

Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay

Cristel Iona Kennedy-Cuevas^{1,*} - Gladys Mercedes Estigarribia-Sanabria²

Resumen

Introducción: *Klebsiella pneumoniae* produce enzimas como Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y Carbapenemasas. Estas enzimas tienen implicancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), porque posibilitan la supervivencia de especies bacterianas a condiciones desfavorables y por ende, facilitan su permanencia en ambiente intrahospitalario. Existe evidencia de presencia de *Klebsiella pneumoniae* en UCI, en muestras procedentes de: pacientes, personal de salud, habitación, lavamanos y fórmulas nutricionales.

Objetivo: Evaluar el perfil de resistencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una UCI de Paraguay.

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional, transversal. Se recolectaron 200 muestras (124 fórmulas enterales, 40 ambiente y 36 pacientes).

Variables analizadas: origen de muestra, presencia del germen, producción de enzimas y perfil de resistencia.

Resultados: Se aisló *Klebsiella pneumoniae* en 14% de las muestras. Se identificó al germen en: 25% pacientes, 12,9% fórmulas enterales y 7,5% ambiente. Se observó producción de BLEE en 85,7% de las cepas, con perfiles de resistencia idénticos, y producción de carbapenemasas en 14,3% de las cepas, con perfiles de resistencia diferentes.

Conclusión: la presencia y los perfiles de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en las tres clases de muestras estudiadas, sugieren transferencia de genes de resistencia y diseminación del germen en UCI.

Palabras clave: antibióticos, cuidados intensivos, nutrición enteral.

Antimicrobial resistance profile of samples with *Klebsiella pneumoniae* from an Intensive Care Unit in Paraguay.

Abstract

Introduction: *Klebsiella pneumoniae* produces enzymes such as Extended Spectrum Betalactamases (ESBL) and Carbapenemases. These enzymes have implications in Intensive Care Units (ICU), because they enable the survival of bacterial species under unfavorable conditions and, therefore, facilitate their permanence in the hospital environment. There is evidence of the presence of *Klebsiella pneumoniae* in the ICU, in samples from: patients, health staff, room, sink, and nutritional formulas.

Objective: To evaluate the resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* isolates in an ICU in Paraguay.

Material and methods: descriptive, observational, cross-sectional study. 200 samples were collected (124 enteral formulas, 40 ambient and 36 patients).

Variables analyzed: sample origin, presence of the germ, enzyme production and resistance profile.

Results: *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 14% of the samples. The germ was identified in: 25% patients, 12.9% enteral formulas and 7.5% environment. Production of ESBL was observed in 85.7% of the strains, with identical resistance profiles, and production of carbapenemases in 14.3% of the strains, with different resistance profiles.

Conclusion: the presence and resistance profiles of *Klebsiella pneumoniae* in the three classes of samples studied, suggest transfer of resistance genes and dissemination of the germ in ICU.

Key words: anti-bacterial agents, critical care, enteral nutrition.

1 Unidad de Terapia Intensiva Adultos (UTI-A) del Hospital Regional de Coronel Oviedo "Dr. José Ángel Samudio" (HRCO), Caaguazú, Coronel Oviedo, Paraguay. <https://orcid.org/0000-0003-2018-7290>

2 Instituto Regional de Investigación en Salud (IRIS) de la Universidad Nacional de Caaguazú (UNCA). Caaguazú, Coronel Oviedo, Paraguay. <https://orcid.org/0000-0001-8058-9369>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristelkennedy@gmail.com

Dirección postal: Avenida Juan E. O'Leary c/ Ruta 8, CP 3300, Coronel Oviedo, Paraguay.

Recibido: 12/06/2020; Aceptado: 26/08/2020

Cómo citar este artículo: C.I. Kennedy-Cuevas, et al. Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay. Infectio 2021; 25(2): 84-88

Introducción

Klebsiella pneumoniae es una especie de bacterias Gram (-), de morfología bacilar, que pertenece al orden *Enterobacterales*^{1,2}.

Dos de los principales mecanismos de resistencia que desarrollan los bacilos de *Klebsiella pneumoniae* son la producción de enzimas Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y de enzimas Carbapenemasas. Las primeras, son capaces de inhibir la acción de cefalosporinas, penicilinas y monobactámicos; y las segundas, son efectivas para generar resistencia contra todos los betalactámicos, incluyendo carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas y monobactámicos^{1,3}.

