

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Problemática actual de las enterobacterias productoras de carbapenemasas

Trabajo de revisión bibliográfica

Autora:
Elena M^a Pérez López
Directora:
Teresa Morera Herreras



RESUMEN

Las agencias internacionales de la salud, han alertado sobre el aumento preocupante de la resistencia a antibióticos en las últimas dos décadas. Gran parte de estas resistencias, se atribuyen a la familia de bacterias *Enterobacteriaceae* por su capacidad de desarrollar diferentes mecanismos que las hacen susceptibles cada vez a un menor número de antimicrobianos. Entre ellos, destaca la producción de enzimas carbapenemasas, que, desde su descubrimiento, se han extendido por numerosos países a nivel mundial. Las infecciones causadas por estas enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), se han convertido en una amenaza sanitaria debido a su gravedad clínica y a las limitadas opciones de tratamiento disponibles para combatirlas. En este trabajo, se han revisado los aspectos más importantes hasta el momento actual sobre las EPC, su distribución mundial y las medidas de actuación propuestas para hacerles frente.

ABSTRACT

International health agencies are concerned about the rise of antibiotic resistance in the last two decades. Many of these events are attributed to the *Enterobacteriaceae* family of bacteria due to their ability to develop different mechanisms that make them susceptible to a smaller number of antimicrobials. Among these mechanisms, the production of carbapenemase enzymes is the most important. Since its discovery, carbapenemase enzymes have spread to many countries worldwide. Infections caused by these carbapenemase-producing enterobacteria (CPE) have become a health threat due to their clinical severity and the limited treatment options available to fight them. This report reviews the most important aspects about the EPCs to the present time, their global distribution and the measurements proposed to face them.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 La problemática actual de la resistencia a antibióticos	1
1.2 Enterobacterias y sus mecanismos de resistencia	2
1.3 Clínica, factores de riesgo y pronóstico	6
1.3.1 Factores de riesgo para la colonización y la infección por EPC	7
1.3.2 Espectro clínico.....	8
1.3.3 Pronóstico de las infecciones por EPC	9
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	13
3.1 Diseño	13
3.2 Estrategia de búsqueda y selección de artículos	13
3.3 Criterios de selección.....	14
3.4 Criterios de exclusión	15
3.5 Extracción y análisis de datos	15
4. RESULTADOS.....	17
4.1 Datos epidemiológicos de las EPC	17
4.2 Evolución de las epc en europa y en españa.....	20
4.3 Tratamiento de las infecciones por EPC	24
4.3.1 Antibióticos betalactámicos	25
4.3.2 Antibióticos no betalactámicos.....	27
4.3.3 Terapia combinada	30
4.4 Medidas actuales de prevención y control de las infecciones por EPC	31
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	37
6. BIBLIOGRAFÍA	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

En los últimos años, los profesionales del ámbito de la salud han sido testigos de un aumento preocupante de la resistencia a antibióticos por parte de diferentes familias de bacterias. Este hecho ha acabado alertando a todas las agencias internacionales de salud hasta el punto de que hoy en día se considera una emergencia sanitaria a nivel mundial¹⁻¹⁰. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la resistencia a los antimicrobianos como una amenaza global de la seguridad de la salud pública que requiere acciones gubernamentales inmediatas⁴. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) estimaron que en Europa el número de muertes en 2007 atribuidas a la resistencia antibiótica era de 25.100 y la carga económica anual estimada hasta esa fecha ascendía a 1.500 millones de euros².

Durante décadas, la resistencia a los antimicrobianos ha aumentado tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas. Si bien la resistencia a los antimicrobianos en grampositivos es preocupante, aún contamos con alternativas terapéuticas efectivas para el abordaje de infecciones causadas por estos microorganismos. Sin embargo, la resistencia antimicrobiana en gramnegativos es una amenaza realmente alarmante por varios motivos. Por un lado, se ha demostrado que la incidencia de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos (multirresistentes) va en aumento. Por otro lado, cada vez disponemos de menos opciones terapéuticas para el abordaje de estas infecciones, debido al continuo desarrollo de mecanismos moleculares de resistencia frente a los antimicrobianos actuales y al escaso desarrollo de nuevos antibióticos^{2,11}. A todo esto, hay que sumar que las infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes son con frecuencia más graves y de peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, debido, en gran parte, a que la terapia antibiótica pautada antes de conocer los datos microbiológicos de la cepa aislada no es efectiva¹¹.

Uno de los grupos de fármacos que más preocupa a la hora del desarrollo de resistencias por parte de las bacterias son los antibióticos betalactámicos, que son la opción terapéutica que se ha usado clásicamente para hacer frente a las infecciones por bacterias gramnegativas. El grupo de los betalactámicos, incluye un conjunto de agentes antimicrobianos que tienen en común la presencia de un anillo betalactámico en su estructura química, que es el que determina su mecanismo de acción bactericida. La unión de este anillo a distintas cadenas lineales es lo que determina los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. El aumento de bacilos gramnegativos productores de enzimas betalactamasas, que desactivan los compuestos betalactámicos por desdoblamiento hidrolítico del anillo betalactámico, se ha vuelto uno de los problemas más urgentes en el ámbito de la salud en los últimos años¹².

Algunas enterobacterias, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* o *Enterobacter ssp*, producen carbapenemasas que las hacen resistentes a la mayor parte de antibióticos betalactámicos, incluidas penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Estas enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), no eran muy comunes antes del año 2000, pero han doblado su prevalencia en la última década⁷. Diversos estudios han demostrado la rapidez con la que las EPC se diseminan en el medio hospitalario, encontrando un gran número de infecciones asociadas a los cuidados de salud. No obstante, también se ha demostrado la rápida dispersión de bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas en el ámbito comunitario^{7,13}.

1.2 ENTEROBACTERIAS Y SUS MECANISMOS DE RESISTENCIA

La familia *Enterobacteriaceae* incluye múltiples géneros y especies de bacilos gramnegativos con una amplia distribución en la naturaleza, llegando a formar parte de la microbiota normal del ser humano como patógenos oportunistas¹¹. Las enterobacterias, son una de las familias bacterianas que presentan con mayor frecuencia resistencia a múltiples antibióticos²⁻⁴, siendo el principal mecanismo de resistencia la producción de enzimas betalactamasas, que hidrolizan el anillo de los betalactámicos e interfieren con su actividad bactericida^{11,14,15}. Los genes que codifican las diferentes betalactamasas (genes *bla*), se encuentran en el material

genético de cada bacteria y son los que determinan la resistencia intrínseca a los antimicrobianos^{13,14,16}. Las enterobacterias, también pueden adquirir fácilmente esta resistencia a través de elementos móviles (plásmidos, integrones y transposones), que codifican enzimas de resistencia a betalactámicos y a otros grupos de antibióticos clínicamente relevantes, pudiendo ser su producción constitutiva o inducible¹⁵, y facilitando así la aparición constante de nuevas cepas multirresistentes^{1,11,16}. Se explicará con más detalle la transmisión de los mecanismos de resistencia al final de este apartado.

Desde el descubrimiento de las betalactamasas, diversos autores han planteado diferentes esquemas de clasificación, siendo las más utilizadas hoy en día las formuladas por Ambler y Bush-Jacoby-Medeiros. Desde un punto de vista genético, Ambler propuso en 1980 una clasificación basada en la secuencia de aminoácidos de las betalactamasas: los grupos enzimáticos A, C y D son serina-betalactamasas, mientras que el grupo B son metalobetalactamasas dependientes de zinc¹⁴. En 1989, K. Bush, G. Jacoby y A. Medeiros separaron las betalactamasas en función los sustratos que eran capaces de hidrolizar y de sus inhibidores, dando lugar a tres grupos principales, subclasificados a su vez en subgrupos¹⁷. Ambas clasificaciones tienen correlación entre sí, pero para hacer más sencilla la descripción de las betalactamasas y analizar su distribución geográfica nos vamos a centrar en la clasificación de Ambler. De los cuatro grupos de betalactamasas que define, las carbapenemasas que confieren a las enterobacterias resistencia frente a los carbapenémicos pertenecen a tres de ellos: grupos A, B y D^{2-4,11}.

- I. Las **carbapenemasas del grupo A**, se codifican tanto en plásmidos como en el cromosoma de las bacterias, y aún conservan la capacidad de ser inhibidas por el ácido clavulánico y por tazobactam¹⁶. Se descubrieron por primera vez en los años 80, pero cobraron mayor importancia cuando se identificaron las enzimas de clase KPC¹⁸, hallándose por todo el mundo en el año 2000¹⁴. Se han identificado cinco fenotipos diferentes de carbapenemasas de clase A (denominados KPC, SME, IMI, NMC-A y GES) siendo las de tipo KPC las más prevalentes a día de hoy a nivel mundial⁴.

Las enterobacterias productoras de KPC, muestran una gran resistencia a penicilinas y cefalosporinas, pero baja-moderada resistencia a carbapenémicos. No es infrecuente que las enterobacterias productoras de KPC expresen plásmidos que codifiquen enzimas de tipo metalobetalactamasas (carbapenemasas del grupo B), lo que amplía su abanico de resistencia a betalactámicos. Además, los plásmidos que codifican genes *bla_{KPC}* también portan genes que les confieren resistencia a otras familias de antibióticos. Este hecho explica que la mayoría de los aislamientos de *K. pneumoniae* productores de KPC sean multirresistentes o panresistentes⁶.

II. Las **carbapenemasas del grupo B**, o metalobetalactamasas (MBL), pueden ser cromosómicas o adquiridas. Hidrolizan la mayoría de los betalactámicos, exceptuando los monobactámicos, a través de un mecanismo que depende de la presencia de iones de zinc¹⁸. Como consecuencia, estas enzimas son inhibidas por el agente quelante de zinc ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Desafortunadamente, no son inhibidos por ácido clavulánico ni otros inhibidores de betalactamasas similares. De la misma forma que ocurría con las carbapenemasas de clase A, las cepas portadoras de MBL codifican otras betalactamasas que amplían el espectro de resistencia antibiótica¹⁴. La transmisión no es tan global para las metalobetalactamasas como para KPC, pero está presente de forma importante en varias regiones del mundo¹³. A día de hoy, se han identificado tres clases de MBL: VIM, NDM e IMP. Las MBL codificadoras del integrón Verona (VIM), se denominan así porque se identificaron por primera vez en Verona, Italia. En la estructura del integrón, se incluyen genes que codifican resistencias a aminoglucósidos, cloranfenicol y sulfonamidas, dando lugar a una multirresistencia^{4,14}. Las MBL tipo NDM, con capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos¹⁹. Se descubrieron por primera vez en 2008 en un aislamiento de *K. pneumoniae* de un paciente originario de Suecia que había viajado a Nueva Delhi, detectándose a partir de entonces en más países del mundo en relación a viajes a áreas endémicas^{3,4,14,19}. Las cepas portadoras de genes NDM, suelen presentar una coproducción de otras betalactamasas, así como otras enzimas

no betalactamasas que les confieren un alto nivel de resistencia a los antimicrobianos^{3,13,20}. Las bacterias productoras de NDM muestran una distribución más generalizada en el ambiente que otras MBL, habiéndose encontrado reservorios en el río Ganges, en sistemas de procesamiento de aguas fecales y en especies que se consideran patógenos adquiridos en la comunidad (*Salmonella entérica* y *Vibrio Cholerae*)^{3,4,6,13,19}. Las MBL de tipo IMP, se identificaron en 1988 en un aislamiento de *P. aeruginosa* en Japón y de forma similar a las enzimas que hemos descrito hasta ahora, se ha diseminado mundialmente^{18,20}.

