contención, aseguramiento de recursos y procesos de comunicación.

Medidas generales: higiene de manos incluyendo implementación de monitoreo a la adherencia, asegurar acceso a elementos para la higiene de manos y personal para realizar los procesos de vigilancia.

Precauciones de contacto: en casos de confirmación por el laboratorio de un aislamiento de CRE. Así mismo se consideran aplicación de medidas “preventivas” en casos de riesgo como pacientes provenientes de otros países endémicos, pacientes con antecedentes de CRE en los 6 meses anteriores o con contacto frecuente con el sistema de salud (ej. hemodiálisis). Se incluyen además estrategias de educación a los pacientes bajo precauciones.

Cohortización de pacientes y personal en caso de confirmar la presencia de CRE

Otras medidas incluyen capacidad de detección del laboratorio, supervisión y entrenamiento, baños con clorhexidina a los pacientes infectados por CRE.

La agencia nacional de vigilancia sanitaria de Brasil cuenta desde 2013 con una nota sanitaria para la prevención de transmisión de organismos multirresistentes que incluye indicaciones de procedimientos de detección en el laboratorio, estrategias de uso de antimicrobianos para bacterias multirresistentes, y medidas dirigidas a contener la transmisión como higiene de manos, precauciones de contacto, cohortización de pacientes, personal y uso exclusivo de

equipos para pacientes con CRE. Incluyen además estrategias de comunicación intra e interinstitucionales en caso de remisión de pacientes y mantenimiento de medidas de precaución de contacto en los procesos de traslado de los mismos (135).

3.4.2 Resumen de recomendaciones basadas en la evidencia para la contención de MPC.

Teniendo en cuenta la evidencia descrita previamente, así como la evidencia disponible se presenta un resumen de las mejores estrategias de prevención de MPC (tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones basadas en la evidencia para la contención de MPC.

Intervención	Descripción	Recomendación
Estrategia multimodal para la implementación del programa de control de MPC	La estrategia multimodal comprende diferentes elementos implementados de manera integrada con el objetivo de mejorar un desenlace y cambiar el comportamiento. La estrategia debe estar soportada en herramientas desarrolladas por equipos multidisciplinarios. Se deben cumplir 5 elementos: Construir, Educar, Monitorizar, Promocionar y vivirlo.	Fuerte a favor de recomendación.
Compromiso de directivos de la institución con el programa de vigilancia y control de MPC con medidas administrativas efectivas.	Se prioriza el programa de control de MPC dentro de las políticas institucionales y se realiza asignación de recursos apropiada.	Fuerte a favor de su implementación.
Estrategia de higiene de manos	Se implementa la estrategia multimodal de higiene de manos como parte de las políticas de prevención de infecciones de la institución	Fuerte a favor de su implementación.
Precauciones de contactos en pacientes con infección por MPC	Trasladar pacientes con infecciones por MPC a habitación unipersonal con aislamiento de contacto	Fuerte a favor de su implementación.
Instauración de área de cohortización para precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados por MPC	Crear un área dentro de la institución en donde se hospitalicen de manera conjunta pacientes con colonización o infección por MPC.	Fuerte a favor de su implementación.

Optimización de limpieza y desinfección	Crear un programa de supervisión optimizada a la limpieza y desinfección que incluya métodos diferentes a la observación directa para garantizar que se está realizando el proceso y que este es efectivo. Entre las estrategias se encuentra el uso de marcador invisible y luminometrías. Adicionalmente en la optimización se incluye la estrategia multimodal para el mejoramiento continuo de los programas.	Fuerte a favor de su implementación.
Vigilancia y monitoreo en aislamientos clínicos de MPC	Vigilar la resistencia a carbapenémicos a partir de muestras clínicas y aplicar pruebas de confirmación de carbapenemasas	Fuerte a favor de su implementación.
Vigilancia activa de colonización por MPC al ingreso a unidades de alto riesgo	Realizar pruebas de hisopado rectal al ingreso a las unidades para búsqueda de colonización asintomática por MPC. Esto permite identificar pacientes colonizados de manera temprana al ingreso a las unidades.	Fuerte a favor de su implementación.
Vigilancia activa semanal a pacientes hospitalizados en unidades de alto riesgo	Realizar pruebas de hisopado rectal semanalmente para identificar pacientes que aunque no ingresaron colonizados por MPC, pudieron adquirirlo durante la hospitalización.	Fuerte a favor de su implementación.
Educación y comunicación a personal asistencial	Crear programas de educación, con una estrategia adecuada de planeación, recordatorios y comunicación de los programas que se encuentren implementados en la institución para el control de MPC	Fuerte a favor de su implementación.

4 Lineamientos y recomendaciones para la vigilancia y contención de los MRC en instituciones de la red distrital (¿Qué hacer? y ¿cómo hacerlo?)

Este apartado incluye lo necesario para que cada institución conozca qué estrategias de detección temprana y contención de infección por MPC debe implementar y cómo hacerlo. Adicionalmente se describe como se definen los casos sospechosos y confirmados y como se debe actuar en cada uno de los escenarios.

4.1 Definiciones de caso

MRC: Microorganismos resistentes a carbapenémicos.

Se incluyen en este término todos los microorganismos pertenecientes al orden de los *Enterobacterales* y bacterias no fermentadoras, en las que los valores de las CMI de al menos un carbapenémico (imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem) sean iguales o superiores al punto de corte de resistencia por el CLSI. (Con excepción de la familia *Proteaceae* - *Providencia spp.*, *Proteus spp.* y *Morganella spp.*, para las cuales es necesario demostrar resistencia a al menos uno adicional a imipenem)

MPC: Microorganismos productores de carbapenemasas

Se incluyen en este término todos los microorganismos pertenecientes al orden de los *Enterobacterales* y bacterias no fermentadoras, en las cuales se demuestre producción de carbapenemasas por cualquiera de los métodos descritos previamente en este documento.

Carbapenemasas

Enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos. La mayoría de los MRC presentan una disminución de sensibilidad a los carbapenémicos reflejada en CMI elevadas, pero este no es un criterio obligatorio.

Caso de infección por MPC

Pacientes con criterios de infección en cuyas muestras se aísla un MPC y se considera como agente etiológico.

Casos de colonización por MPC

Pacientes en cuyas muestras biológicas se aísla un MPC, pero sin evidencias de que esté causando una infección.

Caso de infección o colonización por MPC comunitario:

Caso de infección o colonización por MPC diagnosticado al ingreso o en las primeras 48 horas de estancia en la institución.

Caso de infección o colonización por MPC de inicio hospitalario: Caso de infección o colonización por MPC diagnosticado después de 48 horas de estancia institucional.

Contacto:

Todo paciente que haya estado en contacto con un caso de infección o colonización por MPC por convivencia directa en la misma habitación. Encontrarse en la misma área hospitalaria, en la misma unidad de cuidado o ser atendido por el mismo personal puede considerarse un criterio de contacto si la institución considera ampliar criterios de búsqueda de MPC en situaciones de brote o alta endemividad.

