

Original

María Inés Lespada¹
Ezequiel Córdova¹
Virginia Roca¹
Nora Gómez²
Marcela Badía²
Claudia Rodríguez¹

Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años

¹Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina

²Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina

Article history

Received: 16 April 2018; Revision Requested: 5 June 2018; Revision Received: 20 October 2018; Accepted: 24 October 2018

RESUMEN

Introducción. La bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC (Kp-KPC) se asocia a elevada mortalidad. La hipótesis de nuestro trabajo es que hubo aumento en los niveles de resistencia a diferentes antimicrobianos en Kp-KPC en bacteriemias. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, microbiológicas, esquemas terapéuticos y evolución de las bacteriemias por Kp-KPC en nuestro hospital.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo y descriptivo en dos periodos: Periodo 1 (P1) 2010-2014 y periodo 2 (P2) 2015-2016. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con bacteriemia por Kp-KPC en un Hospital General de Agudos. Se definió como antimicrobiano activo aquel que presentaba sensibilidad en el antibiograma y en el caso particular de meropenem cuando presentaba CMI ≤ 8 mg/L y era utilizado en tratamiento combinado.

Resultados. Se analizaron 50 episodios (P1: 21 y P2: 29) de bacteriemia por Kp-KPC en 45 pacientes. Las siguientes variables fueron semejantes en ambos periodos: edad mediana (53 vs. 52 años); sexo masculino (45 vs. 62%); sitio de infección: bacteriemia primaria (52 vs. 45%), bacteriemia asociada a catéter (24 vs. 17%), otros (24 vs. 38%). En el P2 se registró un aumento significativo de resistencia a colistina (28 vs. 69%) ($p < 0,01$), un aumento de aislamientos con CMI a meropenem ≥ 16 mg/L (74 vs. 97%) ($p = 0,02$) y una disminución de resistencia a tigeciclina (29 vs. 4%) ($p = 0,02$). La mortalidad global fue del 40 en el P1 y 32% en el P2 ($p = 0,7$). En ningún periodo se observó diferencia en la mortalidad cuando el tratamiento dirigido fue con un antimicrobiano activo vs. dos antimicrobianos activos, así como tampoco entre los diferentes antimicrobianos utilizados.

Conclusiones. Se observó un aumento significativo de las bacteriemias por Kp-KPC y del nivel de resistencia a colistina y de las CMI a meropenem. Para ambos periodos la mortalidad fué elevada.

Palabras claves: *Klebsiellapneumoniae*, carbapenemasa, KPC, bacteriemia, colistina

Bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae*. A retrospective study of 7 years

ABSTRACT

Introduction. Bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains (Kp-KPC) is associated with high mortality. The hypothesis of our work is that there was an increase in the levels of resistance to different antimicrobials in Kp-KPC isolated from bacteremia

Materials and methods. Retrospective and descriptive study in two periods: Period 1 (P1) 2010-2014 and period 2 (P2) 2015-2016. We included patients ≥ 18 years old with bacteremia caused by Kp-KPC in a General Hospital. We defined active drug (AD) if it was in vitro susceptible and in the case of meropenem if it had a MIC ≤ 8 mg/L in combination treatment.

Results. Fifty episodes of bacteremia caused by Kp-KPC were analyzed in 45 patients. (P1: 21 and P2: 29). The following variables were similar in both periods: median age (53 vs. 52 years); male sex (45 vs. 62%); site of infection: primary bacteremia (52 vs. 45%), bacteremia associated with catheter (24 vs. 17%), and other (24 vs. 38%). During P2 there was a significant increase in colistin resistance (28 vs. 69%) ($p < 0.01$), an increase in MIC to meropenem ≥ 16 mg/L (74 and 97%) ($p = 0.02$), and decrease in tigecycline resistance (29 vs. 4%) ($p = 0.02$). The overall mortality was 40 in P1 and 32% in P2 ($p = 0.7$). There was not difference in mortality when the definitive treatment was

Correspondencia:
María Inés Lespada.
Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Pi y Margall 750,
C1155AHD Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Email: milespada@gmail.com

with an active antimicrobial vs. two active antimicrobials, as well as between the different antimicrobials used.