III. Las **carbapenemasas del grupo D** incluyen las oxacilinasas (OXA), algunas de las cuales son betalactamasas de espectro reducido, otras son betalactamasas de espectro extendido (BLEA) y otras, carbapenemasas. Los aislamientos de bacterias productoras de estas enzimas, a menudo contienen otros mecanismos de resistencia¹⁴. Dada la variabilidad que presentan para hidrolizar carbapenémicos y cefalosporinas de amplio espectro, y la falta de inhibición que presentan ante el ácido clavulánico o el EDTA, puede que estemos subestimando la prevalencia de estas enzimas al ser estos fármacos empleados como métodos de detección por algunos laboratorios^{3,16,19}. El fenotipo OXA-48, es el que ha ocasionado mayor impacto a nivel sanitario. Se reportó por primera vez en 2003 en un aislamiento de *K. pneumoniae* en Turquía^{3,4,6,13,14,19,20}, identificándose posteriormente otras enterobacterias productoras de OXA-48¹³. La estructura del plásmido le confiere la ventaja de incrementar la frecuencia de transferencia, lo que se ha propuesto como razón principal de su exitosa diseminación. Además, hay evidencia de la gran eficacia que tienen tanto la transmisión vertical como horizontal en las cepas portadoras de *bla*_{OXA}⁶.

Como se ha comentado anteriormente, existen dos vías de adquisición de los genes codificadores de carbapenemasas: la multiplicación clonal y la transmisión horizontal^{1,4,7}. La expansión clonal es una de las principales causas de propagación en el caso de enzimas KPC y MBL, pero es menos importante en los casos de carbapenemasas tipo OXA-48, donde cobran más importancia los mecanismos horizontales de transmisión. La adquisición horizontal de las propiedades de

resistencia, tiene lugar a través de elementos móviles, como plásmidos, transposones e integrones, que portan cassettes de genes capaces de codificar los diferentes tipos de carbapenemasas y son capaces de viajar de una bacteria a otra e integrarse en el nuevo material genético^{2,4,13}. Además de los carbapenémicos, las carbapenemasas tienen la capacidad de hidrolizar otros betalactámicos y no es raro que los patógenos asocien genes de resistencia frente a otros antimicrobianos, lo que aumenta considerablemente su espectro de resistencia^{3,14}.

Por último, hay otro mecanismo que podemos considerar que complementa la actividad hidrolítica de las betalactamasas, que es la capacidad de las enterobacterias para alterar la permeabilidad de su membrana, ya sea mediante la pérdida de porinas o con bombas de expulsión (eflujo) del medicamento. Controlando la concentración del antimicrobiano en el citoplasma, las bacterias con una capacidad hidrolítica pobre contra los carbapenémicos, potencian su mecanismo de defensa y pueden resultar clínicamente muy relevantes^{3,14,16,18}.

Ante un aislamiento positivo para cualquier clase de enterobacteria resistente, hay que tener en cuenta que pueden expresar uno o varios de estos mecanismos. Se sabe, que la expansión clonal es responsable de una parte importante de las epidemias actuales y de los casos reportados hasta ahora, pero la transmisión mediada por elementos móviles es más difícil de detectar y es posible que haya sido subestimada en los informes hasta la fecha⁴. Todavía no se conocen las causas exactas de la aparición tan brusca de todas estas formas de resistencia y de su rápida diseminación alrededor del mundo. La teoría aceptada es que, posiblemente, se haya debido a un uso inadecuado y no controlado de carbapenémicos. Este hecho, unido a la rápida velocidad de dispersión de las carbapenemasas entre las propias enterobacterias¹, parece que podría haber propiciado que a día de hoy las enterobacterias multirresistentes sean una amenaza real para la sanidad mundial. A esta realidad, tenemos que sumar que el flujo de personas y bienes entre países y continentes favorece esta dispersión, lo que acentúa la gravedad de esta situación^{2,13,14}.

1.3 CLÍNICA, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Como es lógico pensar, la mayoría de cuadros infecciosos que producen las EPC tienen lugar en entornos hospitalarios, donde se encuentran los factores de riesgo más

importantes para su adquisición y las condiciones de los pacientes ingresados (comorbilidades, inmunodepresión) no siempre son las óptimas para combatir a los microorganismos multirresistentes^{8,11,18}. Sin embargo, la línea que separa las infecciones bacterianas nosocomiales y aquellas adquiridas en la comunidad se ha desdibujado en las últimas dos décadas debido a la rápida diseminación de los elementos genéticos móviles comentados en el epígrafe anterior³. Dentro de la familia de las enterobacterias, *K. pneumoniae* y *E. coli* son las que están involucradas con mayor frecuencia en infecciones nosocomiales graves¹⁸, habiéndose encontrado reservorios en diferentes fuentes intrahospitalarias: fómites, vestimenta y manos del personal sanitario. No obstante, diferentes estudios han identificado la presencia de EPC en fuentes no humanas, como en alimentos o aguas fecales⁷. Con este tipo de descubrimientos, aumenta la preocupación de que los reservorios extrahospitalarios puedan derivar en epidemias comunitarias que van más allá de los cuidados de la salud⁴.

1.3.1 Factores de riesgo para la colonización y la infección por EPC

La infección por cepas de EPC suele ir precedida de la colonización de los pacientes. Sin embargo, existe cierta dificultad a la hora de describir los factores de riesgo independientes para la colonización y la infección por bacterias EPC, ya que no en todos los estudios se diferencia entre colonización e infección y no siempre se utilizan los mismos criterios metodológicos. Aun así, hemos considerado igualmente importante describir los factores de riesgo que hacen a los pacientes susceptibles a la adquisición de EPC para un mejor entendimiento de la materia y de las intervenciones que se consideran oportunas para prevenirlos.

Los factores de riesgo descritos en los estudios revisados, son similares a los de otros microorganismos resistentes: el uso previo de antibióticos de amplio espectro, los cuidados de salud a largo plazo, las comorbilidades crónicas (diabetes mellitus, enfermedad cardíaca o insuficiencia renal), estar en situación de inmunosupresión, ser portador de dispositivos invasivos (sonda urinaria, catéter venoso central o sonda enteral) y la exposición a atención médica, sobre todo en unidades de cuidados intensivos y en la transferencia entre unidades o entre instituciones^{1,8,11,21,22}. Además de estos factores de riesgo tradicionales, el viaje a áreas endémicas está relacionado

con un riesgo mayor de adquisición de EPC, especialmente si se ha estado expuesto a la atención médica en estas zonas⁴. En dos estudios realizados en hospitales de Nueva York e Israel⁸ respectivamente, se estimó una tasa del 5% de riesgo de colonización por EPC en áreas de alta endemicidad⁸. El riesgo de adquisición de EPC es tiempo-dependiente, aumentando la prevalencia de colonización entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos de 6% a 27-59% durante la hospitalización posterior. Tras la colonización, los patógenos pueden causar infección o persistir en el organismo hospedador de forma asintomática. Aunque no hay consenso sobre la duración del estado de portador, en los estudios revisados se estima una media de 3 meses^{8,23}. La proporción de pacientes que tras la colonización desarrollan infección por EPC, depende de las características del paciente y de la patogenicidad de cada cepa. De los factores descritos, los que más se asocian al riesgo de infección son la duración de la terapia antibiótica y el uso de procedimientos invasivos, pero no está claro si la causa son las condiciones en sí mismas o que estas aparecen más frecuentemente en pacientes vulnerables⁸.

1.3.2 Espectro clínico

Las enterobacterias, forman parte de nuestra flora intestinal, por lo que no suelen causar enfermedad en el tracto digestivo, el problema viene cuando colonizan lugares de nuestro organismo que deberían ser estériles⁸. Son una causa común de infecciones del tracto urinario, de la vía respiratoria y del torrente sanguíneo²⁴. Las EPC siguen el mismo patrón de enfermedad, con la diferencia de que los cuadros que se les atribuye suelen presentar mayor gravedad clínica.

La patogenicidad de las EPC, se asocia al uso de dispositivos invasivos, pudiendo producir un amplio espectro de infecciones como bacteriemia, neumonía asociada a la ventilación mecánica, infección urinaria e infección intraabdominal. Otras infecciones en las que pueden estar implicadas de forma menos frecuente son: meningitis, infección del sitio quirúrgico, infección osteoarticular, endocarditis y mediastinitis. A menudo, se trata de complicaciones asociadas a los cuidados en centros de atención médica, causando brotes hospitalarios cuando no se toman las medidas adecuadas de prevención y control^{8,25}. Hay que mencionar, que la mayoría de los estudios clínicos se han realizado sobre *K. pneumoniae*, productora de KPC,

ya que a día de hoy es la EPC más frecuente a nivel mundial, pero los resultados de cada estudio sobre el predominio de cada proceso infeccioso son heterogéneos debido a las diferencias entre las poblaciones, tanto de la zona geográfica estudiada como de la unidad del hospital en la que ha realizado la investigación^{3,8}. Así, encontramos que las infecciones del tracto respiratorio son más frecuentes en pacientes críticos intubados o conectados a ventilación mecánica, mientras que las infecciones urinarias son propias tanto de pacientes hospitalizados como de no hospitalizados⁸.

1.3.3 Pronóstico de las infecciones por EPC

En la mayoría de los estudios realizados, se ha relacionado la infección por EPC con un resultado adverso, pero es difícil determinar los factores individuales que aumentan el riesgo de morbi/mortalidad, ya que siempre se trata de una combinación de variables relacionadas con el paciente, la infección, la cepa y la terapia antibiótica. Entre los factores demográficos del paciente, destacan la edad avanzada y la gravedad de las comorbilidades como predictores de mal pronóstico. En cuanto a la infección, se ha visto que el tipo y la gravedad del proceso tienen un impacto significativo en la mortalidad, es el caso de la bacteriemia o la neumonía, ya que ambas se asocian a mayores tasas de fracaso del tratamiento, al contrario que la infección urinaria, que presenta mayores tasas de respuesta al tratamiento^{8,26}. Entre los tipos de carbapenemasas asociadas a un peor pronóstico, no hay consenso. En un estudio realizado en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid²⁶, por ejemplo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días de los pacientes con VIM-1, KPC-3 y OXA-48, mientras que, en otro estudio comparativo²⁶, se observaron mayores tasas de mortalidad en aquellos pacientes que presentaban bacteriemia por carbapenemasas clase KPC que por carbapenemasas tipo VIM.

Los resultados adversos, en muchas ocasiones, están relacionados con un retraso en el inicio de una terapia antimicrobiana efectiva, aunque algunos estudios han demostrado que la administración oportuna del tratamiento contra EPC no siempre se asocia a una mayor tasa de supervivencia. Respecto al tratamiento definitivo, la terapia inapropiada se ha asociado con una mayor mortalidad en algunos estudios, mientras que otros no han confirmado este hallazgo⁸. Sin embargo, se puede afirmar

que, en términos generales, la terapia combinada se asocia a mejores resultados que la monoterapia para infecciones graves por EPC. De la misma forma, el control de la fuente infecciosa mediante extracción de catéteres o desbridamiento de la herida, se asocia con una respuesta clínica favorable y un aumento de la supervivencia⁸.

