
**ARTÍCULOS DE
INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA
Y TECNOLÓGICA**

Recibido: 10/01/2023

Aceptado: 12/03/2023

Publicado: 15/06/2023

¹ Magister en Microbiología, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0009-0008-7739-3451>.
ggarcia@unimetro.edu.co.

² Bacteriólogo, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0000-0003-5454-0571>.
yossungs@hotmail.com.

³ Magister en Microbiología, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0000-0003-0133-2712>.
mafilott@unimetro.edu.co.

⁴ Médico general, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0000-0001-9404-5370>.
osorioelver@gmail.com.

⁵ Médico general, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0000-0002-5764-6326>.
jjpp0097@gmail.com.

⁶ Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0000-0002-8335-9929>.
abettin@unimetro.edu.co.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.11057>

Open Acces



Klebsiella pneumoniae y *Escherichia coli* productoras de carbapenemasas en instituciones de salud del Caribe colombiano

Klebsiella pneumoniae and *Escherichia coli* Producing Carbapenemases in Health Institutions of the Colombian Caribbean

Yina Paola García Toscano¹, Yossusy González Sierra², Margarita Filott Támara³, Elber Osorio Rodríguez⁴, Jhonny Patiño Patiño⁵, Alfonso Bettin Martínez⁶

Resumen

Introducción: la resistencia bacteriana se ha convertido en una situación problemática que amenaza cada vez más la salud pública en el ámbito mundial. La aparición de cepas productoras de carbapenemasas, enzimas con un amplio espectro para hidrolizar betalactámicos y resistir la acción de los inhibidores, pone en riesgo el uso de los antibióticos carbapenémicos como último tratamiento de elección en las infecciones producidas por estos aislamientos. **Objetivo:** determinar la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de carbapenemasas aisladas en cuatro instituciones de salud de Barranquilla y Valledupar. **Metodología:** estudio descriptivo transversal y retrospectivo de detección molecular de seis genes de carbapenemasas en *K. pneumoniae* y *E. coli* entre marzo de 2019 a marzo de 2020 mediante una PCR múltiple. **Resultados:** de 86 aislamientos clínicos, *E. coli* se recuperó en un 32 % de urgencias, 31 % de consulta externa, 28 % de hospitalizados y 9 % de UCI. *K. pneumoniae* se recuperó en un 46,87 % de hospitalizados, 32,81 % de UCI, 12,50 % de urgencias y 7,81 % de consulta externa. En el 77,9 % de *K. pneumoniae* y el 22 % de *E. coli* se detectó al menos un gen de carbapenemasas. De estos, el 88,37 % (76/86) fueron carbapenemasas tipo blaKPC y el 1,16 % (1/86) carbapenemasas tipo blaVIM. **Conclusiones:** *K. pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente en hospitalización (46,87 %) y UCI (32,81 %), lo que refleja su afinidad por el ámbito hospitalario. La resistencia global a carbapenémicos se confirmó en un 89,53 %, mientras que al porcentaje restante de aislamientos se le atribuye otro mecanismo de resistencia no confirmado en el estudio.

Palabras clave: Carbapenemasas, carbapenémicos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Abstract

Introduction: bacterial resistance has become a problematic situation that increasingly threatens public health worldwide. The emergence of strains that produce carbapenemases, enzymes, with a broad spectrum to hydrolyze beta-lactams and resist the action of inhibitors. This puts at risk the use of carbapenem antibiotics as the last treatment of choice in infections caused by these isolates. **Objective:** determine the frequency of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated in four health institutions in Barranquilla and Valledupar. **Methodology:** cross-sectional, retrospective descriptive study of molecular detection of six carbapenemase genes in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* between March 2019 and March 2020 using multiplex PCR. **Results:** of 86 clinical isolates, *E. coli* was recovered in 32 % of emergencies, 31 % of outpatient clinics, 28 % of hospitalized patients and 9 % of ICUs. *K. pneumoniae* was recovered in 46.87 % of hospitalized patients, 32.81 % of ICU patients, 12.50 % of emergency patients, and 7.81 % of outpatient patients. At least one carbapenemase gene was detected in 77.9 % of *K. pneumoniae* and 22 % of *E. coli*. Of these, 88.37 % (76/86) were blaKPC type carbapenemases and 1.16 % (1/86) were blaVIM type carbapenemases. **Conclusions:** *K. pneumoniae* was the most frequent microorganism in hospitalization (46.87 %) and ICU (32.81 %), which reflects its affinity for the hospital setting. Global resistance to carbapenems was confirmed in 89.53 %, while the remaining percentage of isolates are attributed to another resistance mechanism not confirmed in the study.