4.2 Recomendaciones para la detección temprana y el manejo de casos

Para realizar una contención exitosa de los microorganismos productores de carbapenemasas MPC, toda institución debe implementar un programa multidisciplinario que busque este objetivo. Este programa debe incluir la realización de intervenciones que abarquen diferentes aspectos claves asociados con el control de la diseminación de la resistencia a carbapenémicos. De manera específica, todo programa de control de MRC debe contar con lo siguiente:

Sistema de identificación temprana de casos de infección o colonización por MPC: Hace referencia a todos los procesos que permiten identificar en el laboratorio clínico los aislamientos microbiológicos que demuestren MIC elevada a carbapenémicos y los procesos que se deben seguir para garantizar una información rápida al servicio tratante y al equipo de control de infecciones. Este sistema de identificación temprana debe incluir mecanismos para identificar MPC en aislamientos clínicos y en muestras de hisopado rectal las cuales serán obtenidas como parte de un programa de vigilancia activa y tamización como se explicará más adelante.

Medidas de aislamiento de contacto específicas para MPC: Hace referencia a las medidas de prevención de transmisión cruzada por contacto que se instaurarán en cada paciente con sospecha o confirmación de infección o colonización por MPC

Seguimiento del comportamiento de la resistencia a carbapenémicos: Hace referencia a la medición sistemática de la prevalencia de resistencia a carbapenémicos y la incidencia de las infecciones causadas por estos MPC, con el fin de conocer si las estrategias de control son efectivas.

Seguimiento a las estrategias implementadas para el control: Hace referencia a la medición sistemática de las estrategias de control implementadas para conocer si estas se realizan con la frecuencia y técnica adecuada.

Compromiso activo de la dirección institucional: Hace referencia a la participación activa que debe tener la dirección de la institución en la implementación de estrategias de control de MPC. La dirección de la institución debe estar al tanto de la prevalencia e incidencia de MPC, las estrategias de control que se implementan para su control, los resultados de estas estrategias y debe garantizar que los recursos para el programa se encuentren disponibles.

A continuación se darán los lineamientos necesarios para que cada institución implemente un programa exitoso de control de microorganismos productores de carbapenemasas.

4.2.1 Identificación temprana y manejo en pacientes que pueden estar colonizados por MPC

La identificación temprana de casos sospechosos se realiza a través de una vigilancia activa que se basa en la búsqueda activa de portadores intestinales de microorganismos productores de carbapenemasas MPC. Esta búsqueda debe realizarse en pacientes asintomáticos mediante hisopado rectal y no limitarse a las muestras de especímenes clínicos en pacientes sintomáticos. Se resaltarán los 3 puntos clave de la vigilancia activa. ¿A quién?, ¿Cómo? y ¿Cuándo?.

¿A qué pacientes se les debe realizar tamización mediante hisopado rectal?

Cada institución debe definir de acuerdo con su epidemiología y evaluación de riesgo, las áreas y criterios que usará para escoger a los pacientes candidatos para tamización. Las áreas y servicios en los cuales se realizará la tamización pueden ser escogidas por el equipo de control de infecciones con base en el riesgo específico de esa área. Las más recomendadas para instaurar programas de tamización de MPC son: Unidades de cuidado intensivo e intermedio, salas de quimioterapia y unidades de trasplante sólido o de médula ósea. Otros servicios pueden ser escogidos para tamización según lo defina la institución.

En las unidades en donde se decida instaurar tamización para MPC se recomienda escoger una de las siguientes estrategias para selección de los pacientes

Tamización global a todos los pacientes: Se trata de realizar hisopado rectal para tamización a todos los pacientes que ingresen a la unidad independientemente de los factores de riesgo para MPC que tenga. Esta estrategia se recomienda que sea aplicada en unidades con prevalencias elevadas de infecciones por MPC y situaciones de brote.

Tamización con base en evaluación de riesgo: Se trata de realizar hisopado rectal para tamización a pacientes que además de ingresar a la unidad de alto riesgo, cumplan con otros criterios de mayor riesgo para MPC. Esta estrategia puede utilizarse en unidades en donde a pesar de que la prevalencia de resistencia a carbapenémicos es alta, la tasa de infecciones no es elevada y no se encuentra dentro de un brote.

Los siguientes son criterios que pueden ayudar a seleccionar estos pacientes:

- Paciente con antecedente de infección o colonización previa por MPC entre 6 a 12 meses. (Si ingresa dentro de los primeros 6 meses, no es candidato a tamización, debe considerarse un caso confirmado y manejarse como tal).
- Todo paciente que ingrese a unidad de alto riesgo transferido desde instituciones o áreas de salud en donde se hayan documentado infecciones por MPC.
- Paciente con antecedente de hospitalización en últimos 6 meses.
- Paciente con consumo de quinolonas, β -lactámicos o carbapenémicos en últimos 3 meses.
- Contacto con individuos colonizados o infectados por MPC.

2. ¿Con cuál tecnología se debe realizar la tamización y confirmación de microorganismos productores de carbapenemasas MPC?

A todo paciente que cumpla criterios para ser tamizado se le debe realizar una toma de hisopado rectal.

Según métodos disponibles y que la institución considere dentro de su plan de manejo cada hisopado rectal será evaluado mediante técnicas de agares cromogénicos, detección molecular de genes de carbapenemasas o nefelometría.

En caso de usar agares cromogénicos como prueba de tamización, cada institución es libre de decidir si las pruebas positivas serán llevadas a pruebas confirmatorias dada la alta prevalencia de producción de carbapenemasas entre *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos y al alto costo que estas pruebas confirmatorias representarían.

¿Cada cuánto se debe realizar la tamización mediante hisopado rectal?

Adicional al momento en el cual el paciente ingrese a la unidad de alto riesgo, se recomienda realizar tamización mediante hisopado rectal 1 vez por semana en todos los pacientes.

Como excepción a la prueba de hisopado rectal semanal, se encuentran los pacientes que ya tengan una muestra previa positiva para tamización o un aislamiento clínico con crecimiento de microorganismo resistente a carbapenemasas.

Nota adicional

Debido a que la vigilancia activa de microorganismos productores de carbapenemasas de manera aislada no generará disminución en la transmisión de estos microorganismos, siempre se debe acompañar de intervenciones de aislamiento y precauciones de contacto las cuales están descritas en el apartado siguiente.

Manejo del caso sospechoso

Todo paciente que cumpla criterios para ser tamizado debe considerarse caso sospechoso y debe ser llevado a medidas de aislamiento de contacto desde antes de obtener el resultado de la tamización. Los pacientes con antecedente de MRC en los últimos 6 meses, deben considerarse confirmados y no ser sometidos a prueba de tamización. Si se encuentra entre 6 y 12 meses desde colonización por MRC debe ser llevado a tamización por hisopado rectal y ser considerado sospechoso.