Se deben tener en consideración dos poblaciones de pacientes con especial susceptibilidad a las infecciones por microorganismos resistentes y en las que las previsiones de remisión de la enfermedad son algo más desalentadoras. Los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido (SOT) y aquellos con neoplasia hematológica maligna o que han sido receptores de células madre hematopoyéticas (CMH), presentan mayor riesgo de adquirir una infección por CPE que otros pacientes, debido a las estancias hospitalarias prolongadas, la necesidad de ventilación mecánica, la exposición frecuente a terapia antibiótica de amplio espectro y el mayor compromiso de su estado inmunológico^{10,20}.

En los receptores de SOT, el lugar primario de infección por EPC está condicionado por el órgano trasplantado. Así, la infección urinaria es más frecuente en los receptores de trasplante renal, la neumonía en aquellos pacientes que han recibido un trasplante pulmonar y la infección intraabdominal es más común entre los receptores de trasplante hepático. En cuanto a las tasas de mortalidad, no hay estudios comparativos entre la mortalidad a los 30 días tras infección por EPC en pacientes trasplantados y no trasplantados, pero se estima que es mayor en aquellos que han recibido un SOT, alcanzando cifras entre el 30-50% y pudiendo ser 10 veces mayor en aquellos con infección producida por *K. pneumoniae* productora de KPC^{8,10}.

En relación a los pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica maligna y los que han sido receptores de CMH, Paño *et al*⁸ describen, en su estudio publicado en 2014, cómo la neutropenia inducida por la quimioterapia es un factor de riesgo para desarrollar infecciones graves por EPC. El riesgo aumentado de desarrollar infecciones invasivas por enterobacterias, es debido a la neutropenia y a la agresión sobre las mucosas que ocasiona la quimioterapia, alterando la primera barrera de defensa y originando bacteriemia en la mayoría de los casos. Las tasas de mortalidad a los 30 días tras la bacteriemia, oscilan entre el 52-63%¹⁰.

La terapia antimicrobiana empírica recomendada hoy en día para las infecciones por EPC en estos pacientes incluye antibióticos betalactámicos, pero cada vez conservan una menor actividad frente a cepas de EPC. Una alternativa de tratamiento, son los nuevos antibióticos en investigación (colistina, gentamicina) o terapias de combinación entre dos o más de ellos, sin embargo, algunos de estos fármacos son potencialmente tóxicos y pueden interactuar con los agentes inmunosupresores¹⁰. Dado el difícil abordaje que tienen las infecciones por enterobacterias resistentes en estos pacientes, se ha planteado un screening previo al trasplante mediante cultivo rectal^{10,20} para detectar portadores de CPE entre los candidatos a donante de SOT y los receptores, de SOT y CMH. Si se demuestra que un donante o receptor está colonizado o infectado con EPC, es aconsejable hacer una evaluación individualizada riesgo-beneficio para evitar desenlaces fatales¹⁰.

2. OBJETIVOS

A menudo, en el ambiente familiar y social que nos rodea, abundan creencias sobre la capacidad curativa de los fármacos antimicrobianos frente a otro tipo de terapias de tratamiento, resultando en conductas de automedicación que agravan un problema de salud actual: la aparición de bacterias resistentes. La lucha constante entre el personal sanitario y la dispersión de estos patógenos, que cada vez son menos susceptibles a los antibióticos de los que disponemos, es lo que ha motivado la realización de este trabajo.

Se ha escogido como tema principal para la presente revisión, las enterobacterias multirresistentes productoras de enzimas carbapenemasas, pues en los últimos años han empezado a emerger y a diseminarse a lo largo del mundo, convirtiéndose en una amenaza creciente. Las infecciones causadas por estas bacterias EPC, constituyen un serio problema de salud pública, ya que son de difícil tratamiento y, a menudo, mortales. Esta situación, requiere medidas de prevención y control que eviten su diseminación, así como nuevas estrategias terapéuticas para su tratamiento.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, los **principales objetivos** de este trabajo fueron:

1. Determinar la situación actual de las EPC y su evolución en los últimos años.
2. Identificar los recursos actuales disponibles para hacer frente a las infecciones por EPC.
3. Analizar las medidas actuales de prevención y control de la infección por estas bacterias.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía (artículos científicos y artículos de revisión) referente a las enterobacterias productoras de carbapenemasas.

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se llevaron a cabo dos búsquedas bibliográficas iniciales en la base de datos **PubMed** para la recopilación de información:

- En la primera de ellas, se emplearon los términos MeSH (*Medical Subject Headings*): “*carbapenemase-producing enterobacteriaceae*” AND “epidemiology”. Se delimitó la búsqueda aplicando los filtros: “*Clinical Trial*”, “*Review*”, “*Free full text*”, “*5 years*” y “*Humans*”. Se obtuvieron 9 artículos potencialmente relevantes, de los cuales 6 fueron excluidos con base en su título o resumen. De acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos, fueron incluidos 3 estudios en la presente revisión.
- Se realizó una segunda búsqueda con los términos MeSH: “*enterobacteria*” AND “*carbapenemase*” AND “*treatment*”. Se delimitó la búsqueda aplicando los mismos filtros que en la ocasión anterior. El resultado fue de 48 artículos, de los cuales, 43 fueron excluidos con base en su título o en el resumen. De los 5 artículos seleccionados, 1 de ellos fue excluido tras su lectura por tratarse de una terapia de tratamiento muy específica que no encajaba con el objetivo del trabajo. De acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos, fueron incluidos 4 estudios en la presente revisión.

Durante la realización del trabajo, se llevaron a cabo otras búsquedas en PubMed sobre temas más específicos para un mejor entendimiento de la materia:

- *Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure*
- *Suárez C, Guidol F. Antibióticos betalactámicos*

- Xia J, Gao J, Tang W. *Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance*.
- *Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA)*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Posteriormente, se realizó una búsqueda en el sitio web de la revista científica **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, donde se encontraron un total de 16 artículos potencialmente relevantes para el presente trabajo, empleando los términos de búsqueda: “Enterobacterias”, “Resistencia antimicrobiana”, “Carbapenemasas”, “Epidemiología molecular”, “Tratamiento antimicrobiano”, “Clínica”, “Factores de Riesgo”, “Control de la infección” y “Screening”. Se seleccionaron 16 artículos, de los cuales se excluyeron 4 por no hacer referencia al tipo de enterobacterias al que nos referimos en este trabajo. De acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos, fueron incluidos 12 estudios en la presente revisión.

Se consultaron las bases de datos del **Centro Europeo de Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC)** para obtener la información epidemiológica necesaria. Se obtuvieron 5 artículos potencialmente relevantes, de los cuales 1 de ellos fue excluido por tratarse de una encuesta muy específica. De acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos, fueron incluidos 4 estudios en la presente revisión.

Las citas bibliográficas de los artículos seleccionados también fueron revisadas para la obtención de una información más amplia.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Para la evaluación epidemiológica, fueron escogidos aquellos artículos procedentes de fuentes oficiales europeas en los que se habían empleado criterios controlados de recogida y análisis de datos para los estudios de la situación de las EPC en Europa.
- Para la evaluación de las opciones terapéuticas disponibles, se escogieron los resultados de aquellos artículos cuyos ensayos se habían realizado específicamente en EPC y siguiendo la metodología del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI).

- Para la evaluación de las estrategias actuales de prevención y control de la infección por EPC, se escogieron artículos y guías procedentes de fuentes oficiales europeas realizadas con encuestas estandarizadas para todos los países participantes.
- En cuanto a la restricción de idioma, sólo se revisaron artículos en español o en inglés.

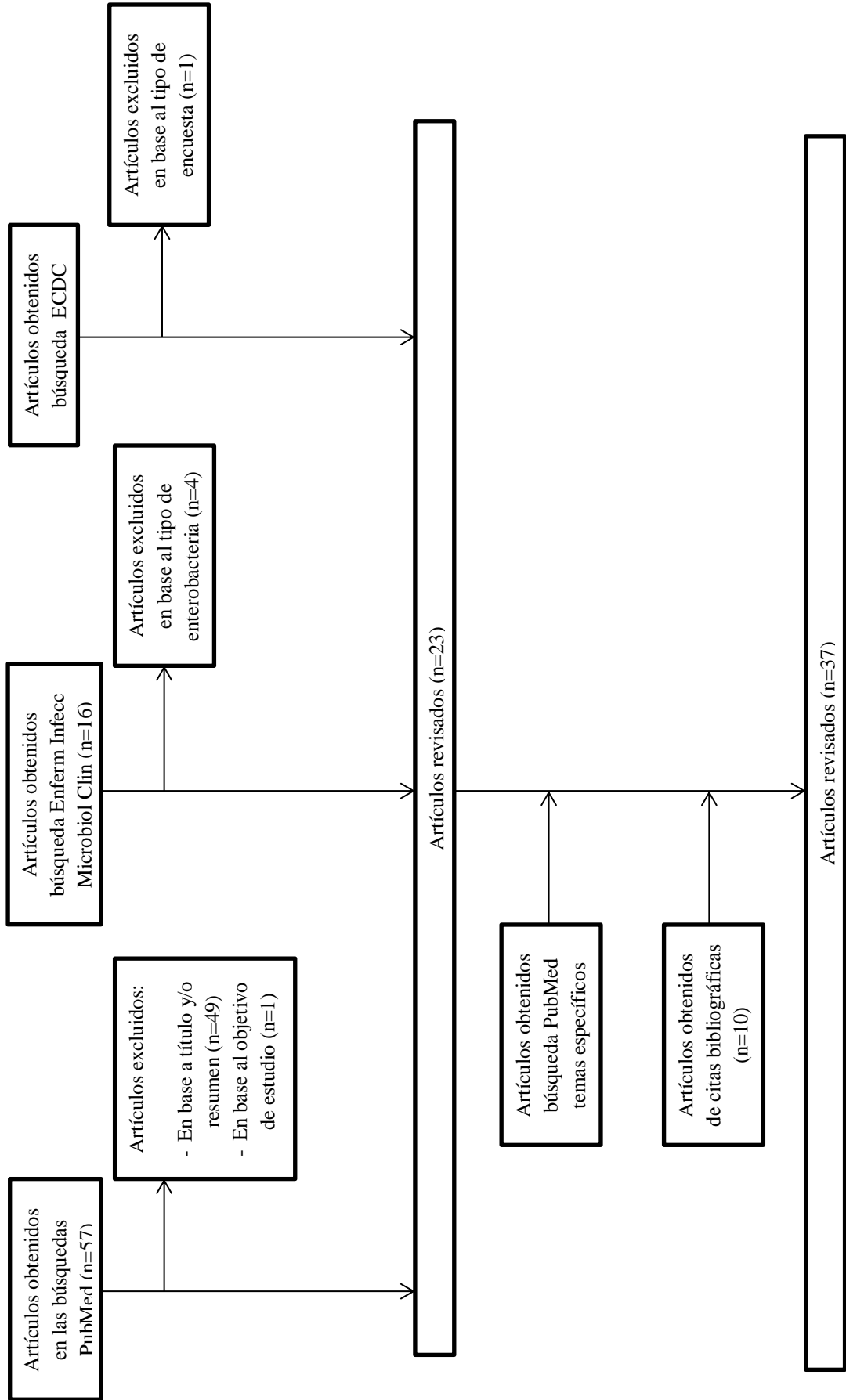
3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyeron aquellos artículos que incluían el análisis de distintas familias de bacterias multirresistentes, no sólo de enterobacterias, que pudieran interferir en los resultados del presente trabajo.
- Se excluyeron aquellos artículos realizados en hospitales de zonas geográficas con una prevalencia de EPC distinta a la de Europa o España por no considerarse representativo de nuestra área de estudio.
- Se excluyeron aquellos artículos que estudiaban fenotipos muy concretos de EPC al no considerarse objeto del presente trabajo.