Keywords: Carbapenemases, carbapenems, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Introducción

La resistencia bacteriana se ha convertido en una situación problemática y emergente de alta complejidad, siendo una amenaza cada vez mayor para la salud pública y repercutiendo en el control de infecciones intrahospitalarias (1-3). El uso indebido y excesivo de los antibióticos es una de las principales razones por las cuales ha aumentado el número de reportes de resistencia, cobrando importancia a nivel médico y económico debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad. Esto se debe a las diversas y cada vez más eficaces formas que tienen los microorganismos para evadir la acción de los antibióticos, prolongando la estancia hospitalaria y aumentando los costos asistenciales (1, 4, 5).

Las bacterias han adquirido resistencia mediante la transferencia horizontal de genes, que ocurre sobre plásmidos, transposones y mutaciones. Las carbapenemasas son enzimas versátiles con un amplio espectro que hidrolizan la mayoría de los betalactámicos y son resistentes a la acción de los inhibidores. Las especies productoras de carbapenemasas más frecuentemente aisladas son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y Gram negativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* (2). La carbapenemasa más frecuente es la enzima KPC y ha sido reportada en varios países de los cinco continentes. La KPC se encuentra con mayor frecuencia en el clon epidémico *Klebsiella pneumoniae* ST258, entre otras *Enterobacteriaceae* (6).

Después del primer aislamiento clínico de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos mediante la producción de carbapenemasa tipo KPC en Carolina del Norte, Estados Unidos, en 1996, su diseminación aumentó alrededor del mundo, ocasionando una disminución de los tratamientos óptimos y un aumento en las tasas de mortalidad. Por esta razón, caracterizar la resistencia se ha convertido en una prioridad con el propósito de definir terapias adecuadas (7). En Colombia, el problema es evidente gracias a las investigaciones realizadas por grupos dedicados a la prevención, vigilancia y control de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y resistencia a los antimicrobianos (8, 9).

Los carbapenémicos, debido a su amplio espectro de actividad, son efectivos contra las bacterias Gram negativas y generalmente se consideran un recurso para tratar infecciones multirresistentes, ya que se asocian con una alta mortalidad, un alto potencial de diseminación y altos costos de hospitalización. Como consecuencia, limitan drásticamente las opciones terapéuticas, siendo el tratamiento empírico inadecuado en la mayoría de los casos (10).

Algunos países, como Argentina y Colombia, han experimentado endemicidad en enzimas tipo KPC, mientras que países como Nueva Zelanda y Canadá solo tienen casos importados (10, 11). Desde el primer reporte en el año 2006 en Colombia, se ha detectado su diseminación a casi todas las enterobacterias en varias ciudades del país, denotando que las variantes que presentan un mayor número son la KPC-2 y KPC-3. Por lo cual, la resistencia debe ser un tema prioritario en el territorio (12-14).

Aunque la resistencia a los carbapenémicos es una problemática en el ámbito mundial, su comportamiento varía geográfica y temporalmente, lo que hace importante vigilar en el ámbito local y nacional con el fin de evaluar el impacto que ocasionan las medidas que se implementen para la prevención y el control de resistencia a los antibióticos y las IAAS. Estas medidas se han implementado en muchas regiones del país, pero en el Caribe colombiano, específicamente en Barranquilla y Valledupar, no se registran reportes que contribuyan a la vigilancia de esta problemática, lo que conlleva a no tener registros reales. Por lo tanto, es necesario fortalecer la capacidad de detección y control con el objetivo de disminuir los casos de morbimortalidad y los costos hospitalarios.