De acuerdo a un estudio SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*), en América Latina hubo una elevación considerable del número de casos de infecciones nosocomiales causadas por microorganismos productores de BLEE, hecho que se tradujo en aumentos de tasas de morbilidad y de gastos para Salud Pública. Estos incrementos, se deben por un lado, a que el cuadro clínico que ocasiona este tipo de gérmenes puede comprometer múltiples sistemas (como circulatorio, digestivo, respiratorio, urinario e inclusive tejidos blandos) y por otro lado, a que la terapia antibiótica previa juega un rol fundamental (puesto que en pacientes medicados con antibióticos como cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacina e imipenem, la mortalidad se elevaría de 27,3% a una cifra de hasta 51,3%)^{1,4,5}.

Los mecanismos de resistencia bacteriana, tienen implicancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), a raíz de que estos mecanismos junto con otros atributos adaptativos, son los que favorecen la supervivencia de las especies bacterianas como *Klebsiella pneumoniae* a condiciones desfavorables y consecuentemente, posibilitan su permanencia en el ambiente intrahospitalario¹.

En la actualidad no solo existe evidencia del aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en muestras de pacientes críticos, sino también en: personal de salud, habitación de pacientes, lavamanos y fórmulas nutricionales, de UCI^{6,7,8,9}.

Debido a lo expuesto, este estudio tiene como objeto evaluar la presencia y el perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*, en distintos tipos de muestras de una UCI, con la finalidad de valorar la permanencia del germen en el servicio.

Material y Método

Diseño y muestra

Este es un estudio observacional descriptivo, de corte transversal. El tipo de muestreo realizado fue no probabilístico, de casos consecutivos. Los datos se recopilaron entre los meses de octubre y diciembre del año 2019, en la Unidad de Cuidados Intensivos para adultos, del Hospital Regional de Coronel Oviedo "Dr. José Ángel Samudio".

Fueron incluidas todas las muestras que provenían de la UCI. Se recolectaron muestras de pacientes críticos (muestras biológicas de los internados en cuidados intensivos), de fórmulas enterales (nutrición enteral administrada a los pacientes, antes de cumplir 1 hora desde el inicio de su administración) y de ambiente interno (área de la UCI donde habitan los pacientes).

Respecto a las muestras biológicas, fueron incluidas todas las muestras de pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la UCI estudiada, que poseían información correctamente documentada en las fichas clínicas (datos personales, historia clínica y datos bioquímicos; como fecha y origen de cada muestra de cultivo realizado). Además, de los tres tipos de muestras analizadas, fueron excluidas las muestras con los aislamientos de otra especie bacteriana diferente a *Klebsiella pneumoniae*.

Procesamiento de muestras

Para el análisis bioquímico de las muestras de pacientes, se realizaron cultivos (de: punta de catéter, líquido cefalorraquídeo, orina, sangre y secreción traqueal), utilizando como medio agar *MacConkey*.

Para evaluar las fórmulas enterales se utilizaron placas tipo Petrifilm específicas para enterobacterias y en los casos positivos, se realizó reaislamiento en placas Petri con agar *MacConkey*.

Y para analizar el ambiente de la UCI, se usó la técnica de exposición de agar, en donde se ubicaron las placas tipo Petri (con agar *MacConkey* en su interior) en zonas estratégicas de la unidad, siendo expuestas durante un periodo de 3 horas, para luego cerrarse y ser trasladadas al laboratorio.

En las tres clases de muestras, cuando se observó crecimiento microbiano, se efectuaron pruebas bioquímicas (Citrato, L.I.A., M.I.O., O.N.P.G., Phe, S.I.M., T.S.I., V.P. y Ureasa); para determinar si se trataba de *Klebsiella pneumoniae*.

En las muestras en donde se identificó a la especie *Klebsiella pneumoniae*, se llevaron a cabo pruebas de sensibilidad, con los siguientes antibióticos: amikacina, amoxicilina clavulánico, ampicilina, cefazolina, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, colistina, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina tazobactam y trimetoprima sulfametoxazol.

Las pruebas de sensibilidad se realizaron con el método de disco difusión de Kirby-Bauer, en agar *Mueller-Hinton*. Para determinar el perfil de resistencia se tuvo en cuenta los puntos de corte establecidos en el *Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI* (2018).