Se recomienda como medidas de aislamiento de contacto en los pacientes con sospecha o confirmación de colonización o infección por MPC las siguientes:

- Ubicar al paciente en una habitación unipersonal con baño dentro de la habitación para evitar el contacto cercano con otros pacientes.
- En caso de que la institución lo considere y debido a la posible escasez de habitaciones unipersonales, se puede realizar la hospitalización conjunta como cohortización de pacientes infectados o colonizados por MPC. Esta cohortización puede generarse en un servicio especial de la institución en donde se garantice que el personal asistencial únicamente tratará durante ese turno a pacientes hospitalizados en el área de cohortización de MPC. No puede compartirse el personal de esta área para la atención de pacientes que no sean clasificados como MPC.

Se recomienda como precauciones de contacto las siguientes:

- Uso de batas con manga larga y hasta las rodillas para el ingreso a la habitación del paciente
 - Uso de guantes de manejo para el ingreso a la habitación del paciente
 - El uso de gorro y polainas es opcional pero el cabello debe estar recogido.
 - Se debe evitar el uso de fómites como carnets institucionales que cuelguen del cuello, relojes, anillos, manillas.
 - Se recomienda que las batas sean de uso único.
 - Si se usan batas desechables estas deben ser depositadas en caneca roja posterior a la atención del paciente.
 - Si se usan batas de tela o lavables éstas deben ser depositadas en los sitios destinados para recolección de la ropa de cama del paciente para ser enviado a lavandería.
 - Asegurar el cumplimiento de los paquetes de prevención de infecciones. asociadas a dispositivos médicos.
1. Informar al paciente de su estado y dar las recomendaciones respectivas.
 2. Identificar los contactos según riesgo.
 3. Tener en cuenta siempre la posibilidad de un potencial brote.

4.

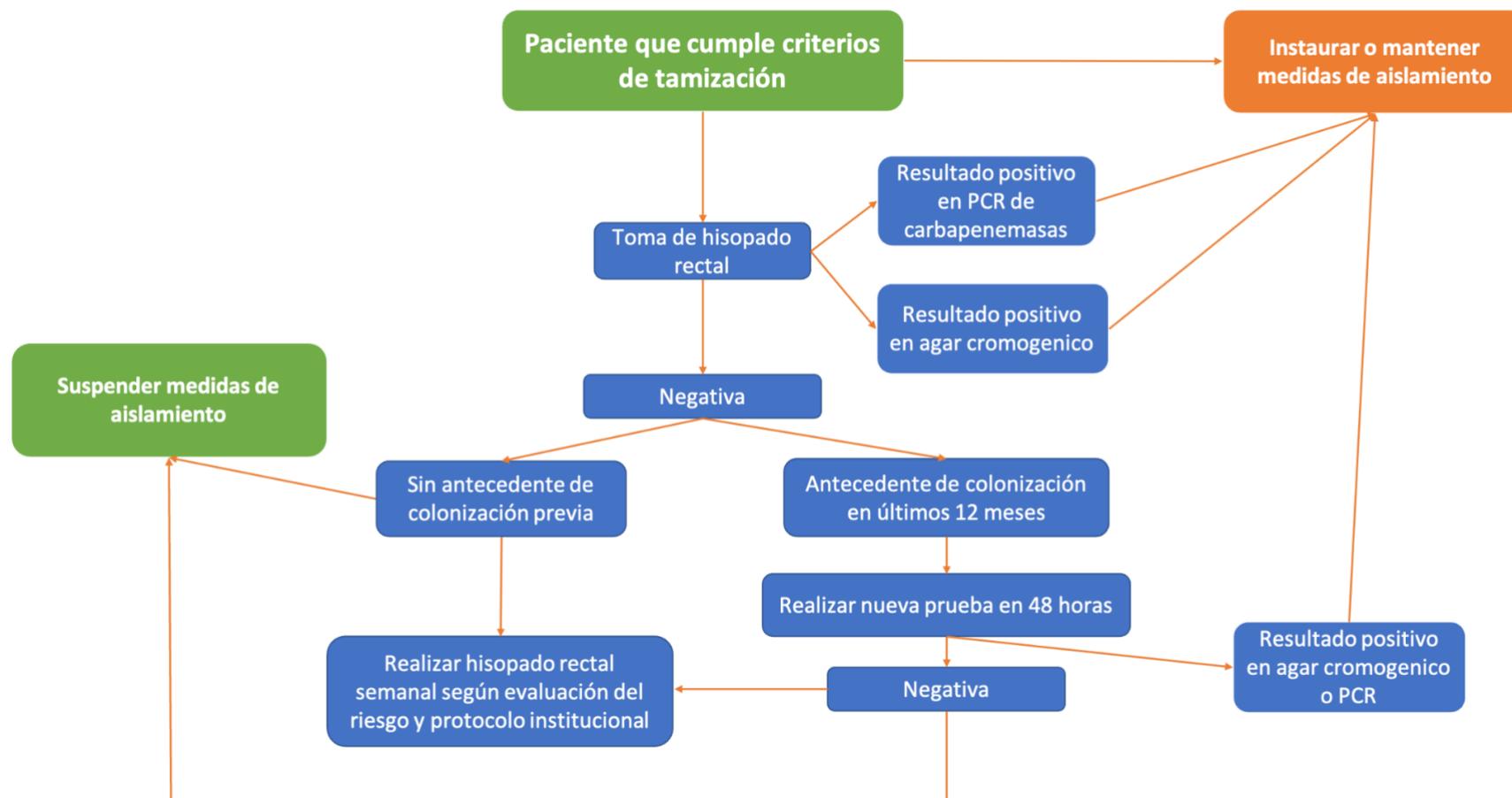


Figura 7. Identificación temprana y manejo de pacientes hospitalizados que pueden estar colonizados por MPC.

4.2.2 Identificación temprana y manejo de pacientes con colonización o infección en aislamientos clínicos.

Estos pacientes no son captados como parte de una evaluación al ingreso al servicio o institución, si no que se identifican a través de muestras clínicas que ingresan al laboratorio debido a que se sospechan síndromes infecciosos que generaron la toma de esos cultivos.

El objetivo de esta identificación es que aun sin estar pensando en una posible infección o colonización por MRC, si el laboratorio la identifica, puede reportarla rápidamente a los actores encargados del control de su propagación.

Identificación del caso

El laboratorio clínico debe contar con metodología para estimar la CMI a los carbapenémicos en los bacilos Gram negativos que se identifiquen en aislamientos clínicos.

Se debe contar con tecnologías para confirmar la producción de carbapenemasas en los microorganismos Gram negativos cuyas CMI para al menos un carbapenémico (imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem) sean iguales o superiores al punto de corte de resistencia por el CLSI.

Se debe contar con pruebas que permitan aproximarse al tipo de carbapenemasa producida por los aislamientos identificados como MPC. Mínimo debe contar con prueba de ácido borónico y EDTA, pero se recomienda el uso de otras pruebas para identificar específicamente el tipo de carbapenemasa producida. Entre estas pruebas se recomienda la realización de inmunocromatografía o PCR que permitan identificar al menos las siguientes enzimas: KPC, NDM, IMP, VIM y OXA-48-like (figura 8).