En este contexto, este estudio tiene como propósito determinar la frecuencia de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de carbapenemasas aisladas en cuatro instituciones de salud de Barranquilla y Valledupar.

Metodología

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo para la detección molecular de la frecuencia de genes de carbapenemasas en *K. pneumoniae* y *E. coli* entre marzo de 2019 y marzo de 2020, aisladas de pacientes hospitalizados en cuatro instituciones de salud de Barranquilla y Valledupar. Se recibieron todos los aislamientos de las instituciones participantes. No se realizó el cálculo del tamaño de las muestras debido a que se trató de un estudio poblacional.

Se incluyeron los aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* que presentaron resistencia o resistencia intermedia a uno o más carbapenémicos. Se excluyeron los aislamientos que reportaron sensibilidad a los carbapenémicos y que no fueron procesados en los laboratorios de las instituciones participantes.

Recolección de los aislamientos

Cada aislamiento entregado por las instituciones venía acompañado de una ficha técnica que contenía información microbiológica detallada y fue registrada en una base de datos tipo Excel. El antibiograma fue realizado mediante la técnica de concentración inhibitoria mínima (CIM) utilizando los equipos Phoenix o Vitek.

Los aislamientos almacenados fueron reconstituidos tomando 10 µl de la muestra con un asa en aro calibrada y sembrados por agotamiento en agar Mueller Hinton. Posteriormente, se incubaron durante 24 horas con el objetivo de permitir el crecimiento del microorganismo y verificar la pureza del aislamiento.

Para la caracterización genotípica, los aislamientos fueron enviados al Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Metropolitana. Con fines de conservación, los aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* se depositaron en viales de 2 ml que contenían 1 ml de caldo tioglicolato suplementado con glicerol al 20 %, y se almacenaron a -80 °C en un ultracongelador (15).

Extracción de ADN de los aislamientos

La extracción de ADN bacteriano se realizó siguiendo el siguiente protocolo estandarizado: se suspendieron más de 30 colonias bacterianas en 1 ml de buffer Tris-HCL en un vial de 1,5 ml, agitándolas en un vortex durante 30 segundos. A continuación, se centrifugó a 14.000 rpm durante 2 minutos, se retiró el sobrenadante y se añadieron 300 µL de la Solución de Lisis de núcleo, mezclando suavemente hasta que las células se resuspendieron. La muestra se incubó a 80 °C durante 5 minutos en una plancha de calentamiento seco.

Posteriormente, se añadieron 1,5 µL de Solución RNasa, se invirtió el tubo 5 veces y se incubó a 37 °C durante 30 minutos en un baño serológico. Se permitió que la muestra se enfriara a temperatura ambiente y se adicionaron 100 µL de solución precipitadora de proteínas. Se agitó a alta velocidad en un vortex durante 20 segundos y luego se incubó la muestra en hielo durante 5 minutos. Posteriormente,

se centrifugó a 14.000 rpm durante 3 minutos, transfiriendo el sobrenadante que contenía el ADN a un nuevo vial de 1,5 ml que contenía 300 μ L de isopropanol a temperatura ambiente.

Se mezcló suavemente por inversión hasta que se visualizó una masa o filamentos de ADN. Después, se centrifugó a 14.000 rpm durante 2 minutos. Se eliminó cuidadosamente el sobrenadante y se dejó secar sobre papel absorbente con el tubo invertido. Se añadieron 300 μ L de etanol al 70 %, mezclándolo suavemente por inversión varias veces para lavar el pellet de ADN. Posteriormente, se centrifugó a 14.000 rpm durante 2 minutos, se invirtió el tubo sobre papel absorbente durante 15 minutos y se añadieron 50 μ L de Solución de Rehidratación de ADN. La muestra se almacenó en la nevera a temperaturas entre 2 y 8 °C hasta su posterior utilización.

Detección molecular de los tipos de carbapenemasas

La detección de los tres tipos de carbapenemasas clasificadas según Ambler se llevó a cabo siguiendo el protocolo del Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana de una institución universitaria (3, 6). Se utilizó un vial de 1,5 ml para preparar la mezcla maestra, la cual contenía Solución Buffer, dNTPs, MgCl₂ y DNA polimerasa. La cantidad de mezcla maestra fue de 12,5 μ L, a la que se le añadieron 0,625 μ L de cada juego de cebadores (Tabla 1) y agua bidestilada Milli Q hasta alcanzar un volumen final de 25 μ L por reacción. Se agregaron 23 μ L de la mezcla y 2 μ L de DNA de la muestra a cada vial.

