



ARTÍCULO ORIGINAL

PREVALENCIA DE AISLAMIENTOS BACTERIANOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS OBTENIDOS A PARTIR DE UROCULTIVOS EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS. SAN LORENZO, PARAGUAY (2017-2018)

Hernan Antonio Cardozo-Torres, Ana María Auxiliadora Florentín, Gladys Raquel Velázquez-Aguayo, Juana Ortellado-Canese

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

RESUMEN

Introducción: La resistencia a antibióticos constituye un problema grave mundialmente. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de cepas productoras de carbapenemasas en urocultivos y sus mecanismos de resistencia.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con 10.959 urocultivos de junio de 2017 a junio de 2018 en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas. La identificación de especies bacterianas se realizó con el Vitek 2-C®. Para determinar sensibilidad in-vitro se consideraron concentraciones inhibitorias mínimas según guías del EUCAST y CLSI.

Resultados: Se obtuvieron 333 aislados de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp durante 13 meses, de los cuales 116 (34,83%) fueron resistentes a carbapenémicos; 16 cepas (29,09%) de *K. pneumoniae* tuvieron el mecanismo KPC, 24 (43,64%) MBL y 15 (27,27%) otros mecanismos. Para *P. aeruginosa* se hallaron 6 (13,33%) cepas tipo MBL y 39 (86,67%) con otros mecanismos. Se aisló 1 (6,25%) cepa de *Acinetobacter* spp tipo MBL y otras 15 (93,75%) con otros mecanismos. La edad promedio de pacientes infectados fue 49,45 (25 a 95 años), 66% (31/47) fueron varones y 34% (16/47) mujeres. La mayor cantidad de cepas resistentes fue de Urgencias-Adultos con un 24,14% (28/116). No se consideraron otras especies bacterianas.

Conclusión: Es fundamental la detección temprana de cepas resistentes y sus mecanismos de resistencia para orientar la terapéutica y el manejo de pacientes. Se requieren acciones coordinadas y estrategias adecuadas para evitar la propagación de estas infecciones que acechan el ambiente nosocomial.

Autor de correspondencia:

Hernan Antonio Cardozo-Torres
cardozo_hernan@hotmail.com

Recibido: 09/06/2019

Aceptado: 06/10/2019

Palabras clave:

Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas, farmacorresistencia microbiana, carbapenemasa, urocultivo

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance is currently a serious problem around the world. The aim of this study was to determine the prevalence of carbapenemase-producing bacteria in urine cultures and their resistance mechanisms.

Methods: A retrospective cross-sectional study was performed, which included 10,959 urine cultures from June 2017 to June 2018 at the Central Laboratory of the Hospital de Clínicas. The identification of bacterial species was performed with Vitek 2-C®. For the in vitro sensitivity study, the minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines.

Results: 333 isolates of *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp were obtained in a period of 13 months, of which 116 (34.83%) were resistant to carbapenems; 16 isolates (29.09%) of *K. pneumoniae* had the KPC mechanism, 24 (43.64%) MBL and 15 (27.27%) other mechanisms. 6 (13.33%) *P. aeruginosa* were MBL type, and 39 (86.67%) were found with other mechanisms. For *Acinetobacter* spp., 1 (6.25%) was MBL type and 15 (93.75%) had other resistant mechanisms. The average age of patients with KPC and MBL strains was $49,45 \pm 26,5$ years, 66% (31/47) were male, and 34% (16/47) female. The greatest number of resistant strains were from the adult emergency room with 24,14% (28/116). Other bacterial species were not considered.

Conclusion: Early detection of resistant strains and their resistance mechanisms is essential to target a better therapy and patient management. A greater commitment and a better strategy are required to prevent the spread of these infections that threaten the hospital environment.

Keywords:

Klebsiella, *Acinetobacter*,
Pseudomonas, Drug
Resistance, Microbial,
Carbapenemase, Urine
culture

INTRODUCCIÓN

Las bacterias multiresistentes constituyen en la actualidad un problema grave en el mundo, tanto por las escasas alternativas terapéuticas como por su diseminación entre pacientes en las instituciones de salud y en la comunidad (1).