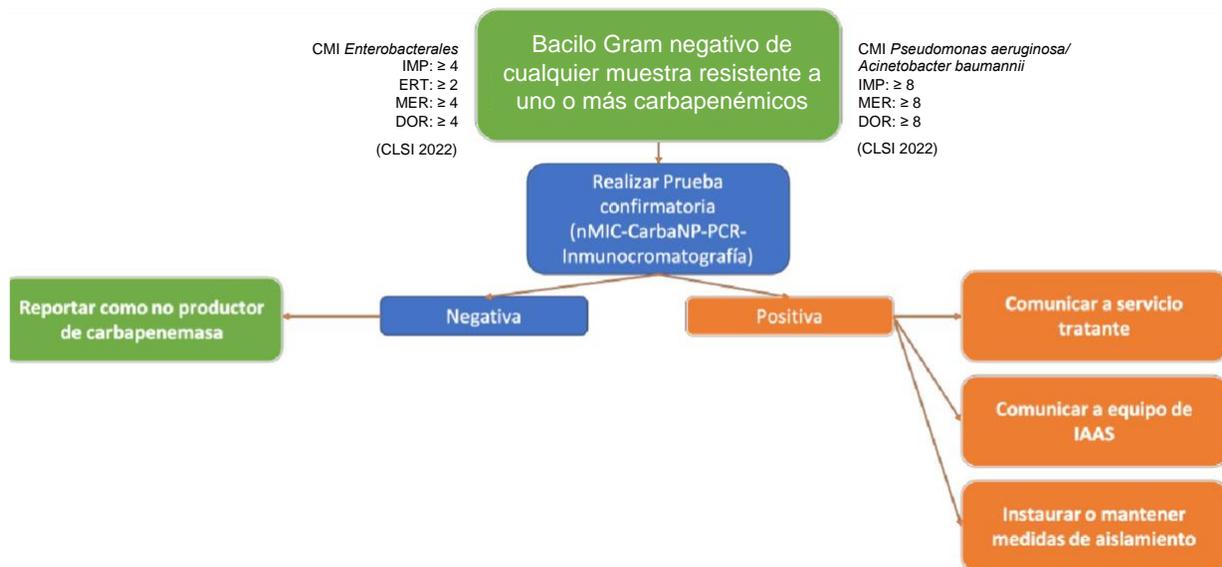


Figura 8. Identificación del caso mediante pruebas de laboratorio clínico

Manejo del caso confirmado

El laboratorio clínico debe contar con sistemas de comunicación rápidos y efectivos para informar resultados de resistencia a carbapenémicos y producción de carbapenemasas al equipo de control de infecciones y al servicio tratante.

Las intervenciones para realizar una vez identificado el caso son las siguientes:

1. Informar de inmediato al servicio tratante y al equipo de control de infecciones.
2. Instaurar medidas de aislamiento, precauciones de contacto y otras acciones consideradas según el riesgo del paciente. Estas medidas deben permanecer al menos durante toda la hospitalización.

Se recomienda como medidas de aislamiento en los pacientes con colonización o infección confirmada por MPC las siguientes:

- Ubicar al paciente en una habitación unipersonal con baño dentro de la habitación para evitar el contacto cercano con otros pacientes.

- En caso de que la institución lo considere y debido a la posible escasez de habitaciones unipersonales, se puede realizar la hospitalización conjunta como cohortización de pacientes infectados o colonizados por MPC. Esta cohortización puede generarse en un servicio especial de la institución en donde se garantice que el personal asistencial únicamente tratará durante ese turno a pacientes hospitalizados en el área de cohortización de MPC. No puede compartirse el personal de esta área para la atención de pacientes que no sean clasificados como MPC.

Se recomienda como precauciones de contacto las siguientes:

- Uso de batas con manga larga y hasta las rodillas para el ingreso a la habitación del paciente
 - Uso de guantes de manejo para el ingreso a la habitación del paciente
 - El uso de gorro y polainas es opcional pero el cabello debe estar recogido.
 - Se debe evitar el uso de fómites como carnets institucionales que cuelguen del cuello, relojes, anillos, manillas.
 - Se recomienda que las batas sean de uso único.
 - Si se usan batas desechables estas deben ser depositadas en caneca roja posterior a la atención del paciente.
 - Si se usan batas de tela o lavables éstas deben ser depositadas en los sitios destinados para recolección de la ropa de cama del paciente para ser enviado a lavandería.
 - Asegurar el cumplimiento de los paquetes de prevención de infecciones. asociadas a dispositivos médicos.
3. Informar al paciente de su estado y dar las recomendaciones respectivas.
 4. Identificar los contactos según riesgo.
 5. Tener en cuenta siempre la posibilidad de un potencial brote.

4.2.3 Manejo de los contactos de pacientes infectados o colonizados con MPC

Un grupo de pacientes importantes que se encuentran en riesgo de adquirir MPC, son los pacientes que comparten habitación con otros pacientes que están infectados o colonizados con MPC o se encuentran en el mismo servicio, en la misma sala o atendidos por el mismo personal. Considerar contacto únicamente al paciente que compartió habitación con el caso índice es desconocer riesgos claramente demostrados, sin embargo, cumplir con criterio de contacto de MPC, no implica que ese contacto deba someterse a estudios o aislamientos.

Cada institución debe definir, de acuerdo con su epidemiología y evaluación de riesgo, que definición usará para clasificar a los pacientes como contactos y qué hacer con los que cumplan esa definición.

Las acciones para tomar con los pacientes que cumplan criterios de contacto y adicionalmente cumplan las condiciones que el hospital haya definido para intervenir ese contacto son iguales a las acciones que se toman cuando al ingreso se tiene un caso sospechoso. (Ver apartado 4.2.1)

Los siguientes son los elementos que deben tenerse en cuenta a la hora de definir qué contactos serán tamizados y aislados.

- Se recomienda aislar y tamizar a todos los pacientes contactos que se encuentren hospitalizados o sean trasladados a unidades de alto riesgo como unidades de cuidado intensivo o intermedio, unidades de quimioterapia o unidades de trasplante.
- Se recomienda aislar y tamizar a todos los pacientes contactos que se encuentren inmunosuprimidos
- Se recomienda aislar y tamizar a todos los pacientes contactos que se encuentren en un servicio con alta prevalencia de MPC
- Se recomienda aislar y tamizar a todos los pacientes contactos en el contexto de brote por MPC.

- Se recomienda aislar y tamizar a todos los pacientes contactos si en el área en donde se encontraba el caso índice no se cumplieron las medidas de aislamiento y precauciones de contacto de manera temprana y adecuada.
- No se recomienda tamización o aislamiento a los familiares del paciente con MPC.