Posteriormente, los viales se colocaron en el termociclador modelo T100 (Bio-Rad) previamente programado con las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 94 °C durante 5 minutos, seguido de 34 ciclos repetitivos de desnaturalización a 94 °C por 45 segundos, anillamiento a 53 °C por 45 segundos, elongación a 72 °C por 1 minuto y, finalmente, una conservación a 8 °C. La visualización del producto de PCR se realizó mediante un gel de agarosa al 1 % con Syber Green, utilizando el fotodocumentador Gel-Doc (Bio-Rad).

Tabla 1. Cebadores utilizados para la detección de carbapenemasas

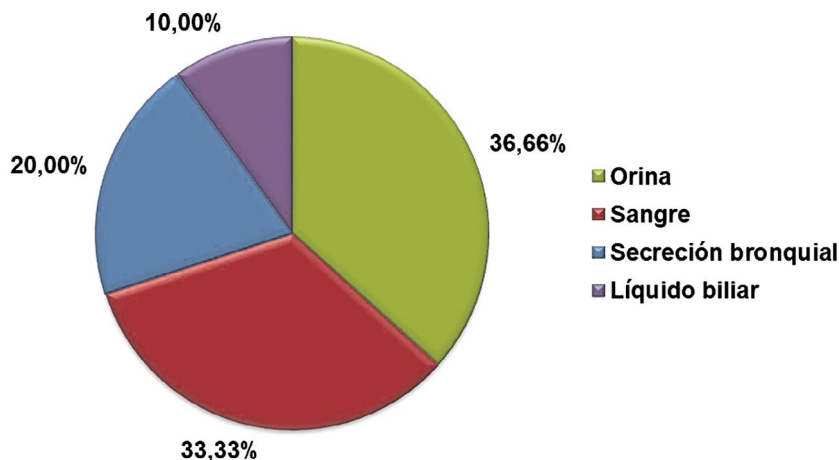
Nombre	Secuencia	Tamaño
KPC - F	TCGCTAAACTCGAACAGG	785pb
KPC - R	TTACTGCCCGTTGACGCCCAATCC	
NDM - F	TTGGCCTTGCTGTCCTTG	84pb
NDM - R	ACACCAGTGACAATATCACCG	
GES-F	CTATTACTGGCAGGGATCG	594pb
GES-R	CCTCTCAATGGTGTGGGT	
OXA - F	TGTTTTTGGTGGCATCGAT	177pb
OXA - R	GTAAMRATGCTTCTCRATC	
IMP- F	GAGTGGCTTAATTCTCRATC	120pb
IMP - R	AACTAYCCAATATRTAAC	
VIM - F	GTTTGGTCGCATATCGCAAC	382pb
VIM - R	AATGCGCAGCAGCACCAGGATAG	

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Se recolectó un total de 86 aislamientos clínicos entre marzo de 2019 y marzo de 2020. De estos, el 69,77 % (60/86) provino de Barranquilla, mientras que el 30,23 % (26/86) se originó en Valledupar. En relación con los sitios de infección, la distribución porcentual según el tipo de muestra fue la siguiente: 36,66 % de orina, 33,33 % de sangre, 20 % de secreción bronquial y 10 % de líquido biliar (ver Figura 1).