Conclusions. There was a significant increase in bacteremia caused by Kp-KPC and the level of colistin resistance and MIC to meropenem. Overall mortality was high in both periods

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase, KPC, bacteremia, colistin

INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC (Kp-KPC) se caracteriza por generar un amplio espectro de infecciones. Su prevalencia viene en constante aumento en el mundo [1]. En Argentina, los primeros hallazgos de Kp-KPC se produjeron a finales del año 2006 para luego diseminarse rápidamente alcanzando proporciones epidémicas en toda la extensión del territorio [2]. La expansión de un tipo clonal dominante de Kp-KPC (perteneciente al secuenciotipo 258 MLST) ha sido el causante de la diseminación y de la epidemia de KPC en nuestro país [3]. La mortalidad atribuible a este tipo de infecciones es variable. En pacientes con bacteriemia la mortalidad es elevada siendo aproximadamente del 50% [4-8]. Una de las principales causas de mayor mortalidad asociada a carbapenemasas, es el tratamiento empírico inicial inapropiado durante las primeras 24-72 h [4,8]. El régimen antimicrobiano ideal para el tratamiento de infecciones producidas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas aún no está claro. Sin embargo, se han publicado varios estudios evaluando el tratamiento en bacteriemias por gérmenes productores de carbapenemasas que demostraron el beneficio de utilizar combinaciones específicas de antibióticos. Más aún, la evidencia clínica actual sugiere que de todas las posibles combinaciones de antimicrobianos, la inclusión de un carbapenem con al menos otro compuesto activo no β -lactámico proporciona el mayor beneficio terapéutico. Este efecto protector del carbapenem se limita a los microorganismos que poseen moderados niveles de resistencia (CMI \leq 8 mg/L) [4,5,7,8].

Por otro lado el perfil de sensibilidad de los aislamientos a antibióticos no β -lactámicos es variable. En los últimos años se ha observado un aumento en la resistencia a colistina, uno de los antimicrobianos más utilizados para tratar infecciones producidas por bacterias con resistencia a múltiples antibióticos. Además, también se ha observado un desplazamiento de las CMI a meropenem, hacia valores de alta resistencia lo que limita aún más las opciones terapéuticas [9,10].

En nuestro Hospital, luego del caso índice que originó un brote en el año 2009, Kp-KPC se convirtió en un patógeno endémico. La hipótesis de nuestro trabajo es que hubo aumento en los niveles de resistencia a diferentes antimicrobianos en Kp-KPC en bacteriemias.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, microbiológicas, esquemas terapéuticos y evolución de las bacteriemias por Kp-KPC en nuestro hospital desde la aparición del primer caso (mayo-2010) hasta diciembre de 2016, y estudiar los cambios acontecidos en los últimos años comparando dos periodos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, descriptivo, en el que se incluyó a pacientes hospitalizados con bacteriemias por Kp-KPC diagnosticadas en el hospital General de Agudos Cosme Argerich de la ciudad de Buenos Aires (Argentina) durante el período comprendido entre mayo de 2010 y diciembre de 2016. Se efectuó un análisis comparativo de las bacteriemias divididas en dos períodos: Período 1 (P1) definido como brote inicial y casos esporádicos comprendidos entre mayo de 2010 y diciembre de 2014; y Período 2 (P2) definido como endemidad comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2016.

Los pacientes fueron identificados a través de la base de datos del Departamento de Microbiología. Se incluyeron pacientes \geq 18 años con hemocultivos positivos para Kp-KPC y signos y/o síntomas compatibles con infección.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se registraron las siguientes variables: demográficas (edad y sexo), sala de internación en el momento de la infección, sitio primario de infección, días de estancia hospitalaria al momento del aislamiento, presencia de comorbilidades expresadas en base al índice de Charlson, gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación evaluada mediante el Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II) score, uso previo de antimicrobianos durante la internación y tratamiento empírico y dirigido.

La mortalidad fue evaluada a los 30 días del hemocultivo positivo.

El tratamiento empírico fue definido como aquel instaurado previo a obtener los resultados de los cultivos y se consideró adecuado cuando incluía al menos un antimicrobiano con actividad in vitro contra Kp-KPC. El tratamiento dirigido iniciado luego de obtener los resultados de la susceptibilidad, se clasificó en monoterapia (tratamiento con un antimicrobiano activo) y combinado (tratamiento con \geq 2 antimicrobianos activos). En el caso de meropenem, se consideró activo cuando presentaba una CMI \leq 8 mg/L en tratamiento combinado. Tanto el tratamiento empírico como el TD fueron elegidos por el médico tratante según su criterio y los resultados de sensibilidad.