3.5 EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Se obtuvieron un total de 37 artículos tras aplicar los criterios de búsqueda, de selección y exclusión anteriormente expuestos. Se agruparon en función de la materia de estudio para realizar un análisis ordenado y se procedió a la lectura completa de la bibliografía, tanto en inglés como en castellano. Posteriormente, se seleccionó aquella información considerada relevante dentro de los objetivos establecidos al inicio del trabajo para, finalmente, plasmar en el presente documentos los aspectos más relevantes sobre la problemática actual de las enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Figura 1. Diagrama del proceso de búsqueda y selección de los artículos.



4. RESULTADOS

4.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS EPC

La resistencia a los carbapenémicos debida a la producción de carbapenemasas, es un fenómeno que afloró a finales de los años 90. Previamente a eso, las epidemias atribuidas a enterobacterias se debían a la producción de betalactamasas tipo BLEA o AmpC. No fue hasta la identificación de *K. pneumoniae* productor de KPC y su posterior diseminación a nivel mundial, cuando comenzaron las preocupaciones ante esta nueva amenaza para los sistemas de salud¹⁹. A continuación, se describen los aspectos más importantes sobre la evolución geográfica a lo largo del tiempo de las carbapenemasas más detectadas a día de hoy.

Dentro de las carbapenemasas del grupo A, sólo las de tipo KPC han producido epidemias realmente preocupantes causadas por enterobacterias alrededor de todo el mundo^{6,20}. En 1996, se informó por primera vez de un aislamiento de *K. pneumoniae* productor de KPC en Carolina del Norte^{4,14,19}. Cinco años más tarde, hospitales de Nueva York, Sudamérica, Israel y China informaron de aislamientos de *K. pneumoniae* productor de KPC²⁰. Entre 2005-2006, en Tel Aviv tuvo lugar un brote de *K. pneumoniae* productor de KPC de tal magnitud, que el Ministerio de Salud puso en marcha medidas de aislamiento y precauciones de contacto sobre el personal sanitario. Estas pautas lograron disminuir la incidencia de la infección, permaneciendo a niveles mínimos hasta 2012¹⁹. Las enzimas de tipo KPC se han diseminado por todo el mundo, identificándose hasta 20 variantes, siendo las dos más importantes KPC-2 y KPC-3^{4,20}. Algunos clones de *K. pneumoniae* productores de KPC tienen una gran capacidad de propagación y los brotes por estas bacterias son considerados endémicos en diversos países de América y Asia. En Europa, los países con incidencia más elevada de EPC productoras de KPC son los de la cuenca mediterránea, donde Grecia e Italia han sido considerados endémicos desde 2014, como podemos observar en la **Figura 2**^{4,20}. Afortunadamente, en España solo se han reportado casos aislados¹⁴. Los reservorios primarios son los pacientes colonizados y no hay evidencia de que la diseminación ocurra a través de la cadena alimentaria o por la contaminación ambiental¹³.

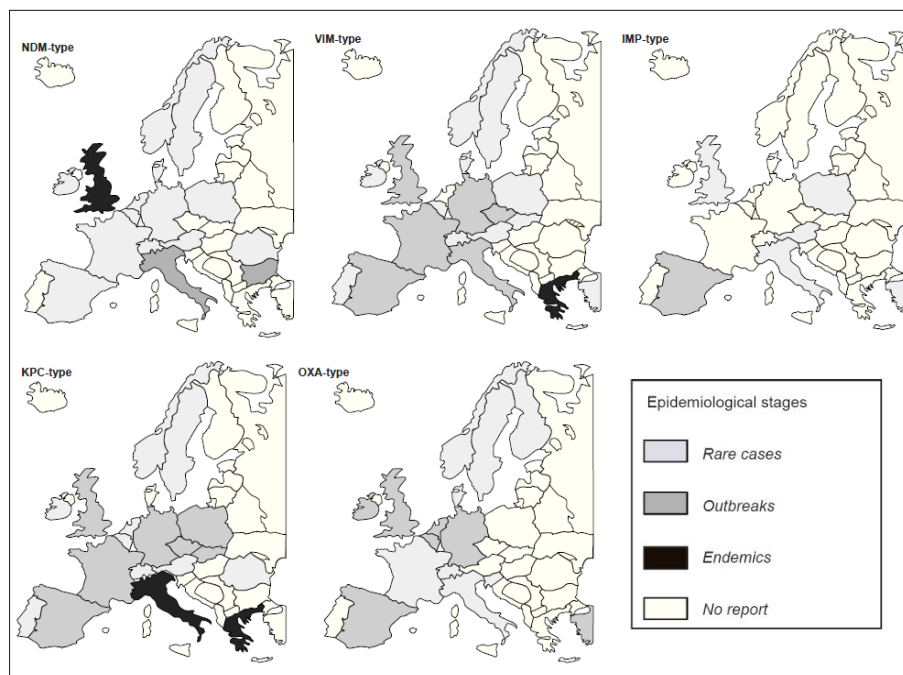


Figura 2. Representación de la distribución de las EPC en Europa¹⁴ (datos hasta el año 2014). En Italia y en Grecia, las EPC productoras de KPC están consideradas en situación de endemidad.

Entre las MBL (carbapenemasas tipo B), las enzimas tipo VIM son las más prevalentes en el mundo, a excepción de Europa y EEUU donde la incidencia de los brotes permanece aún baja²⁰. Son producidas principalmente por *P. aeruginosa*, seguida de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Las enterobacterias productoras de VIM se diseminaron ampliamente a finales del siglo XX en una gran cantidad de países americanos, asiáticos y europeos, cobrando gran importancia en las regiones de la cuenca mediterránea^{4,14}. Desde entonces, se han detectado tanto portadores fecales como vinculados a la cadena alimentaria¹³. En España, VIM es la MBL predominante⁴. En un estudio realizado en Madrid y publicado en 2012, se encontró una prevalencia del 1% de portadores fecales de cepas productoras de VIM en aislamientos no hospitalarios, lo que demuestra la capacidad de los plásmidos para diseminarse en la comunidad y perpetuar los brotes infecciosos¹³. En un estudio⁵ realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid se incluyeron todos los aislamientos de EPC procedentes de muestras clínicas de diferentes servicios, entre 2015 y 2016. Fueron un total de 213 aislamientos de EPC en los que se identificaron 7 especies de bacterias, predominando *K. pneumoniae* (78.9%) y *E. cloacae* (16.4%). En relación al tipo de carbapenemasa detectado, el 91.1% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron productoras de OXA-48, 4.8% de VIM y un 3.6% de KPC. Respecto de *E. cloacae* el 71.4% fueron productoras de VIM, 14.3%

de KPC, 11.4% de OXA-48⁵. La diseminación internacional de las bacterias productoras de NDM se asocia con viajes a áreas endémicas del subcontinente indio^{1,14}, siendo éste el foco principal de infección^{3,13,20}. Sin embargo, también se han documentado brotes de bacterias productoras de NDM en individuos que no habían viajado a zonas de riesgo¹⁴. La aparición de cepas productoras de NDM en la India, se ha declarado como causa de una de las mayores pérdidas económicas del ámbito de la salud, ya que los cuidados sanitarios ofertados a los extranjeros son más baratos que en otros países del este^{1,14}. En España, toda la detección de cepas productoras de NDM se relaciona con una estancia previa en la India¹.

Los focos principales de transmisión de OXA-48 (carbapenemasas tipo D) son Turquía, Oriente Medio y el norte de África, ya que en varias ocasiones los aislamientos de cepas productoras de OXA-48 en Europa han sido documentados en pacientes colonizados procedentes de esos países¹³ o que habían viajado a áreas endémicas con anterioridad¹⁴. Se ha descrito que los reservorios ambientales tienen gran importancia en estos países, siendo frecuentes las infecciones adquiridas en la comunidad y las zoonosis. Cada vez, se han identificado más casos de enterobacterias productoras de OXA-48 desde su descubrimiento, siendo los principales países europeos España, Francia, Alemania, Suiza, Países Bajos y Reino Unido^{4,14}. El primer caso de OXA-48 en España se describió en 2009. Desde entonces, se ha producido una expansión de OXA-48, convirtiéndose en la carbapenemasa más prevalente en nuestro país a día de hoy^{1,4}. En un estudio realizado en 2011 en Madrid, se documentó una importante propagación interhospitalaria relacionada con ingresos recurrentes de pacientes que hacían de reservorio, perpetuando la duración del brote¹³. En 2018, se detectaron 13 pacientes en Suecia y en Noruega que estaban colonizados o infectados por cepas de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 y todos ellos tenían en común un antecedente de estancia reciente en algún hospital de Gran Canaria. Esta recopilación de datos, son una prueba de la diseminación de las carbapenemasas OXA-48 en el continente europeo y nos deben hacer reflexionar sobre la necesidad de la implantación de métodos de screenings en la admisión de pacientes que provienen de hospitales extranjeros, así como de medidas eficaces de control epidemiológico en nuestros entornos de salud²⁷.

4.2 EVOLUCIÓN DE LAS EPC EN EUROPA Y EN ESPAÑA

En 2013, el Centro Europeo de Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC) desarrolló la Encuesta Europea de Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EuSCAPE), el primer proyecto con una recopilación de datos controlada y estandarizada que buscaba poder informar y comparar la tendencia de las principales EPC en Europa y los países vecinos^{21,23}. Otro de los objetivos, fue desarrollar un marco de trabajo para la vigilancia de las infecciones por las EPC más importantes (*K. pneumoniae* y *E. coli*) con la creación de los Laboratorios Nacionales de Expertos (NEL), que se encargan de proveer las encuestas estandarizadas en los hospitales centinela de los países participantes (34 países europeos, Turquía e Israel). En un periodo de 6 meses, entre 2013 y 2014, informaron que del total de los aislamientos admitidos en el estudio, la proporción de *K. pneumoniae* y *E. coli* correspondía a un 86% y un 14% respectivamente. Entre todos estos, se confirmó por PCR la presencia de genes que codificaban para enzimas KPC, NDM, OXA-48 y VIM. La prevalencia de cada tipo de carbapenemasa, variaba de unos países a otros, siendo Grecia, Italia, Serbia, Montenegro y España los países con mayor incidencia. En cuanto a la susceptibilidad a los antibióticos de última línea, se demostró que un 28% de los aislamientos de *K. pneumoniae* era resistente a colistina, un 54% a fosfomicina y un 5% a tigeciclina, con proporciones más altas en Italia, Rumanía, Turquía y España²¹.

Según la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (EARS-Net) en la que participaron un total de 30 países (miembros de la Unión Europea, Noruega e Irlanda) en 2016, la situación europea de *K. pneumoniae* y *E. coli* que muestra resistencia combinada a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos se está estabilizando en comparación con los datos de 2013, con porcentajes más altos en las partes sur y sureste de Europa (**Figuras 3 y 4**)^{24,25}.