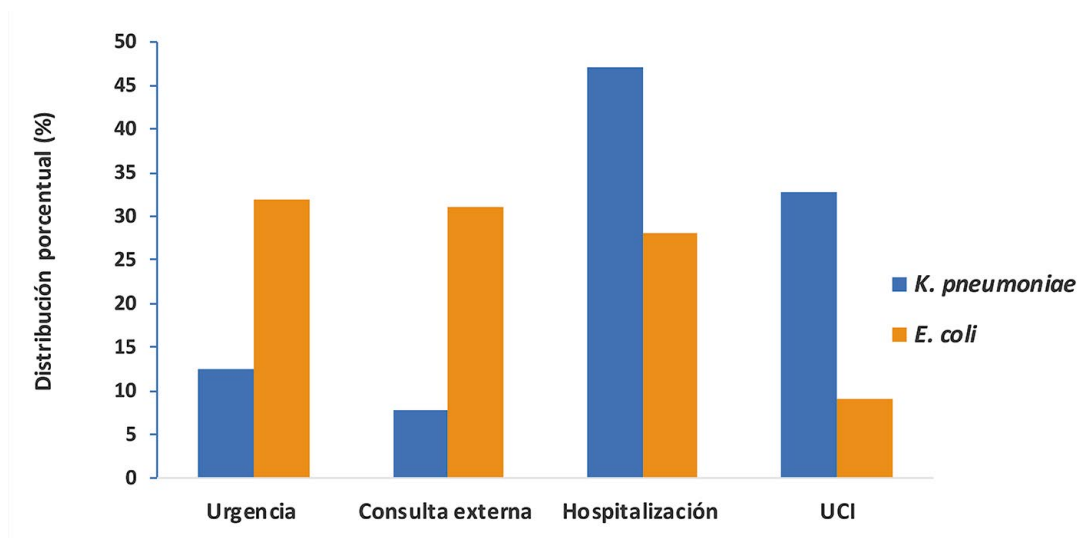
Figura 1. Distribución porcentual de los aislamientos según el sitio de infección anatómico del paciente



Fuente: elaboración propia.

En cuanto a su distribución por servicio hospitalario, la *E. coli* se recuperó en un 32 % de urgencias, 31 % de consulta externa, 28 % de hospitalizados y 9 % de UCI; mientras que en la *K. pneumoniae* fue lo contrario: se recuperó el 46,87 % de hospitalizados, el 32,81 % de UCI, el 12,50 % de urgencias y el 7,81 % de consulta externa (ver Figura 2).

Figura 2. Distribución porcentual de los aislamientos por servicio hospitalario de *E. coli* y *K. pneumoniae*

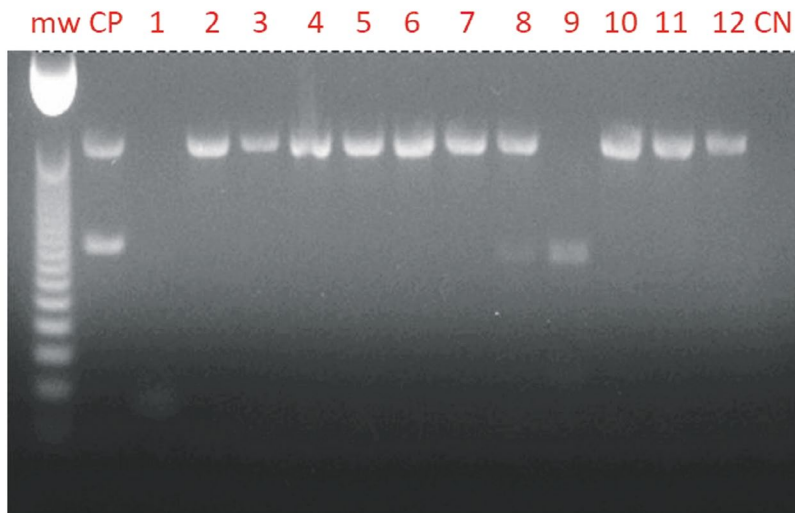


Fuente: elaboración propia.

Genotipificación de carbapenemasas

De los 86 aislamientos procesados mediante PCR, se pudo detectar el gen *blaKPC* en el 88,37 % (76/86) de los aislados. En el 1,16 % (1/86) se identificó el gen *blaVIM*, y el 10,47 % (9/86) restante fue confirmado como negativo para los genes de carbapenemasas probados. De los 76 aislados positivos para el gen *blaKPC*, el 81,58 % (62/76) correspondía a *K. pneumoniae* y el 18,42 % (14/76) fueron identificados como *E. coli*. Dentro de estos mismos aislados, el 76,31 % provenía de Barranquilla y el 23,69 % de Valledupar. La genotipificación se presenta en la Figura 3.