Finalmente, para la detección de producción de enzimas, se utilizaron los métodos de doble disco y disco combinado (empleando cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina clavulánico) para las BLEE y el Método de Inactivación de Carbapenémicos (MIC), para las carbapenemasas.

Análisis de datos obtenidos

Los datos fueron cargados en planilla electrónica Microsoft Office Excel 2017©. Para el procesamiento estadístico, dichos datos se exportaron al paquete de software estadístico STATA 14.0® (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Las variables se expresaron utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

Se procesaron un total de 200 muestras, de las cuales; 124 (62%) correspondían a fórmulas de nutrición enteral, 40 (20%) provenían del ambiente interno de UCI y 36 (18%) pertenecían a pacientes críticos. Se constató presencia de *Klebsiella pneumoniae* en 28 (14%) Al clasificar los aislamientos, según el origen de la muestra, se observó crecimiento del germen en 9 (25%) de las muestras de pacientes críticos (subtipo de muestra: 3 de orina, 3 de secreción traqueal, 2 de sangre, 1 de líquido cefalorraquídeo), en 16 (12,9%) de las muestras de fórmulas enterales y 3 (7,5%) de las muestras del ambiente de UCI (Tabla 1). Luego, se interpretaron las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y se obtuvieron los siguientes porcentajes de resistencia: 100% a amoxicilina clavulánico, cefazolina, cefoxitina, ceftazidima y ceftriaxona, 89,3% a gentamicina, 14,3% a imipenem, meropenem y piperacilina tazobactam, 7,1% a trimetoprima sulfametoxazol y 3,5% a amikacina.

Posteriormente, al evaluar la producción de enzimas, se constató producción de enzimas tipo BLEE en 24 (85,7%) de las muestras y producción de enzimas tipo carbapenemasas en 4 (14,3%) de las muestras. La distribución de estos porcentajes, acorde a la procedencia de las muestras, se detalla en la Figura.

Además, se hizo una comparación de la respuesta a los antibióticos entre las muestras de pacientes, fórmulas enterales y ambiente de UCI; con presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE. En donde en todas las muestras se observaron perfiles con una respuesta común; resistencia a: amoxicilina clavulánico, cefazolina, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona y gentamicina.

Por último, en los aislamientos con producción de carbapenemasas (de pacientes), se obtuvieron tres perfiles de respuesta antimicrobiana diferentes. El primero, Multidrogoresistente (MDR) en 2 (7,15%) aislamientos, con resistencia a: amoxicilina clavulánico, cefazolina, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem, meropenem, piperacilina tazobactam. El segundo, también MDR en 1 (3,57%) aislamiento, con perfil idéntico al primero, pero con la adición de resistencia

a: trimetoprima sulfametoxazol. Y el tercero, Pandrogoresistente (PDR) en 1 (3,57%) aislamiento, con resistencia a: todos los antibióticos probados.

Discusión

En esta investigación se aisló *Klebsiella pneumoniae* en las tres clases de muestras analizadas de la UCI (pacientes críticos, fórmulas enterales y ambiente interno), resultado que se asemeja a los reportes de otros estudios. Como los informes de crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en cultivos de pacientes bajo cuidados intensivos^{10,11,12,13,14}, los reportes de aislamiento de coliformes y/o *Klebsiella pneumoniae* en fórmulas nutricionales^{7,8,15,16}, y los informes de detección de enterobacterias y/o *Klebsiella pneumoniae* en centros hospitalarios y habitación de pacientes de UCI^{6,17}.

La presencia de *Klebsiella pneumoniae* en las distintas clases de muestra, sugiere una diseminación y una probable colonización del germen en la UCI estudiada, conjetura que es coherente con la de diversos trabajos, en donde refieren colonización por *Klebsiella pneumoniae* en UCI y otros servicios hospitalarios^{18,19,20}.

Respecto al perfil de resistencia antimicrobiana de los gérmenes aislados, en este estudio se constató mayor resistencia a cefalosporinas (cefazolina, cefoxitina, ceftazidima y ceftriaxona); resistencia que es cotejable con otros análisis realizados en Unidades de Cuidados Intensivos, donde se observaron resistencias de hasta 74 y 74,3% a las cefalosporinas^{13,21}. Además, en esta investigación, se obtuvo una resistencia elevada a gentamicina; resultado que es comparable con un estudio que halló resistencia a gentamicina de hasta 62,4%²¹, pero que difiere con otros trabajos, donde el porcentaje superior de sus aislamientos, fue sensible a este antibiótico^{12,13,14}.