Se denomina enterobacterias productoras de carbapenemasas a cualquier enterobacteria en la que se haya demostrado mediante un ensayo microbiológico o espectrofotométrico la producción de una carbapenemasas (2). Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos de amplio

espectro con actividad bactericida frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, tanto aeróbicas como anaeróbicas. Se incluyen como enterobacterias resistentes a los carbapenémicos a cualquier enterobacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp., etc.) en las que los valores de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de al menos un carbapenémico (imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem) son iguales o superiores al punto de corte de resistencia establecido por EUCAST o por las

normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (3).

Las bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) están implicadas comúnmente en infecciones en pacientes graves, hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, con antecedentes de uso de antimicrobianos (2), y están asociadas con elevadas tasas de mortalidad (40-50%). Existe consenso que para mantener baja la prevalencia de BPC es clave prevenir la diseminación en el hospital (4). Por esta razón, la detección y confirmación rápida de pacientes portadores permite implementar protocolos de aislamiento precoz (1).

El aumento de las resistencias de las enterobacterias ha sido progresivo desde la aparición de las primeras betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y ha llegado a afectar a los carbapenémicos con la aparición de carbapenemasas. El aumento de las BLEE conduce al aumento del consumo de carbapenémicos y por tanto a la aparición de carbapenemasas, capaces de hidrolizar los carbapenémicos, haciendo a este grupo de antibióticos ineficaces para el tratamiento de las infecciones (5).

Con relación a los bacilos Gram negativos no fermentadores *Acinetobacter spp* y *Pseudomonas aeruginosa* presentan un marcado aumento de resistencia. La multirresistencia es característica de *A. baumannii*. En este microorganismo son las carbapenemasas de clase D, fundamentalmente OXA-23, las responsables de la resistencia a carbapenémicos en las cepas endémicas (6).

En noviembre de 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitieron una alerta epidemiológica comunicando el primer hallazgo de carbapenemasa tipo NDM (Nueva Delhi Metalobeta-lactamasas) en Latinoamérica, detectado en Guatemala

en aislamientos de *K. pneumoniae* no relacionados con los casos de Europa (7).

En diciembre de 2012, la OMS y la OPS emitieron una segunda alerta donde se informó la diseminación de este mecanismo de resistencia en Sudamérica; en Uruguay (junio de 2012) se detectaron tres pacientes colonizados por *Providencia rettgeri* portadora de carbapenemasa tipo NDM y en Paraguay (noviembre de 2012) se notificó el hallazgo de carbapenemasa tipo NDM en aislamientos de *A. baumannii* en pacientes hospitalizados (8).

En diciembre de 2012 se emite una segunda alerta epidemiológica por la transmisión de microorganismos MDR tipo NDM en servicios de salud. (9)

Un estudio llevado a cabo en Paraguay, demostró que cepas multirresistentes de enterobacterias productoras de carbapenemasas están presentes en varios hospitales de Asunción y del Departamento Central, tanto en instituciones públicas como privadas (10).

Pseudomonas aeruginosa es uno de los patógenos oportunistas más importantes, causantes de infecciones, con altos índices de morbilidad y mortalidad. Es considerado un patógeno primariamente nosocomial, siendo común su aislamiento en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos, en quienes además presenta una marcada multirresistencia (11).

En los últimos años, se ha constatado un aumento significativo de las resistencias antimicrobianas de *P. aeruginosa*, siendo especialmente importante la aparición de cepas resistentes a los carbapenémicos cuya prevalencia se sitúa entre el 15,2% y el 23% de aislamientos en hemocultivos. La resistencia a estos antibióticos se produce fundamentalmente por la pérdida de la po-

rina OprD. Otros mecanismos de resistencia incluyen las bombas de expulsión activa, como la MexAB-OprM, y la producción de otras betalactamasas adquiridas de clase A, B (metalobetalactamasa) o D2 (12).