Figura 3. Genotipificación de Carbapenemasas.



Carril mw: Marcador de peso molecular 50pb; CP: Control Positivo para gen *blaKPC* y para gen *blaVIM*; Carril 1: Aislamiento negativo. Carriles 2-8: Aislamiento positivo para gen *blaKPC*. Carril 9: Aislamiento positivo para gen *blaVIM*. Carriles 10-12: Aislamiento positivo para gen *blaKPC*. CN: Control negativo

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Colombia se considera actualmente un país endémico en bacterias productoras de carbapenemasas. En esta investigación se evidenció que *K. pneumoniae* y *E. coli* son los aislados más frecuentes, con un 77,9 % (67/86) y 22 % (19/86) respectivamente. Asimismo, el tipo de muestra más frecuente de esos aislamientos fue orina (36,66 %) y sangre (33,33 %), resultados muy semejantes al estudio realizado por Guerra E. *et al.* (16, en el que la *K. pneumoniae* se aisló con mayor frecuencia en un 81 % (134/165) y 69 % (82/118) en dos años consecutivos. El tipo de muestra más frecuente fue sangre en un 41 % y orina con un 26 % (16).

Según lo reportado por Ovalle M. *et al.* (17), se observó en Colombia un aumento en la resistencia a carbapenémicos en la *K. pneumoniae* en UCI, pasando del 9,3 % al 14 %. Además, en ese mismo estudio se encontró que el 70,3 % eran del tipo KPC, siendo la más identificada en enterobacterias, resultados similares a los reportados en este estudio. Otro estudio indica que la resistencia de microorganismos asociados a la atención en salud es de 14,4 % en la *E. coli* y 15 % en la *K. pneumoniae* en UCI y 13 % en no UCI; siendo estos resultados muy inferiores a los reportados en este estudio (18).

En cuanto a la genotipificación de las carbapenemasas, este estudio encontró que para la *K. pneumoniae*, un 88,37 % de los aislamientos presentaban el gen *blaKPC*, porcentaje menor que el reportado por Yauri M. *et al.* (19), quienes al estudiar la diseminación clonal en 30 aislados bacterianos de este mismo microorganismo, encontraron un 100 % para la presencia del gen tipo *blaKPC*.

Según el grupo de vigilancia del Instituto Nacional de Salud (INS), al publicar los 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 se considera una región endémica para las enzimas KPC, con una frecuencia que alcanza el 70,3 % en especies de enterobacterias. De este grupo, la *K. pneumoniae* y la *E. coli* fueron los aislados más frecuentes en el servicio de UCI y hospitalización (17), resultados muy coherentes con esta investigación.

Por otro lado, en un estudio realizado en hospitales de la ciudad de Bogotá para determinar la diseminación de la *K. pneumoniae*, se reportó que de los 82 aislados, todos amplificaron para el gen tipo *blaKPC*. Asimismo, las muestras biológicas en las que se recuperó este microorganismo fueron orina (32,8 %) y sangre (25,6 %), resultados muy semejantes a este estudio (3).

El Laboratorio de Salud Pública del Atlántico realizó un estudio en instituciones de salud de Barranquilla, generando como resultado que las carbapenemasas tipo KPC fueron más frecuentes entre las enterobacterias (27,6 %), sola y asociada a otras carbapenemasas, predominando la *K. pneumoniae* (29,3 %) y la *E. coli* (9,6 %). Estos resultados difieren un poco de este estudio en porcentajes en relación con la *K. pneumoniae*, ya que en este estudio fue del 77,9 % y la *E. coli* de 22,1 %, pero desde el punto de vista de la prevalencia existe concordancia. Igualmente, hay semejanza entre los resultados de estos dos estudios en cuanto a la frecuencia de estos dos microorganismos en los servicios de hospitalización no UCI y el tipo de muestra biológica (orina), donde el más aislado fue la *K. pneumoniae*. Cabe destacar que para este mismo microorganismo en ambos estudios se detectó la presencia de carbapenemasa tipo *blaVIM* (20).