La identificación de los aislamientos bacterianos y las pruebas de sensibilidad fueron realizadas de acuerdo con los protocolos estandarizados a nivel internacional, utilizando el sistema Vitek 2C® (bioMérieux). Para la interpretación de los resultados de sensibilidad se usaron las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards (CLSI) y los protocolos nacionales vigentes al momento de los aislamientos [11].

La detección de carbapenemasa tipo KPC fue realizada siguiendo las recomendaciones propuestas por el INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, consensado para la red Latinoamericana de vigilancia de la resistencia antimicrobiana (RELAVRA) [12]. Se consideraron sospechosos de producción de carbapenemasa cuando, por el sistema automatizado, se documentó CMI de imipenem \geq 2 mg/L y a la vez una CMI de meropenem \geq 1 mg/L. La confirmación de la producción de carba-

penemasa tipo KPC fue realizada mediante la demostración del efecto inhibitorio del disco de 3-aminofenil-borónico (APB).

Con respecto al análisis estadístico las variables cuantitativas son presentadas como medianas y rangos intercuartílicos acordes con la distribución de los datos y las categóricas con porcentajes. La significación estadística para las variables categóricas se calculó mediante el test de Fisher (EpiInfo 7.2). Se consideró como estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante todo el período del estudio se incluyeron 50 episodios de bacteriemias por Kp-KPC en 45 pacientes. Del total, 21 episodios se registraron en el P1 y 29 en el P2. En la figura 1 se describe la distribución de los episodios por año. Se observó que, a partir del año 2010, año de detección de los primeros casos, hubo un incremento de los casos, alcanzando 16 episodios en el año 2016.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas comparativas de los pacientes incluidos en ambos períodos de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables analizadas, excepto en el lugar de internación en el que se encontraban los pacientes al momento de presentar la bacteriemia, donde en el P2 la Unidad de Terapia Intensiva fue más frecuente (83%) con respecto al P1 (53%) ($p=0,02$). En ambos periodos el foco de la bacteriemia más frecuente fue desconocido (bacteriemia primaria), la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia fue prolongada, la mayoría de los pacientes estaban gravemente enfermos, como se puede observar por los altos valores en la escala de APACHE-II y presentaban comorbilidades con alto índice de Charlson. Se registró además que el 94% de los pacientes en el P1 y el 100% en el P2 recibieron al menos un antibiótico previo al aislamiento de Kp-KPC; y más de la mitad de los casos recibieron carbapenemes y/o colistina en ambos períodos.

Con respecto a la sensibilidad de los aislamientos a los antimicrobianos se observó entre ambos períodos un aumento significativo de la resistencia a colistina de 28% a 69% ($p < 0,01$), mayor proporción de aislamientos con CMI a meropenem ≥ 16 mg/L de 74% a 97% ($p=0,02$) y una disminución de la resistencia a tigeciclina de 29% a 4% ($p=0,02$). El resto de la sensibilidad a los otros antimicrobianos se muestran en la figura 2 donde se puede observar, aunque sin significancia estadística, una disminución de la resistencia a

amikacina y la aparición de resistencia a fosfomicina, la cual no había sido descrita en el P1. Cabe destacar que, excepto un aislamiento correspondiente al P2 que no mostró sensibilidad a ningún antimicrobiano, todos los restantes presentaron sensibilidad a ≥ 2 antimicrobianos activos para Kp-KPC.

El tratamiento empírico fue inadecuado más frecuentemente en el P2 (70%) que en el P1 (33%) ($p=0,02$), y en todos los casos cuando el tratamiento empírico fue adecuado se realizó con un solo antimicrobiano activo. Los antibióticos más utilizados fueron colistina 67% vs 74%, meropenem 27% vs 63% y tigeciclina 33 % vs 11% para el P1 y P2, respectivamente. Con respecto al tratamiento dirigido, tres pacientes se excluyeron del análisis (1 paciente del P1 y dos del P2) debido a que fallecieron dentro de las 48 horas de iniciado el cuadro y antes de tener el resultado de las pruebas de sensibilidad. El resto de los pacientes recibieron con una mediana de 3 días (RIQ; 3-4) desde el inicio del cuadro en ambos períodos, mayoritariamente dos antimicrobianos activos; 77% en el P1 y 60% en P2. Los antibióticos utilizados en ambos periodos pueden verse en la figura 3. Se registró mayor uso de meropenem en el P2; 92% vs 54% ($p=0,01$).