En el caso de la resistencia a cefoxitina, en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas, la misma pudo haberse presentado, como consecuencia de mecanismos como la impermeabilidad de la membrana externa y/o la génesis de enzimas betalactamasas tipo AMP-C^{22,23}.

Por otro lado, la alta resistencia a gentamicina, pudo haberse ocasionado, gracias a la transferencia horizontal de genes de resistencia. Ya que acorde investigaciones, la resistencia a gentamicina en enterobacterias es generalmente plasmídica y puede adquirirse a través de plásmidos conjugativos, a partir de bacterias ambientales no patógenas o cepas clínicas, portadoras de los mismos^{24,25,26}.

Tabla 1. Frecuencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en UCI

Variables	Pacientes críticos		Fórmulas enterales		Ambiente de UCI		Total de muestras	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausencia del germen	27	75	108	87.1	37	92.5	176	88
Presencia del germen	9	25	16	12.9	3	7.5	28	12
TOTAL	36	100	124	100	40	100	200	100

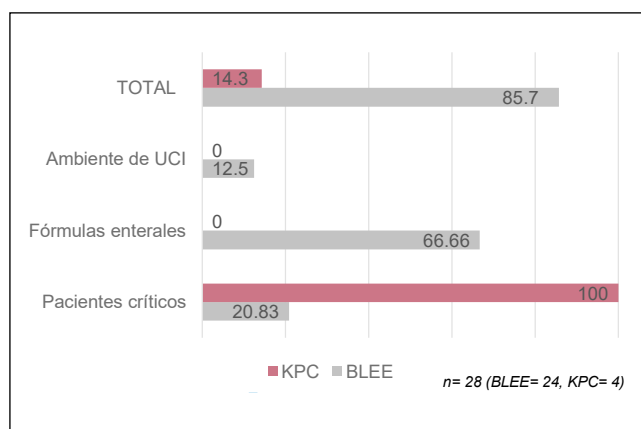


Figura. Mecanismos de resistencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en UCI (%)

En cuanto a la sensibilidad de los microorganismos analizados, la mayor sensibilidad se presentó al aplicar amikacina, sensibilidad que es similar a la de estudios hechos en UCI, que hallaron *Klebsiella* sensible a este antibiótico en cifras desde 88% hasta 100%^{13,14}. Secundariamente, en este estudio se observó alta sensibilidad a: trimetoprima sulfametoxazol, imipenem y meropenem, respuesta que es semejante a la de otros trabajos, donde se obtuvieron porcentajes de sensibilidad de 55,5% hasta 77% al aplicar trimetoprima sulfametoxazol 12,14 y cifras superiores al 70% de sensibilidad al examinar los carbapenémicos^{12,13,14}.

La obtención de una elevada sensibilidad a amikacina, pero alta resistencia a gentamicina, es comprensible; debido a que la efectividad de gentamicina como antibiótico, puede verse afectada por una mayor cantidad de mecanismos de resistencia bacteriana, que el antimicrobiano amikacina²².

Referente a la producción de enzimas, en esta investigación se obtuvo un alto número de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, al igual que en análisis efectuados en Hospitales de países; como Argentina, Chile, Cuba y Perú^{5,10,12,20,21,27,28}. Además, todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* BLEE de este estudio, presentaron respuesta común a los antibióticos examinados, comportamiento que podría deberse a la diseminación clonal entre los aislamientos¹⁸.

Curiosamente en este trabajo, la producción de carbapenemasas, solo se observó en muestras procedentes de pacientes. Este hallazgo podría fundamentarse, en las mutaciones de genes cromosómicos o la adquisición de mecanismos plasmídicos, que las bacterias manifiestan cuando se encuentran en el organismo de pacientes que reciben antibiótico terapia mal dirigida (empleo de antimicrobianos que los microorganismos son capaces de resistir, gracias a procesos de presión selectiva)²⁹.

Entre las limitaciones de este estudio, se podría mencionar a la técnica empleada para recolectar las muestras ambientales, dado a que a pesar de que esta técnica es sencilla de

efectuar y de bajo costo, es una técnica con una sensibilidad limitada y también porque puede alterarse a causa de factores externos, que sean capaces de influenciar en el crecimiento de microorganismos, dentro del medio seleccionado.