En un estudio realizado por Valencia (20), en el que se llevó a cabo una descripción molecular de la *E. coli* productoras de carbapenemasas, se informó que el 75 % de los aislamientos presentaban el gen tipo *blaKPC*. La muestra de orina fue la más frecuente para el aislamiento del microorganismo productor de la enzima, con resultados superiores a los evidenciados en este trabajo, el cual registra un 18,42 % para el gen *blaKPC* en este mismo microorganismo, siendo la orina el tipo de muestra más frecuente. De manera similar, en ambos estudios se determinó que el mayor número de aislados bacterianos productores de carbapenemasas se obtuvo de los servicios clínicos de hospitalización, con el 44 % y el 46,87 %, respectivamente (21).

Existen diferencias epidemiológicas entre los países en cuanto a la frecuencia de los genes de resistencia en los microorganismos, como se evidencia en diversas publicaciones, como un estudio sobre la caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos Gram negativos, en el que se reporta un 8 % para el gen *blaKPC* en enterobacterias, siendo *K. pneumoniae* el microorganismo predominante. Este resultado difiere significativamente del encontrado en este estudio, en el que el porcentaje total determinado del gen *blaKPC* es del 77,9 % (22).

En el mismo contexto, Requena *et al.* (23) realizaron un estudio para la detección fenotípica y genotípica de carbapenemasas en enterobacterias aisladas en un laboratorio clínico. Encontraron que la

muestra biológica más prevalente fue la orina, de la cual se aislaron los géneros bacterianos *E. coli* y *K. pneumoniae*, con el 61,3 % y el 14,9 %, respectivamente. Estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio; sin embargo, en esa investigación se determinó que el 12,5 % (2/16) de los aislados eran portadores del gen tipo *blaKPC*, a diferencia de lo registrado en este estudio (23).

En este estudio, la resistencia a carbapenémicos en las instituciones fue del 89,53 % (*blaKPC* 88,37 % y *blaVIM* 1,16 %), y el 10,47 % restante fue confirmado como negativo para los carbapenémicos utilizados. Por lo tanto, se infiere que algunas razones para que las muestras dieran resultados negativos por PCR podrían ser: resistencia producida por un gen distinto a los detectados en el estudio o que la resistencia sea por mecanismos distintos a la producción de carbapenemasas, como bombas de eflujo, mutaciones de porinas, otras enzimas que hidrolizan beta lactámicos BLEE y AMPc. Por otro lado, la *K. pneumoniae* fue el microorganismo más reportado con un 77,9 %, principalmente en hospitalización (46,87 %) y UCI (32,81 %), lo que refleja que por parte de esta bacteria existe una afinidad por el ámbito hospitalario. Por lo anterior, se debe implementar la vigilancia de estos eventos, lo cual permitirá fortalecer la capacidad de detección y control de resistencia bacteriana dentro de las instituciones de salud, lo que permitirá caracterizar el perfil epidemiológico.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a las cuatro instituciones de salud de Barranquilla y Valledupar, Colombia, que contribuyeron con los aislamientos y la información necesaria para el desarrollo de este proyecto. También extendemos nuestro agradecimiento a la Universidad Metropolitana por financiar esta investigación.