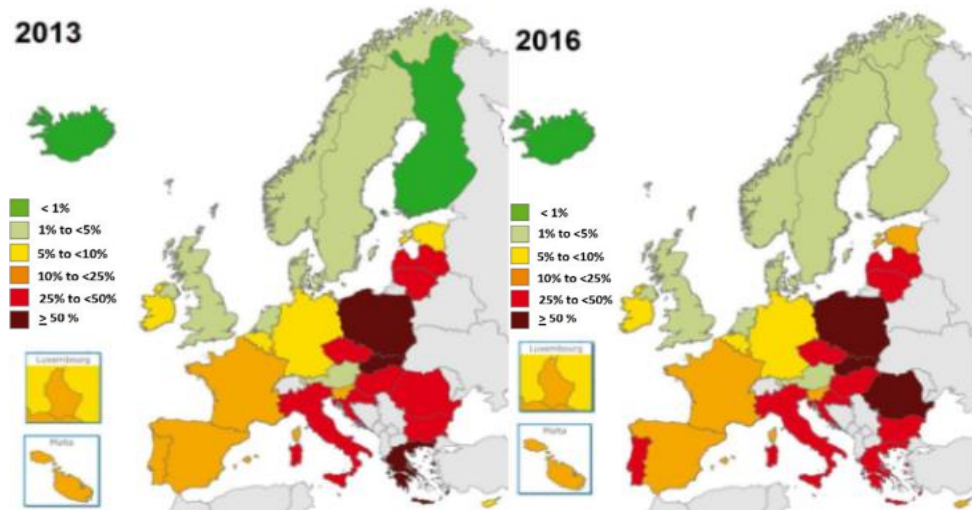


Figura 3. Porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* que presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos en la UE en 2013 (izquierda) y 2016 (derecha)²⁴. Se observan los mayores porcentajes en el Sur y el Este de Europa.

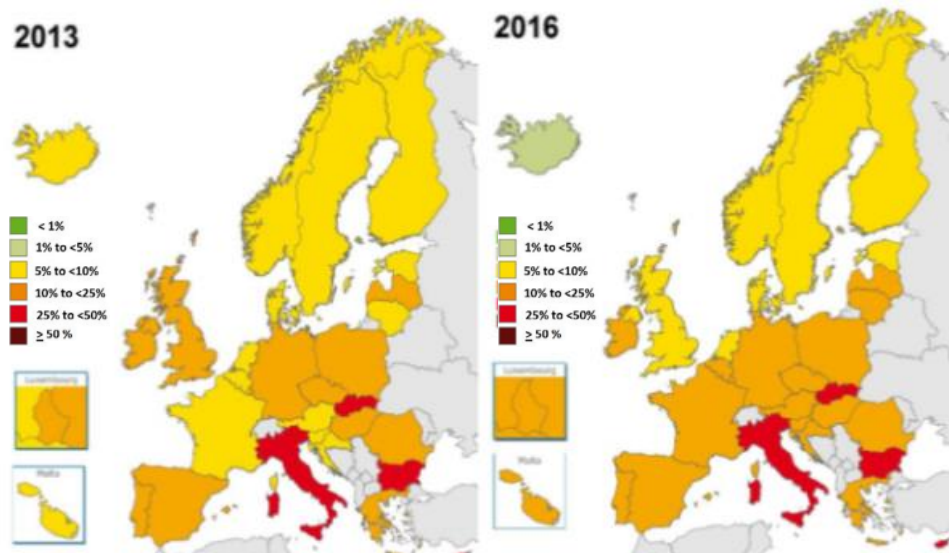


Figura 4. Porcentaje de aislamientos de *E. coli* que presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos en la UE en 2013 (izquierda) y 2016 (derecha)²⁴. Se observan los mayores porcentajes en el Sur y el Este de Europa.

Un escenario y tendencia similar encontramos con las cepas de estas enterobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*) resistentes a carbapenémicos (**Figuras 5 y 6**).

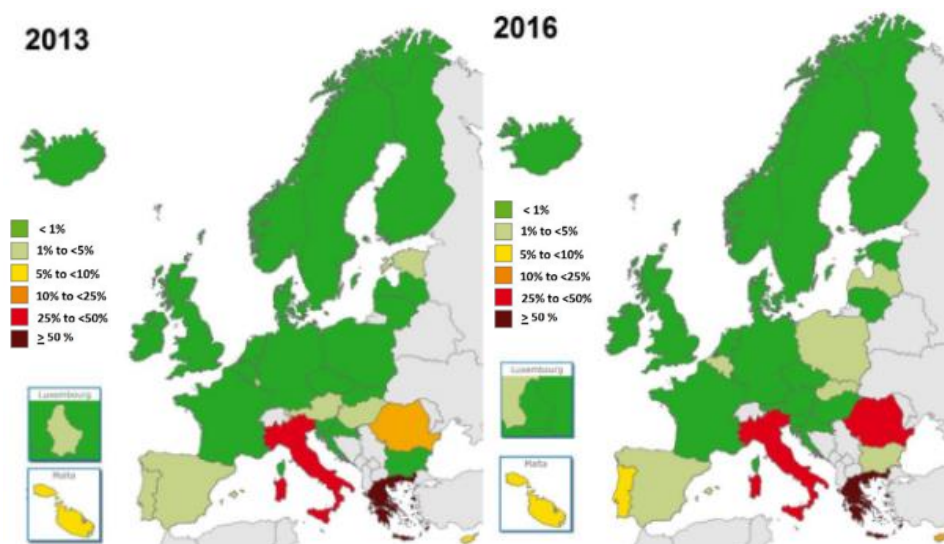


Figura 5. Porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* que presentaron resistencia a carbapenémicos en la UE en 2013 (izquierda) y 2016 (derecha)²⁴. Se observan los mayores porcentajes en el Sur y el Este de Europa.

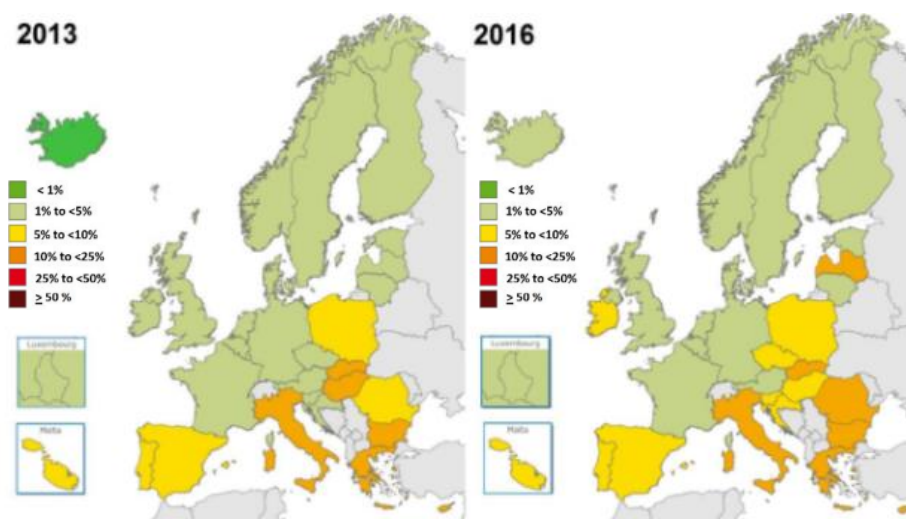


Figura 6. Porcentaje de aislamientos de *E. coli* que presentaron resistencia a carbapenémicos en la UE en 2013 (izquierda) y 2016 (derecha)²⁴. Se observan los mayores porcentajes en el Sur y el Este de Europa.

A pesar de esto, se vio cómo hay un grupo reducido de países que muestran un aumento en estas resistencias. En esta nueva encuesta de 2016, se incluyó además la resistencia a la colistina, una de las pocas alternativas de tratamiento para las infecciones por EPC. Se documentó como ya hay países, especialmente aquellos con niveles ya altos de resistencia a los carbapenémicos, en los que la resistencia a la colistina es mayor del 50%²⁴.

En España, los primeros casos de EPC se detectaron en 2003 en un hospital de Barcelona en el que se identificaron aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* productores de enzimas VIM-1. Desde este primer episodio, se han descrito tanto casos esporádicos como brotes significativos de otras MBL en más hospitales españoles, principalmente del tipo VIM, siendo a día de hoy el segundo tipo más frecuente de carbapenemasa en nuestro país. El mayor impacto de EPC en España se debe a la aparición de cepas productoras de OXA-48 que, desde su primera detección en 2009 en un aislamiento de un hospital de Barcelona, se han convertido en patógenos con una amplia dispersión intrahospitalaria, siendo causa de infecciones graves que asocian altas tasas de mortalidad. Según el Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología (PVRA-CNM), la tendencia de aparición de EPC en España es creciente si comparamos los datos recogidos en diferentes hospitales españoles entre 2009 y 2013, habiéndose hallado principalmente aislamientos de *K. pneumoniae* productores de OXA-48 y VIM (**Figura 7**). Este aumento tan rápido y descontrolado de la aparición y dispersión de las carbapenemasas en nuestro país, hace que las previsiones para los próximos años sigan una línea igualmente creciente, pues aún no contamos con las herramientas terapéuticas ni preventivas para hacer frente a esta nueva epidemia¹⁴.

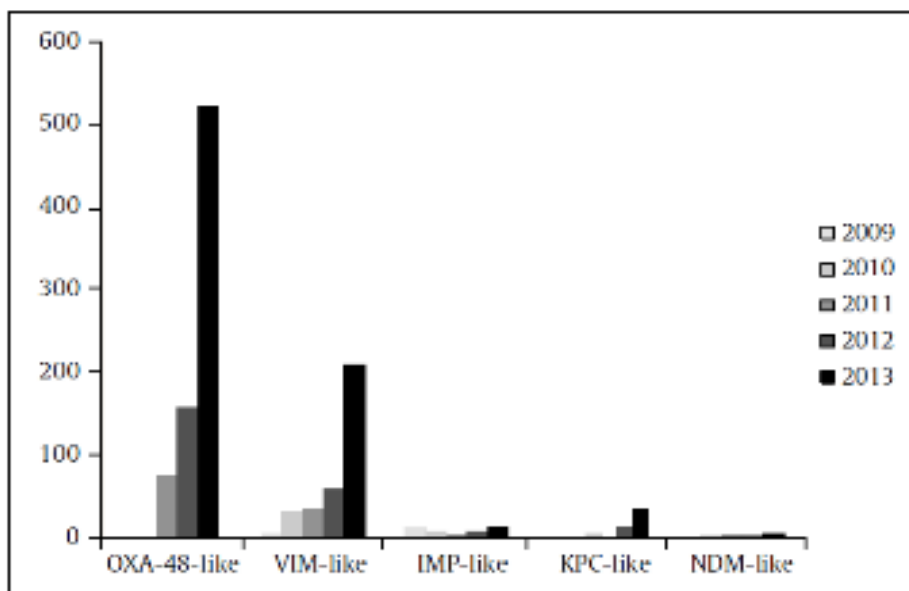


Figura 7. Evolución anual (2009-2013) del número de casos de EPC documentados en el Programa Español de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología¹⁴. Se observa un crecimiento exponencial de los casos aislados de EPC productoras de OXA-48 frente a otras carbapenemasas en España.