Los carbapenémicos han sido inicialmente considerados como antibióticos de reserva para ser empleados solo frente a casos puntuales. Sin embargo, dado el aumento general de la resistencia a los antibióticos, se los utiliza con mayor frecuencia y hoy en día son considerados el último recurso para tratar infecciones producidas por bacterias con β -lactamasas de espectro extendido u organismos de la familia Enterobacteriaceae productoras de AmpC mediada por plásmidos. Estos patógenos son frecuentemente resistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos (3).

Desafortunadamente, en las últimas décadas, los médicos han sido testigos de un gran aumento de las tasas de resistencia a los carbapenémicos, comprometiendo seriamente el arsenal terapéutico (1).

Es necesario establecer una lucha contra las resistencias y fortalecer los laboratorios de microbiología en el sistema sanitario y la actividad tanto de microbiólogos como de infectólogos en equipos multidisciplinares con el objetivo de detectar los problemas, establecer programas de vigilancia, estudiar las bases de las resistencias y mejorar el tratamiento de los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes (13).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, hemos llevado a cabo un estudio para conocer la prevalencia de fenotipos bacterianos resistentes a los antibióticos carbapenémicos en urocultivos del Hospital de Clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el cual se utilizaron datos provenientes de los registros de urocultivos tomados de pacientes internados adultos y pediátricos, de ambos sexos, que fueron remitidos al Laboratorio de Microbiología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, entre junio de 2017 y junio de 2018.

Se registraron todos los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. considerados sospechosos o no de producir carbapenemasas según los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos utilizando el método automatizado Vitek® 2 Compact (Biomerieux, Francia). Para el estudio de la sensibilidad in vitro se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) teniendo en cuenta los valores límites de detección definidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) o el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (14, 15).

Se definieron como sospechosas de producir carbapenemasas según criterios microbiológicos a aquellas cepas de *Klebsiella pneumoniae* con resultados de CIM $>1\mu\text{g}/\text{MI}$ para ertapenem, imipenem y meropenem. Asimismo, se definieron como sospechosas a aquellas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con resultados de CIM $>2\mu\text{g}/\text{MI}$ para imipenem, CIM $>1\mu\text{g}/\text{MI}$ para meropenem y *Acinetobacter baumannii* con resultados de CIM $>4\mu\text{g}/\text{MI}$.

Para la detección de las carbapenemasas de clase A (KPC) se llevó a cabo el test de ácido borónico (APB); al realizar el antibiograma, se coloca el disco de APB entre los discos de imipenem 10 μg y meropenem 10 μg a una distancia de 15 mm. Se estanda-

Tabla 1. Frecuencia de aislamientos resistentes a carbapenémicos obtenidos a partir de urocultivos del Hospital de Clínicas durante 13 meses (2017-2018) (n=333).

Bacteria	Total de aislados	Aislados resistentes	Resistencia por especie aislada (%)	Resistencia del total de aislados (%)	Resistencia del total de resistentes (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	237	55	23,2	16,5	47,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72	45	62,5	13,5	38,8
<i>Acinetobacter spp</i>	24	16	66,7	4,8	13,8
Total	333	116	-	-	-

riza la cepa en estudio a 0,5 Mac Farland y se siembra en placa de agar Mueller Hinton (16). Considerándose como un resultado positivo para KPC cuando se observa sinergia o ensanchamiento del halo de inhibición entre los discos de los carbapenémicos y el disco del medio.

Para la detección de las carbapenemasas de clase B (metalobetalactamasa, MBL) se realizó la prueba de EDTA: Al realizar el antibiograma, se coloca el disco de EDTA entre los discos de imipenem 10 µg y meropenem 10 µg a una distancia de 15 mm. Se estandariza la cepa en estudio a 0,5 Mac Farland y se siembra en placa de agar Mueller Hinton (16). El test es positivo cuando se observa sinergia o ensanchamiento del halo de inhibición entre los discos de los carbapenémicos y el disco del medio

RESULTADOS

En el período de tiempo analizado (13 meses) se aislaron de urocultivos un total de 333 bacilos Gram negativos distribuidos de la siguiente manera: 237 *Klebsiella pneumoniae*, 72 *Pseudomonas aeruginosa* y 24 *Acinetobacter spp*. La resistencia a carbapenémicos se detalla en la tabla 1, totalizando 217 cepas sensibles (65,17%) y 116 (34,86%) cepas resistentes.