Referencias

1. Córdova E, Lespada MI, Gómez N, Pasterán F, Oviedo V, Rodríguez-Ismael C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (7):376-379. doi: 10.1016/j.eimc.2011.12.003
2. Calderón G, Aguilar L. Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y antibióticos con menos actividad. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica* 2016 LXXIII (621) 757 - 763, Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/621/art03.pdf>
3. Rodríguez E, Saavedra S, Leal A, Álvarez C, Olarte N, Valderrama A, et al. Diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-3 en hospitales de Bogotá durante un periodo de tres años. *Bio-médica*. [Internet] 2014;34(supp 1):224-231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1696>
4. Peña I. Enterobacterias productoras de carbapenemasas: Tipos, Epidemiología molecular y alternativas terapéuticas. [Tesis]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2015. 190 p. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14352/27466>
5. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev cubana med*. 2013; 52(4):272-280.
6. Abril D, Márquez-Ortíz R, Castro B, Moncayo J, Olarte N, Corredor Z et al. Genome plasticity favours double chromosomal Tn4401b-blaKPC-2 transposon insertion in the *Pseudomonas aeruginosa* ST235 clone. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1418-6>
7. De la Lastra V, Rivas LM, Silva F, Ulloa MT, Pinto ME, Vidal M. Detección de Serino Carbapenemasas de clase A y otros mecanismos de resistencia enzimáticas a β -lactámicos en cepas de Enterobacterias con susceptibilidad disminuida a carbapenémicos, aislada de pacientes de un hospital Universitario de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31(6): 682-688. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v31n6/art07.pdf>
8. González L, Cortes J. Revisión sistemática de la farmacoresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomedica*. [Internet] 2014;34(2):180-97. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1550>
9. García Y, Filott M, Campo M, Gómez L, Bettin, A. Perfiles de los fenotipos de resistencia en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en Barranquilla, Colombia. *Rev Cienc Biomed* [Internet] 15 de enero de 2020 ;9(1):15- 24. Disponible en: <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbio-medicas/article/view/3039>
10. Gutiérrez C, Labarca J, Román J, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak A, et al. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol* 2013; 30 (1): 103-106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000100019>

11. Mojica M, Correa A, Vargas D, Maya J, Montealegre M, Rojas L et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *Int J antimicrob Agents*. 2012;40(3):277-279. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.05.006
12. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. *Biomédica*[Internet]. 1 de abril de 2014 ;34 (Supl.1):81-90. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1642>
13. Grupo para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá (GREBO). Tendencias de los principales marcadores de resistencia 2010 -2014. Boletín informativo GREBO. Bogotá. 2015. Número 7, Bogotá, 2015, ISSN no. 2027-0860. Disponible en: <https://www.grupogrebo.org/wp-content/uploads/2019/07/Boletin-No.7-2014.pdf>
14. Bustos-Moya G, Josa-Montero D, Perea-Ronco J, Gualter-Trujillo S, Ortiz-Aroca J, Novoa-Bernal Á, 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(1):25-32. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.001>
15. Bettin A, Suarez P, Bedoya A, Reyes N. Staphylococcus aureus en residentes de un hogar de ancianos de Cartagena. *Rev. Salud pública* [Internet].2008; 10 (4): 650-657. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42210415>
16. Guerra E, Valenzuela L, Velásquez T. Caracterización de carbapenemasas en enterobacterias de muestras de pacientes que acudieron al Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala durante 2014 y 2015. *Rev. cient. (Guatem.)* 2020;29(2):.12-22. <https://doi.org/10.54495/Rev.Cientifica.v29i2.34>
17. Ovalle M, Saavedra S, González M, Hidalgo A, 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*. [Internet].2017;37:473-85. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3432>.
18. Ministerio de Salud y Protección Social. Programa de prevención, vigilancia y control de infecciones asociadas a la atención en salud-IAAS y la resistencia antimicrobiana, [Internet]; 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/programa-iaas-ram.pdf>
19. Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I. Diseminación clonal de KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. *Infectio* 2020; 24(1):42-49. Disponible en: <https://doi.org/10.22354/in.v24i1.826>
20. Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin-Leyes F, Arzuza-Ortega L, Maestre-Serrano R. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). *Rev chil Infectol* 2021 ;38(2):189-196. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200189>

21. Valencia A. Descripción molecular de *Escherichia coli* productores de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en aislados microbiológicos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo abril 2019 a diciembre 2019. [Tesis de pregrado]. Quito. Universidad Central del Ecuador. 2020. Recuperado en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/22651/1/T-UCE-0014-CME-136.pdf>
22. Melgarejo N, Brítez C, Busignani S, Falcón M, López E, Laconich M et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. Mem Inst Investig Cienc Salud 2021;19(2):49-58. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v19n2/1812-9528-iics-19-02-49.pdf>
23. Requena D, Vásquez Y, Gil A, Cedeño J, Chabin M, Delgado E et al. Detección fenotípica y genotípica de la producción de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC en enterobacterias aisladas en un laboratorio clínico en Maracay, Venezuela. Rev Chilena infectol. 2021;38(2):197-203. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v38n2/0716-1018-rci-38-02-0197.pdf>