4.3 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EPC

El abordaje de las infecciones por EPC es, actualmente, uno de los retos más importantes del uso de medicamentos. De forma clásica, el tratamiento de primera línea para las infecciones por enterobacterias, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad, han sido los carbapenémicos, pero el uso continuado de estos antibióticos ha ocasionado que, cada vez más, encontremos cepas resistentes a su actividad^{1,28}. *K. pneumoniae* es la enterobacteria que presenta tasas más elevadas de resistencias a carbapenémicos¹⁶, seguida de *E. coli*^{23,29}. Se ha visto que la resistencia a los diferentes tipos de antimicrobianos es el resultado del tipo de carbapenemasa producida por el patógeno, siendo mayor para las enterobacterias productoras de MBL, KPC u OXA-48^{22,25}. El reto terapéutico que supone tratar las infecciones producidas por EPC ha hecho que en las últimas décadas se hayan investigado opciones alternativas, desde el uso de otras familias de antimicrobianos (aminoglucósidos, polimixinas,...) hasta el uso concomitante de dos o tres de ellos. A pesar de los esfuerzos realizados para frenar la aparición de nuevas carbapenemasas y su diseminación por todo el mundo, de forma constante se identifican nuevas cepas de EPC resistentes a las terapias propuestas recientemente³⁰,

no sólo con carbapenémicos, sino también a los fármacos cuyo uso estaba restringido a las infecciones más graves (colistina, fosfomicina y tigeciclina)^{4,7,25}. A este hecho hay que sumar que no en todos los países se dispone del dinero y los recursos necesarios para usar los antimicrobianos más caros y de mayor amplio espectro, siendo un verdadero desafío el tratamiento de las infecciones producidas por EPC multi-, o incluso, panresistentes³¹. A continuación, se exponen cuáles son las opciones de tratamiento con las que contamos actualmente en nuestro arsenal terapéutico para tratar las infecciones causadas por EPC.

4.3.1 Antibióticos betalactámicos

4.3.1.1 Carbapenémicos

El mecanismo de acción de los carbapenémicos consiste en inhibir la síntesis de la pared celular, debilitándola y provocando la lisis celular. Por ello, decimos que son bactericidas¹⁶. Existe un debate sobre el uso de carbapenémicos en el tratamiento de las infecciones por EPC. A pesar de que se ha tratado de la terapia de primera elección, está claro que debemos ser cuidadosos y controlar su uso para frenar el aumento creciente de diseminación de carbapenemasas. Sin embargo, una proporción significativa de EPC aún es susceptible a imipenem, meropenem o doripenem, y se ha visto que todavía el efecto de estos antimicrobianos es mayor que el de otros pertenecientes a las nuevas terapias que están en investigación. Por lo tanto, vale la pena seguir considerando la utilidad potencial de los carbapenémicos en este tipo de infecciones^{22,32}.

En estudios recientes, no se recomienda la monoterapia con carbapenémicos en infecciones muy graves e invasivas que pongan en serio peligro al paciente, pero sí se ha visto que mantengan su actividad bactericida en pacientes seleccionados de bajo riesgo²². En un estudio realizado en 2011 se concluyó que los carbapenémicos representar una opción terapéutica para el paciente, siempre que su concentración mínima inhibitoria (MIC) sea inferior a 4 y se administre en infusión i.v. continua combinado con otros antibióticos⁹.

Ante la pregunta de qué carbapenémico es mejor en la práctica clínica, cada uno tiene unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas, así como una

afinidad diferente por las proteínas de membrana de cada cepa bacteriana¹⁶. Los estudios no son homogéneos respecto a esta cuestión y es necesario conocer las características de la infección de nuestro paciente y de la región geográfica. Una de las alternativas que se ha estudiado últimamente es el uso combinado de diferentes tipos de carbapenémicos entre ellos, o con otros antimicrobianos activos (sobretudo colistina, tigeciclina, aminoglucósidos y fosfomicina), habiendo sido efectiva la terapia combinada, doble o triple, en la mayoría de los casos^{9,19,22,33}.

4.3.1.2 No carbapenémicos

Aunque el tratamiento de elección de las infecciones por EPC han sido durante mucho tiempo los carbapenémicos, se ha demostrado la actividad *in vitro* de otros antimicrobianos de la familia de los betalactámicos. Por desgracia, igual que ha pasado con el grupo de los carbapenémicos, la utilización de estos antibióticos ha dado lugar a que las enterobacterias desarrollen nuevos mecanismos de resistencia. Los agentes antimicrobianos que más han visto afectada su acción son las cefalosporinas de tercera generación, debido a la creciente aparición de cefalosporinasas, por lo que hoy en día se desaconsejan como tratamiento. En términos generales, se sigue prefiriendo el uso de betalactámicos carbapenémicos, por lo menos para el manejo inicial de infecciones graves o con alta carga bacteriana, pero no está de más conocer las opciones terapéuticas con las que contamos entre los betalactámicos no carbapenémicos³¹.

El **aztreonam** es un betalactámico sintético que no se hidroliza de forma eficiente por los organismos productores de MBL, por lo que podría elegirse como tratamiento de elección. Sin embargo, en la práctica clínica su actividad se ve limitada ante bacterias que asocien la producción de otro tipo de enzimas, como ESBL o AmpC, lo cual no es infrecuente³⁴.

Pese a que hemos comentado anteriormente que no se recomienda el uso de cefalosporinas, la **ceftazidima** muestra una actividad *in vitro* efectiva contra cepas de enterobacterias productoras de OXA-48, e incluso han demostrado ser más efectivas que imipenem, ertapenem y piperacilina-tazobactam en este tipo de infecciones. Sin embargo, en la práctica clínica estas cepas suelen ser coproductoras

de otras betalactamasas, como ESBL y AmpC, por lo que su uso en hospitales todavía es objeto de estudio²².

Por último, se ha descrito que la **temocilina** es estable contra la actividad hidrolítica de las KPC, pero de nuevo este hallazgo se ha demostrado en estudios *in vitro* y aún falta mucha experiencia clínica para corroborar su eficacia en pacientes²².

4.3.2 Antibióticos no betalactámicos

Dado que la elección del antibiótico apropiado para las infecciones por EPC no es tarea fácil, se han investigado terapias alternativas²⁸ y se ha visto que un gran número de EPC son susceptibles al tratamiento con aminoglucósidos, tigeciclina y polimixinas, siendo considerados como fármacos de elección por algunos autores. Desafortunadamente, ya se han encontrado casos de resistencia a estos antimicrobianos^{9,29}. Todavía queda mucho camino por delante a la hora de hacer frente a las bacterias multi-, o incluso panresistentes, ya que los estudios son escasos, y en muchas ocasiones poco concluyentes.

Encontramos dos **polimixinas** disponibles para su uso por vía parenteral: polimixina E (colistina) y polimixina B. Aunque la última es la que parece tener mejores características farmacológicas clínicas, la colistina es la formulación de la que se dispone en Europa. Además, ha sido más estudiada y contamos con más evidencia que para la polimixina B. Se ha visto que la colistina es un fármaco efectivo contra las infecciones producidas por cepas de EPC, pero se ha demostrado en diferentes estudios que las dosis utilizadas en la práctica clínica son muchas veces subóptimas, resultando en un fracaso terapéutico que podría haberse solucionado aumentando el esquema de dosis tradicional. Son necesarias más investigaciones sobre la dosis adecuada de las polimixinas para su uso en pacientes^{16,19}. Hay que destacar, que los resultados tras el tratamiento de las infecciones por EPC son mejores cuando se utiliza polimixina en combinación con otros fármacos (carbapenémicos, rifampicina, tigeciclina, aminoglucósidos, fosfomicina y levofloxacino)^{9,22,33} y que la monoterapia se asocia a más tasas de aparición de resistencias²². Una desventaja de las polimixinas es que presentan nefrotoxicidad, por lo que no están indicadas en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos receptores de trasplante renal^{10,28}.

Administradas por vía parenteral, las tienen una pobre penetración en el tejido pulmonar, por lo que se tendría que valorar la presentación en aerosol para el tratamiento de la neumonía¹⁰. A pesar estas limitaciones, debe considerarse dentro de las opciones de tratamiento para las infecciones graves causadas por EPC²².

Algunas cepas de EPC han mostrado ser susceptibles a la acción de los **aminoglucósidos**, sobre todo si hablamos de la gentamicina. Actualmente, están recomendados en monoterapia para infecciones no complicadas, como bacteriemias leves, infecciones del tracto urinario⁹ o neumonías asociadas a la ventilación, en este último caso si se administra vía inhalada^{10,33}, pero no presentan actividad frente a cepas de EPC productoras de NDM¹⁹. Los aminoglucósidos presentan nefrotoxicidad, por lo que, al igual que en el caso de las polimixinas, no se recomiendan en pacientes con afectación renal¹⁰. En caso de tratarse de cuadros de mayor gravedad, se recomienda su uso en combinación^{9,22}.

En España, la **fosfomicina** se emplea como tratamiento de elección en ciertas infecciones del tracto urinario por bacterias gramnegativas, sin embargo para el tratamiento de infecciones por EPC se ha visto que la monoterapia es un elemento predisponente al desarrollo de resistencias²². Sin embargo, sí que ha probado su eficacia en pacientes a dosis altas, y en combinación con otros antibióticos (carbapenémicos, colistina, tigeciclina y gentamicina) en el tratamiento de infecciones graves por *K pneumoniae* productor de KPC, con una tasa general de éxito del 54%. Además, es un fármaco que muestra poca toxicidad y alcanza concentraciones altas en suero y en orina⁹, lo que le convierte en un buen antimicrobiano a tener en cuenta en combinación para infecciones graves por EPC, aunque todavía falta experiencia clínica^{22,19}.

La **tigeciclina** es un antimicrobiano que se une con alta afinidad a los ribosomas de las enterobacterias²⁸, siendo poco susceptible a la acción de las carbapenemasas y permaneciendo activa frente una porción importante de EPC²². Su actividad *in vitro* en monoterapia, ha demostrado ser prometedora, pero los estudios sobre las dosis a las que resultan efectivas y su actividad en combinación con otros antibióticos no son concluyentes^{22,28}. Su utilidad en las infecciones del tracto urinario y en la bacteriemia no está clara, ya que no alcanza concentraciones adecuadas en orina y suero^{10,19}.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado el uso de Tigeciclina en infecciones complicadas de la piel, infecciones intraabdominales complicadas y neumonías adquiridas en la comunidad. Sin embargo, el cuadro que causan con mayor frecuencia las EPC es la bacteriemia, seguida de las infecciones del tracto urinario y la neumonía nosocomial²⁸. La baja excreción urinaria de la tigeciclina hace que esta no sea tan efectiva como los aminoglucósidos y la colistina para erradicar de la orina bacterias multirresistentes³³. Asimismo, tras la administración de tigeciclina se alcanzan concentraciones bajas en sangre y en el líquido del revestimiento epitelial del pulmón. Diferentes estudios han concluido, por tanto, que el uso de tigeciclina no es más recomendado que el tratamiento con otros agentes antibióticos estandarizados cuando se trata de infecciones graves por EPC^{28,22}. Por estos motivos, muchas veces el uso de tigeciclina en la práctica clínica es *off-label*, pero la FDA advierte de su uso no indicado en las infecciones graves por EPC, ya que nos exponemos a usar dosis subóptimas del medicamento y, además, se ha descrito que en algunos casos otorga un mayor riesgo de mortalidad²⁸.