Del total de 116 cepas resistentes a carbapenémicos, 16 (13,79%) desarrollaron carbapenemasas del tipo KPC, 31 (26,72%) fueron tipo MBL, mientras que los 69 (59,5%) restantes presentaron otro tipo de mecanismo de resistencia. Específicamente, 16 cepas (29,09%) de *K. pneumoniae* tuvieron el mecanismo KPC, 24 (43,64%) MBL y 15

Tabla 2. Tipo de resistencia a carbapenémicos de bacterias aisladas a partir de urocultivos durante 13 meses. Hospital de Clínicas (2017 - 2018). (n=333).

Bacteria	Mecanismo de resistencia						Total	
	KPC		MBL		Otros			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	29,09	24	43,64	15	27,27	55	47,41
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	6	13,33	39	86,67	45	38,79
<i>Acinetobacter spp</i>	-	-	1	6,25%	15	93,75	16	13,79

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa. MBL: metalo β-lactamasa.

Tabla 2. Aislamientos de cepas multiresistentes de KPN, PAE y ACN aisladas a partir de urocultivos de pacientes según sala. Hospital de Clínicas (2017 - 2018). (n=333).

	<i>kpn</i>		<i>pae</i>		<i>acn</i>		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urgencias - Adultos	16	29	10	22,22	2	12,50	28	24,14
I CCM	9	16	5	11,11	1	6,25	15	12,93
III CCM	4	7	5	11,11	2	12,50	11	9,48
Urgencias - Shock	3	5	8	17,78	0	0,00	11	9,48
UCI	3	5	4	8,89	2	12,50	9	7,76
Urgencias - Niños	6	11	1	2,22	0	0,00	7	6,03
Urología	3	5	3	6,67	1	6,25	7	6,03
II CCM	3	5	2	4,44	1	6,25	6	5,17
Cirugía - Sala X	2	4	3	6,67	1	6,25	6	5,17
Trasplantes	3	5	0	0,00	1	6,25%	4	3,45
Nefrología	1	2	2	4,44	0	0,00	3	2,59
Cirugía - Sala IV	0	0	0	0,00	3	18,75	3	2,59
Infectología	2	4	0	0,00	0	0,00	2	1,72
Ginecología	0	0	1	2,22	0	0,00	1	0,86
Traumatología	0	0	1	2,22	0	0,00	1	0,86
Escolares - Internados	0	0	0	0,00	1	6,25	1	0,86
Pre-parto	0	0	0	0,00%	1	6,25	1	0,86

(27,27%) otros mecanismos. Para *P. aeruginosa* se hallaron 6 (13,33%) cepas tipo MBL y 39 (86,67%) con otros mecanismos. Se aisló 1 (6,25%) cepa de *Acinetobacter* spp. tipo MBL y otras 15 (93,75%) con otros mecanismos (tabla 2).

El análisis de la prevalencia de bacterias resistentes de las especies consideradas según salas y servicios mostró una marcada diferencia entre aquellos servicios de atención pediátrica con cifras menores al 8% y los de adultos, en donde se encontraron cifras del 1% al 24%. En ambos casos, los servicios de urgencias fueron los que presentaron valores más elevados, siendo un 7% en urgencias pediátricas y 24% en urgencias de adul-

tos. En la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, la prevalencia de resistencia de las especies estudiadas fue del 7,76% (figura 1 y tabla 3).

En cuanto a las características sociodemográficas, las cepas identificadas con mecanismo tipo KPC y MBL fueron aisladas en 47 pacientes, de los cuales el 66% fueron del sexo masculino y 16% del sexo femenino. La media de edad fue de $49,45 \pm 26,5$ años (figura 2).