Se considera recomendable, para profundizar aún más, sobre las resultantes de esta investigación, la realización de análisis de nivel molecular, con el fin de verificar la relación clonal de los aislamientos y los genes que codifican para betalactamasas y carbapenemasas.

No obstante, los aportes de este estudio, son significativos como para colaborar con el recinto involucrado en los siguientes aspectos: a) alertar a la institución sobre la detección de patógenos MDR Y PDR b) dar hincapié para que se refuercen los protocolos de desinfección y de manejo del plantel de la Unidad c) promover a que el personal médico direcciona mejor la terapia antibiótica aplicada en pacientes críticos; y consecuentemente d) reducir el crecimiento de la especie bacteriana analizada.

Para concluir, se resalta que; si no se aplican de manera efectiva las medidas de higiene y prevención pertinentes, el servicio de UCI se convierte en un escenario predispuesto para la aparición de microorganismos resistentes, debido a la conjunción de tres factores, que actúan como determinantes en la transferencia de genes de resistencia bacterianos. El primero, un entorno con condiciones propicias para el intercambio genético, debido a que el ambiente de UCI es considerado un punto crítico, por su posible alta densidad de bacterias, fagos y plásmidos³⁰; el segundo, un medio de proliferación ideal, como lo son las fórmulas nutricionales, las cuales por tener proteínas, humedad y temperatura media, pueden favorecer a la replicación bacteriana; y el último factor, la presencia de un huésped susceptible, como lo son los pacientes críticos, los cuales frecuentemente suelen estar inmunocomprometidos, con terapia antibiótica previa y/o en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, lo cual podría potenciar la patogenidad del germen y facilitaría su multi-resistencia.

Responsabilidades éticas

Esta investigación cuenta con la autorización de los directivos del Hospital Regional de Coronel Oviedo Dr. "José Ángel Samudio" y de su Departamento de Investigación. Además, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad Nacional de Caaguazú (Dictamen N°: 15/19).

Protección de personas. Las autoras de esta investigación declaran que para la elaboración de este estudio no se efectuaron experimentos en humanos ni en animales.

Confidencialidad de datos. Ambas autoras declaran, que se han cumplido los protocolos de su centro de trabajo y que en función a la protección de la confidencialidad, al almacenar

los datos recopilados, se remplazaron los nombres por códigos alfanuméricos.

Privacidad. Las autoras declaran que en este artículo no aparece información que permita identificar a los pacientes.

Financiación. Ambas autoras declaran no haber obtenido ayuda financiera, para la realización de esta investigación.

Conflicto de intereses. Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses, entre las partes.

Agradecimientos. A la Universidad Nacional de Caaguazú (UNCA), por haber cedido espacio de trabajo en su laboratorio, para procesar las muestras; y a las autoridades del Hospital y del servicio, involucrados (Dr. Catalino Fabio y Dr. Fernando Florentín), por otorgar sus consentimientos, para la realización de este estudio.