La mortalidad global a los 30 días fue del 40% para el P1 y 32% para el P2 ($p=0,7$). En ambos períodos la mortalidad fue más elevada en pacientes con alto índice de comorbilidad de Charlson, score de Apache II y tratamiento empírico inadecuado aunque sin significancia estadística, siendo la mortalidad del 41% con tratamiento empírico inadecuado vs. 29% con tratamiento empírico adecuado ($p=0,5$). En cuanto al tratamiento dirigido, en ninguno de los dos periodos se observó diferencia en la mortalidad cuando este era realizado con 1 antimicrobiano activo vs. 2 antimicrobianos activos. En ambos periodos, la inclusión de meropenem al esquema en el tratamiento dirigido evidenció una tendencia a menor mortalidad. En el P1 la mortalidad con esquemas que incluían meropenem fue del 14% vs 67% cuando no lo incluían ($p=0,1$) y en el P2; 26% vs 50% ($p= 0,4$).

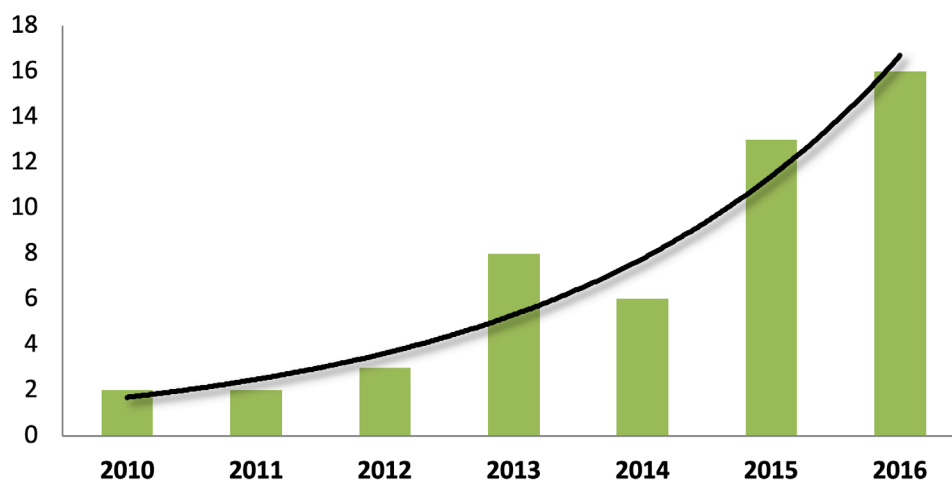


Figura 1 | Episodios de bacteriemia por Kp-KPC por año

Tabla 1	Características clínicas comparativas entre ambos periodos		
	Periodo 1 2010-2014 (n=21)	Periodo 2 2015-2016 (n=29)	p
Edad, mediana (RIC)	53 (38-65)	52 (31-68)	ns
Sexo Masculino, n (%)	9 (45%)	18 (62%)	ns
Comorbilidades, n (%)	20 (95%)	23 (78%)	
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	3 (2-5)	3 (2-5)	ns
Apache II, mediana (RIQ)	19 (15-20)	21 (19-23)	ns
Días desde la internación, mediana (RIQ)	26 (18-39)	22 (7-30)	ns
Lugar de internación, n (%)			
Unidad de terapia intensiva	11 (52%)	24 (83%)	0,02
Clinica médica	4 (19%)	3 (10%)	ns
Salas quirúrgicas	3 (14%)	1 (3%)	ns
Unidad de trasplante	3 (14%)	1 (3%)	ns
Fuente de la bacteriemia, n (%)			
Bacteriemia primaria	11 (52%)	13 (45%)	ns
Bacteriemia asociada a catéter	5 (24%)	5 (17%)	ns
Tracto urinario	2 (10%)	5 (17%)	ns
Intraabdominal	2 (10%)	3 (10%)	ns
Tracto respiratorio	1 (4%)	3 (10%)	ns
Uso previo de ATB, n (%)			
Carbapenemes	62%	64%	ns
Colistina	62%	50%	ns
β -lactámicos	25%	46%	ns