4.2.4 Manejo al egreso de pacientes infectados o colonizados por MPC

La institución debe contar con una estrategia que le permita dentro de su plan de manejo, asegurar la identificación del paciente colonizado o infectado por una CRE (Sistema de alerta en la historia clínica) una vez éste egrese de la institución y en especial en caso de reingresar.

Se deben tener en cuenta las siguientes acciones:

- Asegurar una buena comunicación entre las instituciones si el paciente va a ser remitido.
- Incluir al laboratorio en los procesos que incluyan la identificación de los pacientes
- Asegurar una adecuada comunicación y educación con el paciente sobre su estado que incluya la comunicación a personal hospitalario en caso de reingreso y consecuencias y riesgos de colonización por MPC.

4.3 Limpieza y desinfección en superficies y ambiente hospitalario.

Los microorganismos productores de carbapenemasas pueden ser eliminados del ambiente mediante un proceso de limpieza y desinfección apropiado. Es necesario que todas las instituciones implementen un programa de limpieza y desinfección para todas las áreas y tipos de pacientes.

La secretaría distrital de salud de Bogotá junto con la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) desarrollaron un documento actualizado acerca de cómo realizar la limpieza y desinfección hospitalaria y cómo implementar este programa.

Se recomienda remitirse a este documento para obtener una guía detallada sobre la implementación de estos programas.

https://hpspubsrepo.blob.core.windows.net/hps-website/nss/2531/documents/1_cpe-acute-toolkit-v1.3.pdf

4.4 Higiene de manos con estrategia multimodal.

Los microorganismos productores de carbapenemasas al igual que otros microorganismos causantes de infecciones intrahospitalarias presentan transmisión cruzada entre pacientes con participación directa de las manos de los trabajadores de la salud. Es por esto, que para lograr una correcta estrategia de control y prevención de infecciones por MPC toda institución requiere la implementación de un programa de higiene de manos con mejoramiento continuo y siguiendo la estrategia multimodal de la OMS.

La secretaría distrital de salud de Bogotá junto con la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) desarrollaron un documento acerca de cómo implementar un programa de higiene de manos a nivel institucional.

Se recomienda remitirse a este documento para obtener una guía detallada sobre la implementación.

<http://www.saludcapital.gov.co/DSP/Infecciones%20Asociadas%20a%20Atencion%20en%20Salud/Higiene%20de%20manos/Gu%C3%ADa%20de%20aplicaci%C3%B3n/Manual%20T%C3%A9cnico.pdf>

5 Referencias bibliográficas

1. Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. Vol. 36, Seminars in Diagnostic Pathology. W.B. Saunders; 2019. p. 182–6.
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Mar 1;18(3):318–27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
3. Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-Resistant-Enterobacterales [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://arpsp.cdc.gov/profile/arIn/cre?tabsection-163=0&hidden=>
4. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia por WHONET de resistencia antimicrobiana en (IAAS) Colombia-2019. 2021.
5. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia por Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) Colombia, años 2012 a 2020. 2021.
6. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in bla KPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):5370–3.
7. Luo X, Yin Z, Zeng L, Hu L, Jiang X, Jing Y, et al. Chromosomal Integration of Huge and Complex bla NDM-Carrying Genetic Elements in Enterobacteriaceae. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jun 15;11.
8. Porreca AM, Sullivan K v., Gallagher JC. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. Vol. 20, *Current Infectious Disease Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.

9. Cunha CB. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. Vol. 102, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 797–803.
10. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, MacDonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. Am J Med. 1985;7(71):3–21.
11. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clinical Infectious Diseases. 2019 Nov 13;69: S521–8.
12. Ambler RP, Baddiley J, Penley Abraham E. The structure of β -lactamases [Internet]. Vol. 289, Trans. R. Soc. Lond. B. 1980. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/>
13. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. Vol. 14, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2021. p. 53–60.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2022.
15. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022 [Internet]. Atlanta, Georgia; 2022 Jun. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915>
16. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia por WHONET de resistencia antimicrobiana en el ámbito hospitalario, Colombia, 2021. 2022.
17. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. Vol. 40, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2053–68.
18. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. Curr Drug Targets [Internet]. 2016; 17:1006–28. Available from: <http://www.blbd.eu/BLDB.php?class=A>.

19. Yang Y, Wu P, Livermore DM. Biochemical Characterization of a β -Lactamase That Hydrolyzes Penems and Carbapenems from Two *Serratia marcescens* Isolates. Vol. 34, No. 5 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 1990.
20. Biagi M, Shajee A, Vialichka A, Jurkovic M, Tan X, Wenzler E. Activity of imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant, SME-producing *Serratia marcescens*. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(4).
21. Bonnin RA, Jousset AB, Emeraud C, Oueslati S, Dortet L, Naas T. Genetic Diversity, Biochemical Properties, and Detection Methods of Minor Carbapenemases in Enterobacterales. Vol. 7, Frontiers in Medicine. Frontiers Media S.A.; 2021.
22. Boyd DA, Mataseje LF, Davidson R, Delport JA, Fuller J, Hoang L, et al. Enterobacter cloacae complex isolates Harboring blaNMC-A or blaIMI-type class a carbapenemase genes on novel chromosomal integrative elements and plasmids. Antimicrob Agents Chemother. 2017 May 1;61(5).
23. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas3 MH. Biochemical Properties of a Carbapenem-Hydrolyzing 1-Lactamase from Enterobacter cloacae and Cloning of the Gene into Escherichia coli. Vol. 37, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 1993.
24. Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase from Enterobacter cloacae and of its LysR-type regulatory protein. Vol. 91. 1994.
25. Blanco VM, Rojas LJ, de La Cadena E, Maya JJ, Camargo RD, Correa A, et al. First report of a nonmetallocarbapenemase class A carbapenemase in an Enterobacter cloacae isolate from Colombia. Vol. 57, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013. p. 3457.
26. Österblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ, Tissari P, Vaara M, Jalava J. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Finland: The first years (2008-11). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012 Dec;67(12):2860–4.

27. Radice M, Power P, Gutkind G, Fernández K, Vay C, Famiglietti Á, et al. First Class A Carbapenemase Isolated from Enterobacteriaceae in Argentina. 2004;
28. Antonelli A, D'Andrea MM, di Pilato V, Viaggi B, Torricelli F, Rossolini GM. Characterization of a novel putative Xer-dependent integrative mobile element carrying the bla_{NMC-A} carbapenemase gene, inserted into the chromosome of members of the Enterobacter cloacae complex. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct 1;59(10):6620–4.
29. Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, Swanzy SR, Thomson KS, Fritsche TR. Nmca Carbapenem-hydrolyzing Enzyme in Enterobacter cloacae in North America 1. Vol. 9, Emerging Infectious Diseases •. 2003.
30. Nakano R, Yamada Y, Nakano A, Suzuki Y, Saito K, Sakata R, et al. The Role of nmcR, ampR, and ampD in the Regulation of the Class A Carbapenemase Nmca in Enterobacter ludwigii. Front Microbiol. 2022 Jan 12;12.
31. Becka SA, Zeiser ET, Marshall SH, Gatta JA, Nguyen K, Singh I, et al. Sequence heterogeneity of the PenA carbapenemase in clinical isolates of Burkholderia multivorans. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018 Nov 1;92(3):253–8.
32. Panier ST, Prince A, Huletsky A. Characterization of the penA and penR Genes of Burkholderia cepacia 249 Which Encode the Chromosomal Class A Penicillinase and Its LysR-Type Transcriptional Regulator. Vol. 41. 1997.
33. Proenca R, Niu WW, Cacalano G, Prince A. The Pseudomonas cepacia 249 Chromosomal Penicillinase Is a Member of the AmpC Family of Chromosomal β -Lactamases. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 1993.
34. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151–61.

35. Muñoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Vol. 13, The Lancet Infectious Diseases. 2013. p. 785–96.
36. Yoon EJ, Kim JO, Kim D, Lee H, Yang JW, Lee KJ, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producers in South Korea between 2013 and 2015. Front Microbiol. 2018 Jan 25;9(JAN).
37. Duong TTT, Tsai YM, Wen LL, Chiu HC, Chen PK, Thuy TTD, et al. A Longitudinal Nine-Year Study of the Molecular Epidemiology of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Isolated From a Regional Hospital in Taiwan: Predominance of Carbapenemase KPC-2 and OXA-48. Front Microbiol. 2022 Mar 11;13.
38. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013-17. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020 May 1;75(5):1165–73.
39. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Vol. 19, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 197–213.
40. Abril D, Marquez-Ortiz RA, Castro-Cardozo B, Moncayo-Ortiz JI, Olarte Escobar NM, Corredor Rozo ZL, et al. Genome plasticity favours double chromosomal Tn4401b-bla KPC-2 transposon insertion in the *Pseudomonas aeruginosa* ST235 clone. BMC Microbiol. 2019 Feb 20;19(1).
41. Abril D, Vergara E, Palacios D, Leal AL, Marquez-Ortiz RA, Madroñero J, et al. Within patient genetic diversity of bla KPC harboring *Klebsiella pneumoniae* in a Colombian hospital and identification of a new NTEKPC platform. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).

42. Reyes JA, Melano R, Cárdenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacteriales. Vol. 24, Brazilian Journal of Infectious Diseases. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 231–8.
43. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. Vol. 66, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2018. p. 1290–7.
44. Poirel L, le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical Sequence Analyses of GES-1, a Novel Class A Extended-Spectrum-Lactamase, and the Class 1 Integron In52 from *Klebsiella pneumoniae* [Internet]. Vol. 44. 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
45. Poirel L, Héritier C, Podglajen I, Sougakoff W, Gutmann L, Nordmann P. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* of a chromosome-encoded SHV β -lactamase that compromises the efficacy of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Feb 1;47(2):755–8.
46. Dziri R, Talmoudi A, Barguellil F, Ouzari HI, el Asli MS, Klibi N. Huge Diversity of TEM and SHV β -Lactamases Types Among CTX-M-15-Producing Enterobacteriaceae Species in Tunisia. *Microbial Drug Resistance* [Internet]. 2019 Jun 4;25(8):1149–54. Available from: <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0445>
47. Tollentino FM, Polotto M, Nogueira ML, Lincopan N, Neves P, Mamizuka EM, et al. High Prevalence of blaCTX-M Extended Spectrum Beta-Lactamase Genes in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from a Tertiary Care Hospital: First report of blaSHV-12, blaSHV-31, blaSHV-38, and blaCTX-M-15 in Brazil. *Microbial Drug Resistance* [Internet]. 2010 Aug 26;17(1):7–16. Available from: <https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0055>
48. Mondal AH, Siddiqui MT, Sultan I, Haq QMohdR. Prevalence and diversity of blaTEM, blaSHV and blaCTX-M variants among multidrug resistant *Klebsiella* spp. from an urban riverine environment in India. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2019 Mar 4;29(2):117–29. Available from: <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1515425>

49. Liu X, Zhang J, Li Y, Shen Q, Jiang W, Zhao K, et al. Diversity and frequency of resistance and virulence genes in blaKPC and blaNDM co-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from China. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2819–26.
50. Pons MJ, Vubil D, Guiral E, Jaintilal D, Fraile O, Soto SM, et al. Characterisation of extended-spectrum β -lactamases among *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteraemia and urinary tract infection in Mozambique. *J Glob Antimicrob Resist.* 2015 Mar 1;3(1):19–25.
51. Cao V, Lambert T, Nhu DQ, Loan HK, Hoang NK, Arlet G, et al. Distribution of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Dec 1;46(12):3739–43.
52. Fonseca F, Sarmento AC, Henriques I, Samyn B, van Beeumen J, Domingues P, et al. Biochemical characterization of SFC-1, a class A carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Dec;51(12):4512–4.
53. Gomi R, Matsumura Y, Tanaka M, Ihara M, Sugie Y, Matsuda T, et al. Emergence of rare carbapenemases (FRI, GES-5, IMI, SFC and SFH-1) in Enterobacterales isolated from surface waters in Japan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2022 May 1;77(5):1237–46. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac029>
54. Khan FA, Söderquist B, Jass J. Prevalence and diversity of antibiotic resistance genes in Swedish aquatic environments impacted by household and hospital wastewater. *Front Microbiol.* 2019;10(APR).
55. Nicoletti AG, Marcondes MFM, Martins WMBS, Almeida LGP, Nicolás MF, Vasconcelos ATR, et al. Characterization of BKC-1 class a carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Sep 1;59(9):5159–64.
56. Martins WMBS, Martins ER, de Andrade LK, Farzana R, Walsh TR, Toleman MA, et al. BKC-2, a new BKC variant detected in MCR-9.1-producing enterobacter *hormaechei* subsp. *xiangfangensis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Mar 1;65(3).

57. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Novel ambler class A carbapenem-hydrolyzing β -lactamase from a *Pseudomonas fluorescens* isolate from the Seine River, Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):328–32.
58. Toth M, Vakulenko V, Antunes NT, Frase H, Vakulenko SB. Class A carbapenemase FPH-1 from *Francisella philomiragia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):2852–7.
59. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. Vol. 20, *Clinical Microbiology Reviews*. 2007. p. 440–58.
60. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-Mediated Dissemination of the Metallo-Lactamase Gene bla IMP among Clinically Isolated Strains of *Serratia marcescens*. Vol. 39, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*. 1995.
61. Han R, Shi Q, Wu S, Yin D, Peng M, Dong D, et al. Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolated From Adult and Children Patients in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jul 3;10.
62. Lowe CF, Matic N, Champagne S, Romney MG, Leung V, Ritchie G. The brief case: IMP, the uncommonly common carbapenemase. *J Clin Microbiol*. 2020;58(4).
63. Saito S, Hayakawa K, Tsuzuki S, Ishikane M, Nagashima M, Mezaki K, et al. A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Japan. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC>
64. Izdebski R, Baraniak A, Zabicka D, Sekowska A, Gospodarek-Komkowska E, Hryniewicz W, et al. VIM/IMP carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Poland: Epidemic enterobacter hormaechei and klebsiella oxytoca lineages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Oct 1;73(10):2675–81.