DISCUSIÓN

Las enzimas carbapenemasas de tipo KPC, las cuales tienen gran capacidad de

Figura 1. Aislamientos de cepas multiresistentes de KPN, PAE y ACN aisladas a partir de urocultivos de pacientes según sala. Hospital de Clínicas (2017 - 2018). (n=333).

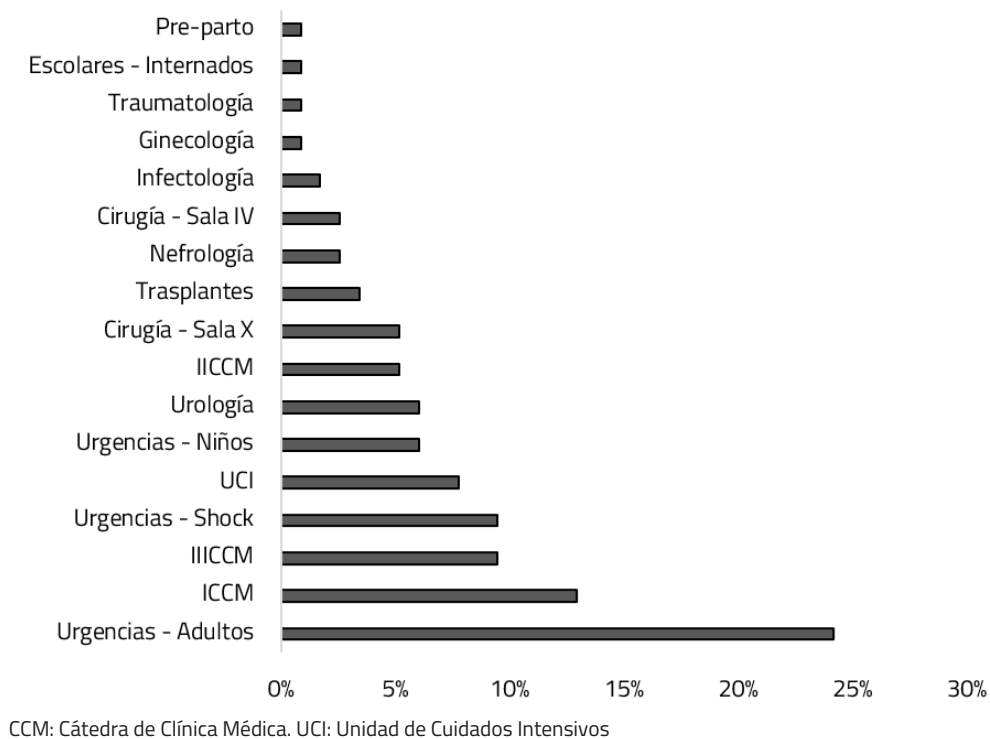
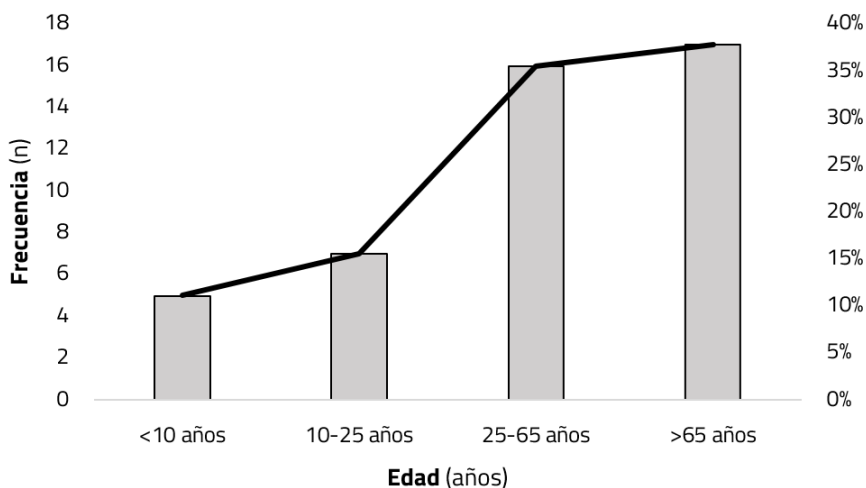


Figura 2 Distribución por edades de pacientes con infección por bacterias productoras de carbapenemasas aisladas a partir de urocultivos. Hospital de Clínicas (2017 - 2018). (n=333).



diseminación, son causantes de epidemias y se asocian a una mayor mortalidad y estancia hospitalaria. Este estudio reveló una frecuencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* tipo KPC del 0,14% (16 de 10959 urocultivos) en un periodo de 13 meses, ligeramente menor a lo encontrado

por Molin-Queste et al. en el periodo 2014-2015 durante 10 meses en el mismo hospital (0,17%) (17).