ATB:antimicrobiano; ns: no significativo; RIC: rango intercuartílico

DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características clínicas y microbiológicas de pacientes con bacteriemia por Kp-KPC en una institución de alta complejidad y los cambios ocurridos en los últimos años. Desde la aparición del primer caso, el número de casos fue aumentando anualmente de manera alarmante. Similar a otros estudios publicados [4,8,13-15], los pacientes incluidos en ambos periodos presentaron alto índice de comorbilidad de Charlson, estaban gravemente enfermos y habían recibido antibióticos previos. Esto resalta que una enfermedad subyacente grave asociada a la presión de selección antibiótica podrían ser factores de riesgo para infección con Kp-KPC. Con respecto a la estancia hospitalaria se observó una mayor estancia en unidad de terapia intensiva en el P2. Esto demuestra que Kp-KPC se transformó en un patógeno endémico en áreas críticas probablemente debido a las características de los pacientes y del ambiente, donde

existe un amplio uso de antimicrobianos de amplio espectro creando la presión de selección necesaria para que ocurran estas infecciones.

A lo largo del período analizado se observaron cambios en los perfiles de resistencia a los antibióticos. Se observó un aumento significativo de resistencia a colistina que alcanzó el 69% en el P2. Este hecho ha sido descrito previamente asociado al mayor consumo de polimixinas [15-18]. En nuestro Hospital, en los últimos años se registró un aumento en el consumo de colistina sin que se verifique un incremento en el número de pacientes internados (dato no mostrado). En el P2 el consumo de este antimicrobiano aumento un 59%, hecho que podría explicar este fenómeno. Asimismo, se observó una disminución significativa de resistencia a tigeciclina coincidente con su menor uso en el tratamiento empírico, aunque el consumo en el hospital registrado en los últimos años se mantuvo estable. Registramos además y coincidente con otras publicaciones [15,19], un aumento significativo de aislamientos con CMI a meropenem \geq 16 mg/L en el P2. Esto podría ser explicado también por el mayor consumo de meropenem en el hospital, registrándose un aumento del 119% en el P2. En base a los resultados publicados por varios estudios retrospectivos [4,7,8] que encontraron un beneficio en incluir meropenem en el tratamiento cuando la CMI es \leq 8 mg/L, las recomendaciones actuales sugieren utilizar meropenem con al menos otro compuesto activo no β -lactámico cuando los aislamientos presentan estos valores de CMI [20-22]. Sin embargo, a pesar de que el 97% de los aislamientos en nuestro estudio presentaban valores de CMI \geq 16 mg/L en el P2, se registró un mayor uso de meropenem en el tratamiento dirigido. En un estudio recientemente publicado, Giannella et al concluyeron que los pacientes que recibieron tratamiento combinado con dosis altas de meropenem tenían una mejor evolución, aún en presencia de altos niveles de resistencia [23]. Esto puede haber motivado a los médicos tratantes a utilizar este antibiótico en terapia combinada independientemente de la CMI, lo que explicaría el aumento en el uso de meropenem en el tratamiento dirigido. Para ambos periodos la mortalidad global a los 30 días fue elevada, similar a lo informado en otros estudios [4,5,14,16,24]. Esto puede deberse, por un lado, a las características de las pacientes anteriormente expuestas, y por otro lado al tratamiento empírico inadecuado. Varios estudios previos encontraron que el tratamiento empírico inadecuado se asocia a mayor mortalidad [4,8,25]. En nuestra serie el tratamiento empírico inadecuado se observó en una alta proporción de pacientes y fue más frecuente en el P2, probablemente debido al aumento de aislamientos resistentes al colistina, el antimicrobiano más utilizado como tratamiento empírico ante la sospecha de infección por Kp-KPC. Sin embargo, si bien en nuestro estudio se registró una tendencia a mayor mortalidad cuando el tratamiento empírico fue inadecuado, esta no fue estadísticamente significativa, similar a lo reportado por otros autores [5,6].