65. Tickler IA, Torre JCGD la, Alvarado L, Obradovich AE, Tenover FC. Mechanisms of carbapenemase-mediated resistance among high-risk *Pseudomonas aeruginosa* lineages in Peru. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022 Dec 1;31:135–40.
66. Saavedra SY, Montilla-Escudero E, Wiesner M, González MN, Hidalgo AM, Ovalle MV, et al. First identification of the blaIMP-27 gene in a clinical isolate of *Providencia rettgeri* in Colombia. Vol. 30, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2022. p. 428–30.
67. Urbanowicz P, Bitar I, Izdebski R, Baraniak A, Zbieta Literacka E, Hrabák J, et al. Epidemic Territorial Spread of IncP-2-Type VIM-2 Carbapenemase-Encoding Megaplasmids in Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Populations [Internet]. 2021. Available from: https://pubmlst.org/bigbdb?db=pubmlst_paeruginosa_isolates&page=profiles
68. Marra AR, Pereira CAP, Gales AC, Menezes LC, Cal RGR, de Souza JMA, et al. Bloodstream infections with metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):388–90.
69. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular characterization of a β -lactamase gene, blaGIM.1, encoding a new subclass of metallo- β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4654–61.
70. Bayoumi MA, Hamid OM. The Emergence of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae Producing GIM-1 and SIM-1 Clinical Isolates in Khartoum-Sudan. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2679–84.
71. Kaase M, Szabados F, Pfennigwerth N, Anders A, Geis G, Pranada AB, et al. Description of the metallo- β -lactamase GIM-1 in *Acinetobacter pittii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Jan;69(1):81–4.
72. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo- β -lactamase gene, blaSIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Nov;49(11):4485–91.

73. Bean DC, Wareham DW. Draft genome sequence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing blaSIM metallo- β -lactamase: London, UK. Vol. 29, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2022. p. 222–4.
74. Li S, Jiang X, Li C, Ju Y, Yue L, Chen F, et al. A bla SIM-1 and mcr-9.2 harboring *Klebsiella michiganensis* strain reported and genomic characteristics of *Klebsiella michiganensis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Aug 24;12.
75. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-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 Dec;53(12):5046–54.
76. Poirel L, Bonnin RA, Boulanger A, Schrenzel J, Kaase M, Nordmann P. Tn125-related acquisition of blaNDM-like genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Feb;56(2):1087–9.
77. Chea N, Bulens SN, Kongphet-Tran T, Lynfield R, Shaw KM, Vagnone PS, et al. Improved phenotype-based definition for identifying carbapenemase producers among carbapenem - Resistant enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2015 Sep 1;21(9):1611–6.
78. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class a carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug;50(8):2880–2.
79. Rada AM, De E, Cadena L, Agudelo C, Capataz C, Orozco N, et al. Dynamics of bla KPC-2 Dissemination from Non-CG258 *Klebsiella pneumoniae* to Other Enterobacteriales via IncN Plasmids in an Area of High Endemicity [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10>
80. Escobar Pérez JA, Olarte Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama Márquez IA, Garzón Aguilar MI, de La Barrera LM, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Apr;57(4):1957–60.

81. Saavedra SY, Bernal JF, Montilla-Escudero E, Arévalo SA, Prada DA, Valencia MF, et al. Complexity of Genomic Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Colombia Urges the Reinforcement of Whole Genome Sequencing-Based Surveillance Programs. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 1;73:S290–9.
82. Marquez-Ortiz RA, Haggerty L, Olarte N, Duarte C, Garza-Ramos U, Silva-Sanchez J, et al. Genomic epidemiology of NDM-1-encoding plasmids in latin American clinical isolates reveals insights into the evolution of multidrug resistance. *Genome Biol Evol*. 2017 Jun 1;9(6):1725–41.
83. Cadena ED la, Mojica MF, García-Betancur JC, Appel TM, Porras J, Pallares CJ, et al. Molecular analysis of polymyxin resistance among carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae* in colombia. *Antibiotics*. 2021 Mar 1;10(3).
84. Reyes JA, Melano R, Cárdenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. Vol. 24, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 231–8.
85. Rojas LJ, Mojica MF, Blanco VM, Correa A, Montealegre MC, de La Cadena E, et al. Emergence of *klebsiella pneumoniae* coharboring KPC and VIM carbapenemases in Colombia. Vol. 57, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2013. p. 1101–2.
86. Rojas LJ, Wright MS, de La Cadena E, Motoa G, Hujer KM, Villegas M v., et al. Initial assessment of the molecular epidemiology of blaNDM-1 in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul 1;60(7):4346–50.
87. Abril D, Moya IGB, Marquez-Ortiz RA, Montero DFJ, Roza ZLC, Molina IT, et al. First report and comparative genomics analysis of a bla_{oxa}-244-Harboring *Escherichia coli* isolate recovered in the American Continent. *Antibiotics*. 2019 Dec 1;8(4).
88. Rada AM, Correa A, Restrepo E, Capataz C. *Escherichia coli* ST471 Producing VIM-4 Metallo- β -Lactamase in Colombia. *Microbial Drug Resistance*. 2022 Mar 1;28(3):288–92.

89. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica*. 2017;37:473–85.
90. de La Cadena E, Correa A, Muñoz JS, Rojas LJ, Hernández-Gómez C, Pallares C, et al. Molecular characterisation of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex in Colombia: blaKPC and the ‘changing landscape.’ *J Glob Antimicrob Resist*. 2018 Jun 1;13:184–9.
91. Vanegas JM, Parra OL, Jiménez JN. Molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli from infected pediatric population in tertiary - care hospitals in Medellín, Colombia: An increasing problem. *BMC Infect Dis*. 2016 Sep 1;16(1).
92. Saavedra-Rojas SY, Duarte-Valderrama C, González-de-Arias MN, Ovalle-Guerro MV. Emergencia de *Providencia rettgeri* NDM-1 en dos departamentos de Colombia, 2012-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jun 1;35(6):354–8.
93. Piza-Buitrago A, Rincón V, Donato J, Saavedra SY, Duarte C, Morero J, et al. Genome-based characterization of two Colombian clinical *Providencia rettgeri* isolates co-harboring NDM-1, VIM-2, and other β -lactamases. *BMC Microbiol*. 2020 Dec 1;20(1).
94. Saavedra SY, Montilla-Escudero E, Wiesner M, González MN, Hidalgo AM, Ovalle MV, et al. First identification of the blaIMP-27 gene in a clinical isolate of *Providencia rettgeri* in Colombia. Vol. 30, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2022. p. 428–30.
95. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo- β -lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol*. 2004 Nov;42(11):5094–101.
96. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Apr;51(4):1553–5.