Bibliografía

- Echeverri L, Cataño J. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. IATREIA. 2010; 23: 240-9.
- Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S30. Wayne PA: CLSI; 2020.
- Paciel D, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Savio E. Enterobacterias productoras de KPC. 2011. Tend med; 12: 1-6.
- Rossi F, Baquero F, Hsueh P, Paterson D, Bochicchio G, Snyder T, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). J Antimicrob Chemoth. 2006; 58: 205-10.
- Tejada P, Huarcaya J, Melgarejo G, Gonzáles L, Cahuana J, Pari R, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un Hospital de referencia nacional. An Fac med. 2015; 76: 161-6.
- Bustos G, Montero D, Perea J, Gualtero S, Ortiz J, Novoa A, et al. Factores relacionados con el control exitoso de un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2 en una Unidad de Cuidado Intensivo en Bogotá, Colombia. Infectio. 2016; 20: 25-32.
- Pinto U, Cardoso R, Vanetti M. Detecção de *Listeria*, *Salmonella* e *Klebsiella* em serviço de alimentação hospitalar. Rev Nutr. 2004; 17: 319-26.
- Laluzza M, Rodríguez V, Robles A, Fontán C. Contaminación de nutriciones enterales en pacientes críticos. Validación del proceso de manipulación. Farm Hosp. 1999; 23: 95-102.
- Aguilar F, Aguilar S, Cubas D, Coaguila L, Fernández D, Moreno M. Portadores de bacterias multi-resistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI- UCIN) de un Hospital al norte del Perú. Horiz Med. 2016; 16: 50-7.
- Acuña M, Cifuentes M, Silva F, Rojas A, Cerda J, Labarca J. Incidencia de bacterias multi-resistentes en Unidades de Cuidados Intensivos de Hospitales chilenos. Rev Chilena Infectol. 2017; 34: 570-5.
- Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, et al. Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un Hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. REC. 2018; 24: 13-9.
- Santisteban Y, Carmona Y, Pérez Y, Díaz L, García S, Kobayashi N, et al. Infecciones por los géneros *Klebsiella* y *Acinetobacter* en Hospitales pediátricos cubanos y resistencia antibiótica. Rev Cubana Med Trop. 2014; 66:400-14.
- Amaya N. Resistencia bacteriana en Unidad de Cuidados Intensivos adultos de la clínica Medilaser, Neiva-Colombia, entre Enero y Diciembre de 2008. RFS. 2009; 1: 31-7.
- Gómez J, Sánchez J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una Unidad de Cuidados Intensivos de Pereira, Colombia, 2015. Méd UIS. 2018;31: 9-15.
- Borges L, Hidalgo M, Borges M, Serafini A. Microbiological quality and phenotypic characterization of microorganisms isolated from enteral feeding, food handlers and environments of two public Brazilian Hospitals. J Food Saf. 2010; 31: 125-31.
- Oliveira R, Fernandes E, Carvalho K, Souza P, Ferreira D. Microbiological quality and safe handling of enteral diets in a Hospital in Minas Gerais, Brazil. Braz J Microbiol. 2015; 46: 583-9.
- Cartín V, Caballero M, Alfaro M. Calidad del aire en dos Hospitales y ocho clínicas veterinarias en Costa Rica. Rev costarric Salud Pública. 2007; 30: 17-26.
- Asencio M, Huertas M, Muñoz C, Gaitán J, Herráez O, Alcázar P, et al. Diseminación monoclonal de *Klebsiella pneumoniae* productora de CTX-M-15 multi-resistente. Impacto de las medidas para controlar el brote. Rev Esp Quimioter. 2018; 31: 237-46.
- Gómez F, Tena M, Elósegui I, Salcedo J, López L, Gálvez A. Características clínico-epidemiológicas de un brote de *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 en una UCI médico-quirúrgica. Una experiencia para reflexionar. Rev. OFIL. 2019; 29:48-52.
- Desimoni M, Esquivel G, Merino L. Colonización fecal por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en una Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos. Enferm Infect Microbiol Clin. 2004;22: 507-11.
- Suárez B, Bustamante Y, Hart M, Romero M, González A, Martínez M. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de *Klebsiella pneumoniae* en un Hospital terciario. Rev Cubana Med. 2015; 54: 323-36.
- Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. En: Departamento de Bacteriología y Virología Instituto de Higiene. Temas de bacteriología y virología médica. 2da Ed. Montevideo: oficina del libro FEFMUR; 2006. pp. 255-71.
- Kohlmann R, Baehr T, Gatermann S. Effect of ampC derepression on cefepime MIC in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. Clin Microbiol Infect. 2019; 25: 1-4.
- Yoon E, Goussard S, Touchon M, Krizova L, Cerqueira G, Murphy C, et al. Origin in *Acinetobacter guillouiae* and dissemination of the aminoglycoside-modifying enzyme Aph(3=)-VI. mBio. 2014; 5: 1-11.
- Forsberg K, Reyes A, Wang B, Selleck E, Sommer M, Dantas G. The shared antibiotic resistance of soil bacteria and human pathogens. Science. 2012; 31:1107-11.
- von Wintersdorff C, Penders J, van Niekerk J, Mills N, Majumder S, van Alphen L, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. Front Microbiol. 2016; 7:1-10.
- Bailón H, Sacaquispe R. Caracterización molecular de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE causantes de infección intrahospitalaria en el servicio de neonatología de un Hospital de Lima, Perú. Rev Med Hered. 2013; 24: 101-8.
- Calderón R, Sacaquispe R, Pasterán F, Galas M, Soto J, Riveros J, et al. Caracterización molecular de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* productoras de β -Lactamasas de Espectro Extendido tipo SHV-5 en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal de Lima. Rev Perú med exp salud pública. 2003; 20: 121-7.
- Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infect Microbiol Clin. 2015; 33: 692-9.
- Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. Front Microbiol. 2018; 9: 1-28.