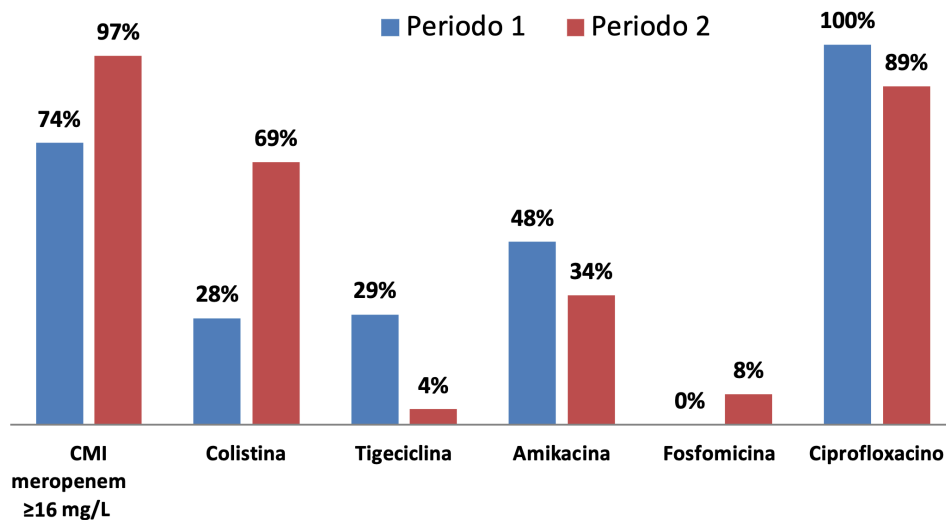


Figura 2 Patrón de resistencia a los antimicrobianos. Periodo 1 (2010-2014) y periodo 2 (2015-2016)

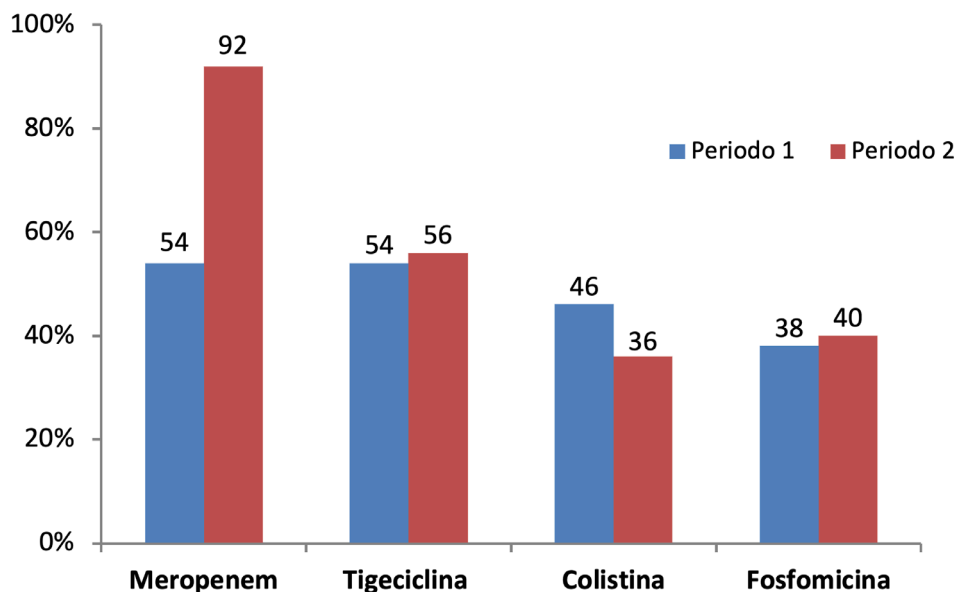


Figura 3 Antibióticos utilizados en el tratamiento dirigido en Periodo 1 (2010-2014) y Periodo 2 (2015-2016)