97. Naas T, Bonnin RA, Cuzon G, Villegas MV, Nordmann P. Complete sequence of two KPC-harboring plasmids from *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Aug;68(8):1757–62.
98. Vanegas JM, Cienfuegos A v., Ocampo AM, López L, del Corral H, Roncancio G, et al. Similar frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing KPC and VIM carbapenemases in diverse genetic clones at tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia. *J Clin Microbiol*. 2014 Nov 1;52(11):3978–86.
99. Pacheco T, Bustos-Cruz RH, Abril D, Arias S, Uribe L, Rincón J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* coharboring blaKPC-2 and blaVIM-2 carbapenemase genes. *Antibiotics*. 2019 Sep 1;8(3).
100. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):2001–4.
101. Correa A, del Campo R, Escandón-Vargas K, Perenguez M, Rodríguez-Banños M, Hernández-Gómez C, et al. Distinct Genetic Diversity of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from Colombian Hospitals. *Microbial Drug Resistance*. 2018 Jan 1;24(1):48–54.
102. Saavedra SY, Prada-Cardozo D, Rincón V, Pérez-Cardona H, Hidalgo AM, González MN, et al. Whole-genome sequence of a Colombian *Acinetobacter baumannii* strain, a coproducer of OXA-72 and OXA-255-like carbapenemases. *Genome Announc*. 2017;5(7).
103. Asthana S, Mathur P, Tak V. Detection of Carbapenemase Production in Gram-negative Bacteria. *J Lab Physicians*. 2014 Jul;6(02):069–75.
104. Hirsch EB, Chang KT, Zucchi PC, Francoeur DN, Ledesma KR, Tamb VH, et al. An evaluation of multiple phenotypic screening methods for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014;20(3):224–7.

105. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2012 Aug;18(9):1503–7.
106. Tamma PD, Opene BNA, Gluck A, Chambers KK, Carroll KC, Simner PJ. Comparison of 11 phenotypic assays for accurate detection of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2017 Apr 1;55(4):1046–55.
107. Simner PJ, Johnson JK, Brasso WB, Anderson K, Lonsway DR, Pierce VM, et al. Multicenter Evaluation of the Modified Carbapenem Inactivation Method and the Carba NP for Detection of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Multicenter evaluation of the modified carbapenem inactivation method and the Carba NP for detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [Internet]. Vol. 56, *Jcm.asm.org 1 Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/resistance-bank>
108. Dortet L, Poirel L, Errera C, Nordmann P. CarbAcineto NP test for rapid detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2359–64.
109. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates [Internet]. 2018. Available from: www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html
110. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Dec;56(12):6437–40.
111. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a simple and low-cost alternative for the carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3).

112. Butler-Wu SM, Abbott AN. Is this the carbapenemase test we've been waiting for? A multicenter evaluation of the modified carbapenem inactivation method. Vol. 55, Journal of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology; 2017. p. 2309–12.
113. Croxatto A, Coste AT, Pillonel T, Bertelli C, Greub G, Prod'hom G. Evaluation of the BD Phoenix™ CPO Detect Test for the detection of carbapenemase producers. Clinical Microbiology and Infection. 2020 May 1;26(5):644.e9-644.e15.
114. Jonas D, Reuter S, Klassen S, Weber S, Buck M, Giani T, et al. Evaluation of the BD Phoenix CPO detect panel for prediction of Ambler class carbapenemases. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
115. Hrabák J, Walková R, Študentová V, Chudáčková E, Bergerová T. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3222–7.
116. March-Rosselló GA. Métodos rápidos para la detección de la resistencia bacteriana a antibióticos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 Mar 1;35(3):182–8.
117. Bush K, Pannell M, Lock JL, Queenan AM, Jorgensen JH, Lee RM, et al. Detection systems for carbapenemase gene identification should include the SME serine carbapenemase. Vol. 41, International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier B.V.; 2013. p. 1–4.
118. Gonzalez C, Oueslati S, Biez L, Dortet L, Naas T. Evaluation of the EasyScreen™ ESBL/CPO Detection Kit for the Detection of β -Lactam Resistance Genes. Diagnostics. 2022 Sep 1;12(9).
119. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, et al. Intestinal carriage of Carbapenemase-producing organisms: Current status of surveillance methods. Vol. 29, Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2016. p. 1–27.
120. Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing, *Klebsiella* spp. and *E. coli* from Rectal Swabs Purpose.

121. Vroni G, Daniil I, Voulgari E, Ranellou K, Koumaki V, Ghirardi S, et al. Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol.* 2012 Jun;50(6):1841–6.
122. Smith M, Diederer B, Scharringa J, Leversteijn-Van Hall M, Fluit AC, Stuart JC. Rapid and accurate detection of carbapenemase genes in enterobacteriaceae with the cepheid xpert carba-R assay. *J Med Microbiol.* 2016 Sep 1;65(9):951–3.
123. Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Microbiological methods for surveillance of carrier status of multiresistant bacteria. Vol. 35, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Elsevier Doyma; 2017. p. 667–75.
124. de La Rica-Martínez A, Andres-Franch M, Estan-Cerezo G, Ruiz-García M, Carlos Rodríguez-Díaz J, Gonzalo-Jimenez N, et al. Clinical evaluation of a new molecular method for the detection of multidrug-resistant microorganisms. Vol. 40, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2022.
125. World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Health Care Facilities. 2017.
126. World Health Organization. Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level [Internet]. 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
127. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Update-CRE Toolkit. 2015.
128. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. ECDC; 2014.

129. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, de Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(S1):1–55.
130. Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. PROTOCOLO GENERAL DE VIGILANCIA Y CONTROL DE MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES O DE ESPECIAL RELEVANCIA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA (Protocolo-MMR). 2016.
131. Public Health England. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [Internet]. 2013. Available from: <http://www.gov.uk/phe>
132. National Services Scotland. Toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Scottish acute settings. 2019.
133. McCann R. Infection Prevention and Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CPE) 3 in Western Australian Healthcare Facilities Infection Prevention and Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Western Australian Healthcare Facilities. 2012.
134. Hara GL, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, Hsueh PR, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Recommendations from an International Working Group. *Journal of Chemotherapy* [Internet]. 2013 Jun 1;25(3):129–40. Available from: <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000062>
135. Dirceu Brás Aparecido Barbano Diretores Jaime César de Moura Oliveira José Agenor Álvares da Silva Adjuntos de Diretor Luiz Roberto da Silva Klassmann Luciana Shimizu Takara DP, Maria Borralho Bacelar V, Carmem Almeida Nunes de Oliveira D, Machado de Miranda Costa M, Anderson Carvalho Ana Clara ribeiro Bello dos Santos Fabiana Cristina Sousa Heiko Thereza

Santana Helen Norat Siqueira Suzie Marie Gomes Elaboração A, Luis Barth Alexandre Prehn
Zavascki Ana Cristina Gales Ana Paula AD, et al. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.