Otros estudios han intentado demostrar la efectividad de la terapia con tigeciclina en combinación con otros agentes antimicrobianos. En términos generales, se ha visto que la terapia en combinación con colistina, carbapenémicos o aminoglucósidos reduce notablemente la mortalidad a los 30 días en comparación con la monoterapia en las infecciones causadas por EPC. A su vez, las complicaciones tras la triple terapia que incluye tigeciclina son menores que en el grupo en el que se emplearon terapias duales. Sin embargo, debido a las limitaciones a las que se enfrentaron en los diferentes estudios, no se pudo evaluar cuál era la mejor combinación²⁸.

Los efectos adversos más frecuentes que derivan del uso de la tigeciclina son los trastornos gastrointestinales (tales como náuseas, vómitos y diarrea). En general, se trata de un fármaco bien tolerado por los pacientes y, teniendo en cuenta la creciente tasa de resistencias por parte de las EPC, es un antimicrobiano que tenemos que tener en cuenta si nos encontramos ante infecciones por este tipo de bacterias, ya que puede ser uno de los últimos recursos disponibles^{22,28}. No obstante, debe ser usado con cautela, pues las tasas de resistencia a tigeciclina están aumentando en algunas áreas, siendo mayores cuando se usa en monoterapia²². Además, todavía son

necesarios más estudios bien diseñados para aclarar las dosis eficaces de la tigeciclina en el tratamiento de las infecciones por EPC, así como su uso en combinación²⁸.

4.3.3 Terapia combinada

Resulta interesante considerar las terapias combinadas porque, aunque se haya probado la efectividad de un fármaco *in vitro*, muchas veces las tasas de resolución cuando lo aplicamos en pacientes son menores de lo esperado y una mayor cobertura antibiótica previene la aparición de resistencias. Todavía no hay muchos estudios concluyentes sobre cuáles son las combinaciones farmacológicas con las que se obtienen mejores resultados, los efectos dependen de la cepa estudiada y de la metodología utilizada²². Se ha afirmado que doripenem aumenta su efecto bactericida cuando se usa a la vez que ertapenem en infecciones por cepas productoras de KPC. Para las infecciones invasivas como la bacteriemia, se han descrito varias composiciones que han demostrado ser efectivas en función de la cepa responsable: colistina y tigeciclina, colistina y meropenem, meropenem y tigeciclina y meropenem y gentamicina¹⁹. En términos generales, el tratamiento en combinación se asocia con un menor fracaso del tratamiento y una reducción de la mortalidad^{1,22}, pero estos efectos beneficiosos no son tan evidentes en todos los estudios. Si se pretende administrar una terapia combinada, hay que tener en cuenta que no hay datos concluyentes ni definitivos sobre cuál es la mejor opción de tratamiento²².

En EEUU, la FDA ha aprobado la triple terapia en combinación de avibactam con un nuevo inhibidor de betalactamasas y una cefalosporina de tercera generación para infecciones complicadas del tracto urinario e intraabdominales⁹. En estos momentos, las únicas combinaciones con previsiones reales de comercialización son **ceftazidima-avibactam** y **cefzolona-tazobactam**. Ceftazidima-avibactam, ha demostrado su actividad *in vitro* contra enterobacterias productoras de KPC y OXA, y aunque cefzolona-tazobactam es efectiva para cepas productoras de ESBL, parece que carece de utilidad contra EPC¹⁹. Pese a que los estudios en pacientes son escasos, son las únicas dos combinaciones de la que se dispone para su uso compasivo por vía intravenosa^{4,9,19,30,33}. Los antimicrobianos que han demostrado tener más eficacia cuando se les incluye en terapias combinadas son: la doble terapia con

carbapenémicos, colistina, tigeciclina, rifampicina y fosfomicina, pero todavía son necesarios más estudios in vivo que nos aporten resultados concluyentes^{9,19}.

4.4 MEDIDAS ACTUALES DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INFECCIONES POR EPC

A fin de reducir la propagación de las EPC, es necesario, en primer lugar, que haya una concienciación por parte de las instituciones sanitarias de la magnitud del problema³. Existen una serie de medidas propuestas por la ECDC, actualizadas en 2018, que se consideran de primera línea para el control y la prevención de la infección por cualquier EPC. Son básicas y aplicables a todos los pacientes de cualquier centro de salud, así como para todas las instituciones de atención sanitaria^{3,35,36}. Podemos resumirlas en estos cinco puntos:

- Preinscripción antimicrobiana adecuada: en este apartado se incluyen acciones que van desde una correcta identificación del patógeno en el laboratorio microbiológico, hasta establecer la pauta terapéutica correcta, ya que el retraso en el tratamiento se asocia a mayores tasas de morbi/mortalidad y no contamos con muchas opciones disponibles. Es necesaria la aplicación de los programas de administración de antibióticos para evitar una sobremedicación y preservar la efectividad de los fármacos existentes^{23,36}. En España, contamos con los Programas de Optimización de uso de los Antibióticos (PROA) que funcionan a nivel de las comunidades autónomas para la optimización en la preinscripción de antibióticos tanto en el ámbito hospitalario como en Atención Primaria³⁷.
- Prevención de la transmisión intrahospitalaria y a otros entornos de salud: el pilar básico de este punto es la higiene de manos. Su correcto cumplimiento con la técnica adecuada y el empleo de los agentes bactericidas según las recomendaciones de la OMS, es el escalón básico para frenar la transmisión de gérmenes. También hay que considerar la limpieza ambiental y del equipamiento, en función de los protocolos internos de cada hospital, las precauciones de contacto con guantes y bata, el correcto procesamiento de los desechos médicos y las aguas fecales, y la disponibilidad de espacios para la admisión y/o aislamiento de pacientes. El protocolo de control de la infección de cada centro, debe ser proporcional al riesgo de transmisión de EPC. Los factores

de riesgo que podrían ser útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo de portar la EPC son: haber estado ingresado en un centro de atención médica en un área de alta incidencia en los últimos 12 meses, haber sido sometido a diálisis o haber recibido quimioterapia por enfermedad neoplásica en los últimos 12 meses, haber sido portador conocido o haber tenido infección por EPC en los últimos 12 meses y haber sido un contacto cercano de un portador conocido de EPC, intra o extra hospitalario. En caso de darse alguno de estos cuatro supuestos, se tomarán medidas adicionales de prevención^{23,36}. Existen zonas de alto riesgo de diseminación, como son las unidades de cuidados intensivos, las hematológicas y quemados, donde se considera que puede ser útil la detección semanal de EPC mediante hisopo rectal³⁵.

- Prevención de la transmisión en la comunidad: dado que fuera del ambiente hospitalario, la potencial transmisión de EPC es a través de la cadena alimentaria, es importante llevar un control veterinario estricto en los animales productores de alimentos. Una medida efectiva, es la restricción del uso de carbapenémicos en los animales de granja³⁶.
- Prevención de la propagación transfronteriza: son efectivas las encuestas rutinarias de vigilancia de las infecciones por EPC, el aislamiento preventivo de los pacientes y la detección de portadores asintomáticos transferidos desde centros de atención médica en países con alta prevalencia de EPC. Se recomienda realizar una prueba de detección de EPC en heces al momento del ingreso, para detectar posibles portadores desconocidos. Posteriormente, es necesaria una buena red de notificación de los casos a las autoridades de salud pública y el intercambio de información de unas instituciones a otras, para que los expertos en prevención puedan coordinar una respuesta local y regional, que incluye alertar a los centros de atención de salud agudos y a largo plazo cercanos^{23,35,36}.
- Reducción de los riesgos en los entornos de salud: es conveniente la educación y el entrenamiento de los trabajadores, tanto del personal sanitario como del personal de control de infecciones. Para ello, es necesario una financiación adecuada que permita cubrir a toda la plantilla de trabajadores requeridos y que garantice las infraestructuras necesarias. Actualmente, la prevalencia de EPC en

la mayoría de los hospitales europeos permanece baja, pero una vez la situación se vuelva endémica, los esfuerzos de control serán más costosos y seguramente menos eficaces^{23,36}.

Los pacientes portadores de EPC que permanecen asintomáticos, pueden actuar como reservorios silentes para la transmisión de bacterias a otros pacientes, lo que resulta finalmente en un aumento en la aparición de nuevos portadores y un mayor número de infecciones y brotes. Además, los portadores que no han sido detectados representan una verdadera amenaza para la transmisión de EPC, ya que no se ponen en marcha las medidas oportunas por los centros de prevención y control de la infección^{7,23}. Magiorakos y su grupo de colaboradores, organizados desde el ECDC²³, elaboraron una guía en la que se incluyen diferentes criterios para identificar a los pacientes en riesgo de ser colonizados o que, una vez colonizados, tienen una alta probabilidad de desarrollar una infección por EPC, así como las medidas que hay que llevar a cabo tras la sospecha o detección de un paciente en estado de portador²³. Esta guía aparece esquematizada en el diagrama de flujo de a **Figura 8**. Se establecen cuatro categorías de riesgo, expuestas anteriormente, que debemos evaluar en el momento de la admisión del paciente en el centro de salud, y que automáticamente etiquetan al paciente en un estado “de riesgo” de ser portador de una EPC:

1. Haber estado ingresado en un centro de atención médica en áreas de alta incidencia de infecciones o brotes por EPC en los últimos 12 meses.
2. Haber sido sometido a diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o haber recibido quimioterapia por enfermedad neoplásica en los últimos 12 meses, debido al posible manejo de material contaminado, catéteres intravenosos, uso de antimicrobianos o estado de inmunosupresión.
3. Haber sido portador conocido o haber tenido infección por EPC en los últimos 12 meses, ya que todavía se desconoce cuál es la duración del germen en nuestro organismo y se carece de pruebas microbiológicas estandarizadas para saberlo
4. Haber sido un contacto cercano de un portador conocido de EPC, intra o extra hospitalario, aunque no hay consenso que defina el tiempo necesario de

exposición para constituir un "contacto cercano", un estudio en Israel estableció como exposición de riesgo un mínimo de tres días dentro de un ambiente hospitalario²³.

Normalmente, la colonización de EPC ocurre en la flora del tracto gastrointestinal, por lo que la identificación del estado de portador se puede confirmar con un cultivo de hisopo rectal, pero también se deben tomar muestras de cualquier otro sitio que pueda estar potencialmente infectado o colonizado, como catéteres o drenajes^{7,23}. Para los pacientes que cumplen algún criterio de los definidos y se consideran posibles portadores de EPC y en los que el resultado microbiológico todavía no está disponible, Magiorakos *et al*²³, propusieron medidas de aislamiento adicionales a las básicas expuestas anteriormente, que incluyen el aislamiento preventivo del paciente en una habitación individual con baño privado. Si se diese el caso de no disponer de una habitación individual, se debe valorar la ubicación conjunta de pacientes el riesgo de colonización por los mismos microorganismos resistentes. Además, es recomendable iniciar precauciones de contacto para todas las personas que entren a la habitación o que trato cercano con el paciente²³.