El tratamiento dirigido en el P2 fue con monoterapia en un 40% de los casos, a pesar de que la evidencia disponible en ese momento y las recomendaciones de expertos aconsejaban el uso de dos antimicrobianos activos [20-22]. A primera vista, esto podría correlacionarse con el aumento significativo de resistencia a colistina lo que deja un menor número de antimicrobianos con actividad; sin embargo, todos los aislamientos

excepto uno mostraban sensibilidad a ≥ 2 antimicrobianos, incluyendo las cepas resistentes a colistina, lo que hubiese posibilitado un tratamiento combinado en casi todos los casos. No obstante, y en contraste con estudios previos [4-6,15,25], nosotros no hallamos diferencias en la mortalidad en ningún período cuando el tratamiento dirigido era realizado con un único antimicrobiano activo vs. dos o más. Otros autores tampoco

encontraron esta asociación [16,19]. En cuanto a la utilidad de incluir meropenem en el tratamiento de infecciones producidas por cepas con cualquier nivel de resistencia a meropenem, actualmente se encuentra en curso un estudio aleatorizado y controlado que compara colistina vs. colistina-meropenem en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos. Los resultados de este estudio podrían dilucidar este interrogante [26].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, incluyendo la naturaleza retrospectiva que lo hace susceptible a potenciales sesgos de estudios con tal diseño, el bajo número total de casos evaluados que pudo haber condicionado el poder estadístico de muchas variables y que fue realizado en un único centro.

En conclusión, se observó una creciente y alarmante incidencia de bacteriemias por Kp-KPC y un aumento de resistencia a colistina y de las CMI's a meropenem a lo largo del período de estudio. Este aumento de la resistencia a colistina dificulta la elección de un tratamiento empírico para Kp-KPC. Por otro lado, es necesario profundizar los esfuerzos realizados para evitar la diseminación de estos microorganismos resistentes y el uso inadecuado de antimicrobianos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62:165-170. PMID: 23466435
- Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis 2008; 14:1178-1180. PMID: 18598660
- Gomez SA, Pasteran FG, Faccione D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, et al. Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. Clin Microbiol Infect 2011; 17:1520-1524. PMID: 21851480
- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi M, Tumietto F, Marchese A et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy. Clin Infect Dis.2012; 55:943-950. PMID: 22752516
- Qureshi Z, Paterson D, Brian A, Potoski B, Kilayko M, SandovskyG, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56 (4):2108-2113. PMID: 22252816
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranelou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect 2011; 17:1798 -1803. PMID: 21595793
- Daikos G, Tsaousi S, Tzouveleki L, Anyfantis L, Psychogiou M, Argyropoulou A et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58 (4):2322-2328. PMID: 24514083
- Tumbarello M, Trecarichi M, Giuseppe De Rosa F, Giannella M, Giacobbe D, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2133-2143. PMID: 25900159
- Nastro M, Carranza N, Aprigliano F, Saposnika E, Barberisa C, Garcia S, et al. Emergencia de la resistencia a colistina en *Klebsiella pneumoniae*. Caracterización microbiológica y epidemiológica de aislamientos productores y no productores de carbapenemasa de tipo KPC. Rev Argent Microbiol. 2013;45(3):185-190. PMID: 24165143
- Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(12):1106. PMID: 26278669
- <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/>
- <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Algoritmos-2016-Enterobacterias1.pdf>
- Swaminathan M, Sharma S, Poliansky-Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem resistant enterobacteriaceae in the setting of endemicity. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(8): 809-17. PMID: 23838221
- Montúfar-Andradea F, Mesa-Navasb M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaño C, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. Infectio. 2016;20(1):17-24. DOI: 10.1016/j.infect.2015.07.003
- Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(7):1125-1131. PMID: 28102514
- Katsiari M, Panagiota G, Likousi S, Roussou Z, Polemis M, AlkiviadisVatopoulos C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a Greek intensive care unit: Molecular characterisation and treatment challenges. J Glob Antimicrob Resist. 2015;3(2):123-127. PMID: 27873660
- Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012; 10:917-34. PMID: 23030331
- Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-

- resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014 23;19(42). pii: 20939. PMID: 25358041
19. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al. Combination Regimens for Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3601-3607.PMID: 27044555
 20. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *RevEsp Quimioter* 2015; 28 (Supl. 1): 12-15. http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_sup1_salgado.pdf
 21. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):337.e1-337.e21. PMID: 25600218
 22. Tangdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med* 2015; 277: 501-512.PMID: 25556628
 23. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(2):244-248.PMID: 28842283
 24. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(7): 1170-1175.PMID: 24959688
 25. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):444-50. PMID: 26850826
 26. Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D, et al. Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol. *BMJ Open* 2016; 6: e009956.PMID: 27098822