En nuestro país, cepas multirresistentes de enterobacterias productoras de KPC están presentes en varios hospitales de

Asunción y Departamento Central, tanto en instituciones públicas como privadas (9). El Laboratorio Central de Salud Pública, de septiembre 2009 a agosto de 2011, recibió varias cepas sospechosas de ser productoras de KPC de diferentes laboratorios de hospitales de Asunción y Dpto. Central. Fueron confirmadas 76 cepas con portación de genes que confieren resistencia a los carbapenémicos mediante la enzima KPC: 66 de estas cepas correspondieron a *K. pneumoniae* (87%), 8 a *E. cloacae* (11%), 1 a *K. oxytoca* (1%) y 1 a *S. marcescens* (1%). (9) En el Hospital Nacional de Itauguá, entre el 10 al 24 de junio del 2014, se confirmó el primer 14 caso de KPC en un paciente de 58 años de edad internado en la Unidad de cuidados intensivos (10).

Numerosos estudios destacan que los lugares de aislamiento más habituales corresponden en su mayoría a las Unidades de Cuidados Intensivos (13,18). En el presente trabajo, la sala con mayor cantidad de fenotipos bacterianos resistentes fue Urgencias de Adultos con un 24,14% (28/116). Cabe acotar que, dentro del servicio de Urgencias del Hospital de Clínicas, coexiste una sala utilizada como terapia para pacientes graves, en la cual la estadía de los pacientes es prolongada, con diversos factores de riesgo como utilización de antibióticos de amplio espectro, asistencia respiratoria mecánica, factores que inciden en la adquisición de este tipo de gérmenes. En este contexto se justifica el alto porcentaje de aislamientos en el servicio mencionado.

Vega y colaboradores indican que se debe realizar una búsqueda activa en pacientes que ingresan a Urgencias con riesgo de portar gérmenes productores de carbapenemasas (internación previa en otros hospitales públicos y privados; uso de antibióticos de amplio espectro con una duración mayor a 14 días en forma ambulatoria o con internación) (19).

Agradecimientos:

A los participantes del estudio, por contribuir en el desarrollo de la ciencia.

Financiamiento:

Autofinanciado

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz C, Zumarán C, González T, Wozniak A, Castillo C, García P. Evaluación de test rápidos y diseño de una estrategia para la detección y caracterización de carbapenemasas en cepas de bacilos gram-negativos. *Rev Chilena Infectol.* 2017;34:326-32.
2. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* 2014;44(2):51-6.
3. Ocampos Ugarte JG, Takahasi Alvarez VE. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá. *Rev Virtual Soc Parag Med Int.* 2015;2:33-42.
4. Hanemaaijer NM, Nijhuis RHT, Slotboom BJ, Mascini EM, van Zwet AA. New screening method to detect carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients within 24 hours. *J Hosp Infect.* 2014;87(1):47-9.
5. Viqueira AQ, Milán BH, Francés MVS. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico/Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in a pediatric hospital. *Acta Pediatr Esp.* 2016;74(8):183.
6. Rodríguez CH, Nastro M, Dabos L, Vay C, Famiglietti A. Frecuencia de aislamiento y resistencia a los antimicrobianos de *Acinetobacter* spp. recuperadas de pacientes atendidos en un hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46(4):320-4.
7. Pan American Health Organization/World Health Organization. First finding of carbapenemasas of type New Delhi Metallo-lactamase (NDM) in Latin America. 22 noviembre 2011. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2011.
8. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert: Nosocomial transmission of NDM-type multiresistant bacteria. 19 diciembre 2012, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2012.
9. Pasteran F, Mora MM, Albornoz E, Faccone D, Franco R, Ortellado J, et al. Emergence of genetically unrelated NDM-1-producing *Acinetobacter*

pittii strains in Paraguay. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2575-8.

10. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M. Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. *Rev salud pública parag.* 2013;3(1):30-5.

11. Molin Queste COM. Phenotypic detection of Carbapenemases in *P. aeruginosa* in patients attending the Hospital de Clínicas in San Lorenzo, from February to July 2013. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2016;14(1):25-31.

12. Arca-Blanco A, de la Fuente-Aguado J. Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(3):195-200.

13. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(1):21-5.

14. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing antibiotics [internet]. Eucast.org. 2018 [citado el 20 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints

15. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines [internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. 2018 [citado el 20 de octubre de 2018]. Disponible en <http://clsi.org>

16. Miranda SP. Documentos Técnicos para el laboratorio clínico: Recomendaciones para detección de carbapenemasas en enterobacterias y pseudomonas aeruginos. En: Referencia DLBNyd, editor. Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2018.

17. Molin Queste COM, Laconich Romero MM, Zubeldía Céspedes AE, Agüero Fernandez MF, Pérez Martínez H, Quiñonez A et al. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae*-KPC en Urocultivos de pacientes del Hospital de Clínicas, Julio 2014 – Abril 2015. En: 10.º Congreso Paraguayo de Infectología [internet]. Asunción: Sociedad Paraguaya de Infectología; 2015 [citado el 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.spi.org.py/wp-content/uploads/2015/11/108.-Prevalencia-de-Klebsiella-pneumoniae-KPC-en-Urocultivos-de-Pacientes-del-Hospital-de-Cl%C3%ADnicas-Julio-201.pdf>

18. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. *Biomedica.* 2014;34(1):81-90.

19. Vega Bogado ME, Bernal C, Rodríguez M, Takahasi V. Normas 2017 de contención de infeccio-

nes por gérmenes productores de carbapenemasas del Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay. *Rev Na-c(Itauguá).* 2017;9(1):92-114

ción y Departamento Central. *Rev salud pública parag.* 2013;3(1):30-5.

11. Molin Queste COM. Phenotypic detection of Carbapenemases in *P. aeruginosa* in patients attending the Hospital de Clínicas in San Lorenzo, from February to July 2013. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2016;14(1):25-31.

12. Arca-Blanco A, de la Fuente-Aguado J. Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(3):195-200.

13. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(1):21-5.

14. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing antibiotics [internet]. Eucast.org. 2018 [citado el 20 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints

15. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines [internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. 2018 [citado el 20 de octubre de 2018]. Disponible en <http://clsi.org>

16. Miranda SP. Documentos Técnicos para el laboratorio clínico: Recomendaciones para detección de carbapenemasas en enterobacterias y pseudomonas aeruginos. En: Referencia DLBNyd, editor. Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2018.

17. Molin Queste COM, Laconich Romero MM, Zubeldía Céspedes AE, Agüero Fernandez MF, Pérez Martínez H, Quiñonez A et al. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae*-KPC en Urocultivos de pacientes del Hospital de Clínicas, Julio 2014 – Abril 2015. En: 10.º Congreso Paraguayo de Infectología [internet]. Asunción: Sociedad Paraguaya de Infectología; 2015 [citado el 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.spi.org.py/wp-content/uploads/2015/11/108.-Prevalencia-de-Klebsiella-pneumoniae-KPC-en-Urocultivos-de-Pacientes-del-Hospital-de-Cl%C3%ADnicas-Julio-201.pdf>

18. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. *Biomedica.* 2014;34(1):81-90.

19. Vega Bogado ME, Bernal C, Rodríguez M, Takahasi V. Normas 2017 de contención de infecciones por gérmenes productores de carbapenemasas del Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay. *Rev Na-c(Itauguá).* 2017;9(1):92-114.