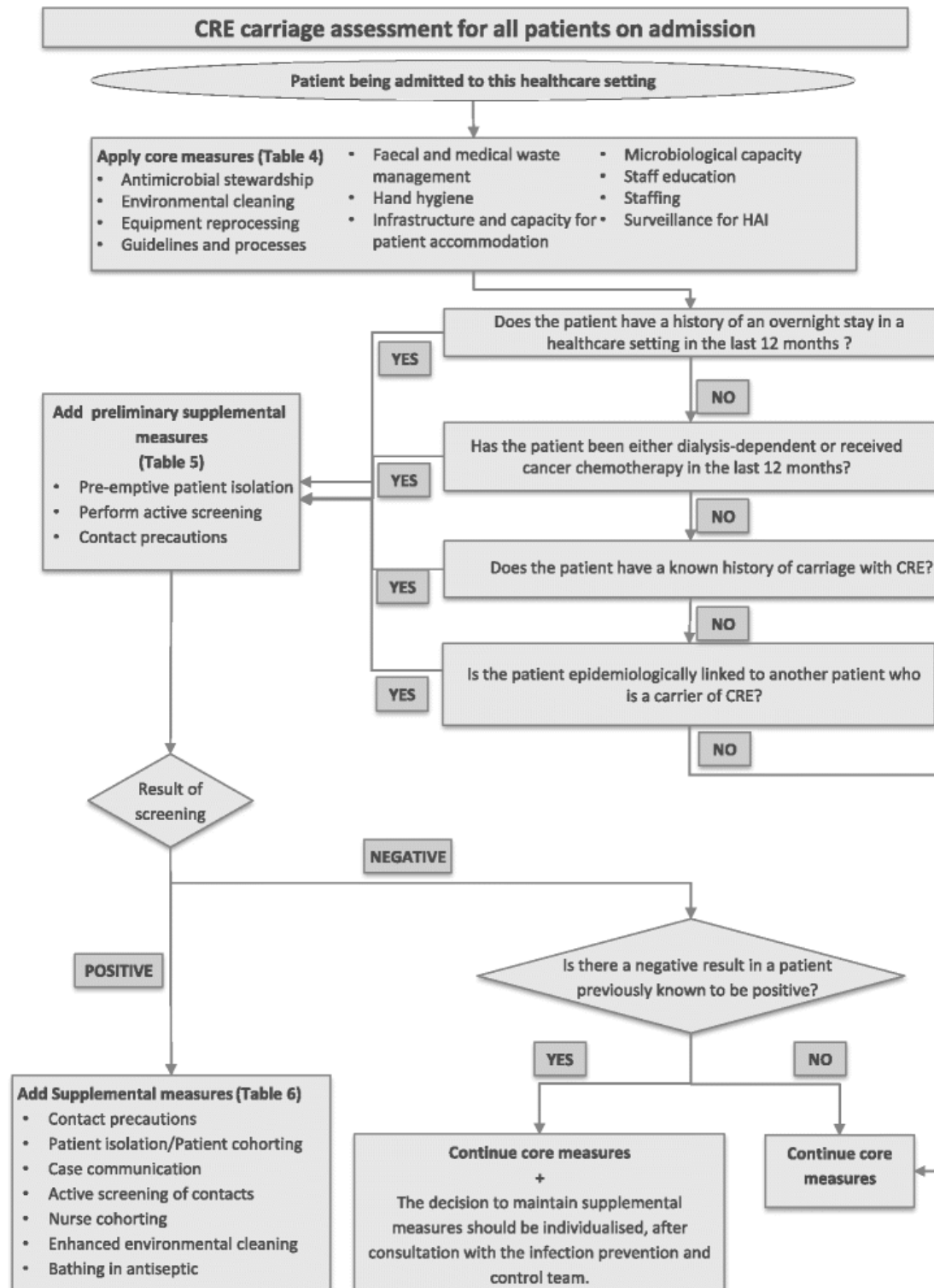
Posteriormente, dependiendo de los resultados del screening activo, se pondrán en marcha diferentes medidas²³. Ante un resultado positivo para EPC, se ha demostrado que el aislamiento de pacientes con colonización demostrada por EPC en el momento del ingreso, ya sea sintomático o no, conduce a una reducción significativa de la transmisión nosocomial de la infección⁷, por lo que habría que continuar con las medidas de aislamiento y las precauciones de contacto, a las que sumamos²³.

- Comunicación entre los centros de atención médica que vayan a tratar a estos pacientes. Debe estar correctamente registrado en la historia del paciente, incluso si es posible, activar las alertas informáticas oportunas. También se considera necesaria la comunicación de este resultado al paciente para que pueda advertir de ello a otros centros en los que pueda ser acogido^{23,36}.
- Personal de enfermería especializado, aunque esta medida es complicada en instituciones con déficit de personal o en aquellas situaciones en las que se reduzca el número de trabajadores (noches, fines de semana o festivos).
- Screening activo de los contactos cercanos.

- Limpieza ambiental mejorada en las áreas cercanas al paciente y tras el alta.
- Baño del paciente con productos antisépticos. Esta última medida sólo se lleva a cabo en casos de difícil control, ya que no hay una evidencia firme.

Si el resultado del screening es negativo, se puede considerar la interrupción de las medidas complementarias, con el mantenimiento de las medidas básicas. En caso de que el resultado del screening sea negativo, pero el paciente tenga antecedente de haber sido portador de EPC, la decisión debe consultarse con un equipo especializado de prevención y control de la infección que evalúe de forma individualizada los riesgos que presenta ese paciente²³.

Figura 8. Diagrama de flujo para el cribado de pacientes portadores de CPE²³.



5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La aparición de EPC es una preocupación que ha aflorado en las últimas dos décadas, desde la identificación de la primera carbapenemasa a finales de los años 80. Posteriormente, se han registrado aislamientos de EPC en diversas partes del mundo que siguen una tendencia creciente hasta el día de hoy. La problemática radica en que todavía no estamos preparados para afrontar una epidemia de tal calibre, pues si los tratamientos iniciales para combatir las infecciones por EPC incluían antibióticos betalactámicos en combinación con inhibidores de las betalactamasas, la situación en la que nos encontramos es que las EPC son cada vez menos susceptibles a estos tratamientos. Las infecciones en las que se ven implicadas, suelen ser procesos de considerable gravedad clínica, en pacientes con un estado de salud delicado y en los que el pronóstico tras la adquisición de una EPC asocia tasas de mortalidad elevadas. De los antibióticos de última línea reservados al grupo de pacientes en estado crítico, no todos han probado su actividad en humanos y hay pocos ensayos clínicos que corroboren su eficacia para este tipo de infecciones. En algunos hospitales alrededor del mundo, ya se ha informado casos de EPC resistentes a los antibióticos más novedosos, como las polimixinas o la tigeciclina. Hay autores que se han atrevido a denominar esta actualidad como el fin de la era antibiótica².

La efectividad en la propagación de las EPC, se debe a sus mecanismos moleculares de resistencia. Asocian la producción de encimas carbapenemasas, principalmente KPC, con la modificación en su estructura celular para impedir la actividad bactericida de los antibióticos betalactámicos. La transmisión de los mecanismos de resistencia de generación en generación de bacterias y a través de elementos móviles de transferencia horizontal, resulta en una propagación de la resistencia a gran escala muy difícil de frenar si no estamos preparados. A nivel hospitalario, se requieren medidas efectivas de actuación que frenen el contagio de unos pacientes a otros a través del personal sanitario, de fómites, etc, por lo que es prudente elaborar protocolos de aislamiento y actuación que eviten brotes de difícil control. Hay un grupo de pacientes que representan una importante amenaza, ya que resulta más difícil prever su estatus, son los portadores asintomáticos. Estos pacientes, están muy relacionados con estancias en centros de salud extranjeros en los que hay alta

prevalencia de EPC y plantean la necesidad de métodos de screening y medidas adicionales de prevención como barrera transfronteriza para las EPC.

La epidemiología mundial de las EPC varía mucho de unas regiones a otras, por tanto, el abordaje que lleven a cabo las instituciones sanitarias dentro de cada país no será el mismo en todos ellos. Las encuestas de notificación y vigilancia epidemiológica cobran un gran papel a la hora de elaborar los protocolos de actuación ante casos detectados de infección/colonización por EPC, ya que el conocimiento de la situación en nuestro medio resulta fundamental para una prevención adecuada. Se necesita con urgencia una respuesta coordinada y consensuada por parte de todos los profesionales de la salud y las autoridades sanitarias para mitigar la rápida diseminación de estas bacterias verdaderamente amenazantes.

De este modo, las principales conclusiones que se extraen del presente trabajo son:

1. La producción de enzimas carbapenemasas por parte de enterobacterias es un problema de trascendencia actual que implica a todas las autoridades sanitarias a nivel mundial.
2. El tratamiento de las infecciones por EPC, plantea un verdadero reto terapéutico, pues continúan apareciendo resistencias con gran capacidad de propagación entre cepa y cepa, y carecemos de nuevos antibióticos que hayan demostrado ser efectivos contra ellas.
3. Urge la implantación de medidas de prevención, así como la concienciación a todos los niveles del sistema sanitario para evitar lo que podría ser un desenlace catastrófico a nivel mundial.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Oteo J, *et al.* La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(10): 666-670
2. Pascual Á, Pintado V, Rodríguez-Baño J, Miró JM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: The end of the antibiotic era?. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(Supl 4): 1-3
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 2017; 215(Suppl 1): S28-S36
4. Van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017; 8(4): 460–469
5. Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana MA, Chaves F. Epidemiología molecular de las infecciones/colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018; 36 (8):100-103
6. López-Cerero L, Almirante. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(Supl 4):10-16
7. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 50(2): 127–134
8. Paño JR, Serrano S, Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(Supl 4): 41-48
9. Treccarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence* 2017; 8(4): 470-484
10. Pouch MS, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence.* 2017; 8(4): 391-402
11. Fariñas MC, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

- baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(6):402-409
12. Suárez C, Guidol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(2):116–129
 13. Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(Supl 2):25-31
 14. Martínez L, González JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 4):4-9
 15. Seral C, Pardos M, Castillo FJ. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 1):12-18
 16. Fresnadillo MJ, García MI, García E, García JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(Supl 2):53-64
 17. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1995; 39(6): p.1211-1233
 18. Xia J, Gao J, Tang W. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. *BioScience Trends*. 2016; 10(1):14-21
 19. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(1): 74–84
 20. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 4):17-23
 21. Grundmann H, *et al*. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(2): 153-163
 22. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(Supl 4): 49-55

23. Magiorakos AP, *et al.* Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6:113
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
25. Feil EJ. Enterobacteriaceae: joining the dots with pan-European epidemiology. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(2): 118-119
26. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Cobo J, Fortún J, Tato M, Martín-Dávila P, *et al.* Sequential appearance of carbapenem-producing enterobacteria VIM-1, KPC-3 y OXA-48 in a tertiary hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Especial Cong 1:29.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing (OXA-48) *Klebsiella pneumoniae* ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain – 10 July 2018, Stockholm, 2018.
28. Ni W, *et al.* Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(11):e3126
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance (EARS-Net). In: ECDC. Annual epidemiological report for 2014. Stockholm: ECDC; 2018.
30. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 (Suppl. 1): 12-15
31. Van Duin D, Bonomo R. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 15;63(2):234-41
32. Asensio A, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 4):61-66
33. Martínez JA. Aproximación terapéutica dirigida tras el conocimiento del aislado: enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa*

- multirresistente y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. *Rev Esp Quimioter.* 2016; 29(Suppl. 1): 31-34
34. Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Recomendaciones SEIMC: Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(7): 524–534
35. Tamnsa P, Rodríguez-Baño J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(7): 972-980
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
37. Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), editor. 2017 [Consultado 16 Ene 2019]. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/programas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf