



## **Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina**

**Año 2021  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revisión sistemática al respecto de la infección por *Klebsiella Pneumoniae* productora de Carbapenemasa en pacientes internados en terapia intensiva.**

**Systematic review regarding Carbapenemase producing *Klebsiella Pneumoniae* infection in intensive care inpatients.**

### **Alumno:**

***Aline Molina Vieira Lins***

*aline.molinavieiralins@alumnos.uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

### **Tutor:**

***Marcelo Adrian Estrin***

*marceloadrian.estrin@uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

# Revisión sistemática al respecto de la infección por *Klebsiella Pneumoniae* productora de Carbapenemasa en pacientes internados en terapia intensiva.

## Systematic review regarding Carbapenemase producing *Klebsiella Pneumoniae* infection in intensive care inpatients.

**Autores:** Molina Vieira Lins, Aline; Estrin, Adrian Marcelo

### Resumen

**Introducción:** La resistencia bacteriana a antibióticos es un gran problema de salud pública mundial que viene en aumento. La *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) es uno de los principales patógenos relacionados con infecciones hospitalarias, principalmente en el ámbito de unidades de terapia intensiva. **Objetivos:** Describir factores de riesgo, fuentes de infección y mortalidad asociada a la infección por KPC en unidades de cuidados intensivos. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura de trabajos científicos en la cual fueron seleccionados estudios relevantes publicados desde marzo de 2015. **Resultados:** Se analizaron 1493 pacientes internados en unidades de terapia intensiva incluidos en 19 artículos que finalmente fueron seleccionados. De su análisis se desprende que los principales factores de riesgo fueron: enfermedad Renal (15,13%), enfermedad Pulmonar (18,48%), enfermedad hepática (8,23%), patología oncológica (15,33%), uso previo de antibióticos (48,55%). Las vías más importantes en cuanto al ingreso del germen al organismo son: Catéter venoso central (40,85%), Ventilación Mecánica (38,17%), Sonda Vesical (38,31%), Sonda Nasogástrica (13,73%) y Mortalidad (16,07%). **Conclusión:** Este problema requiere un esfuerzo multidisciplinar que implica varios sectores de profesionales de la salud en decisiones para una actuación eficaz en el enfoque terapéutico y clínico en pacientes con infecciones por KPC.

**Palabras Clave:** Resistencia bacteriana; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemasa; KPC; terapia intensiva

### Abstract

**Background:** Bacterial resistance to antibiotics is a major and growing global health problem. The bacterium *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase (KPC) is one of the main pathogens attributed to hospital infections, mainly in intensive care units. **Objectives:** To describe risk factors, sources of infection, and mortality associated with infection by KPC in ICUs. **Material and methods:** A systematic review of the literature of scientific works was carried out in which relevant studies published since March 2015 were selected. **Results:** 1493 patients admitted to intensive care units were analyzed within 19 selected articles. Where the main risk factors were: kidney disease (15,13%), lung disease (18,48%), liver disease (8,23%) oncological pathology (15,33%), previous use of antibiotics (48,55%). The routes of greatest admission are: Central venous catheter (40,85%), Mechanical Ventilation (38,17%), Bladder Tube (38,31%), Nasogastric Tube (13,73%) and Mortality (16%). **Conclusion:** This problem requires a multidisciplinary effort involving several sectors of health professionals in decisions for effective action in the therapeutic and clinical approach in patients with KPC infections.

**Keywords:** Bacterial resistance; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemase; KPC; intensive care

## **INTRODUCCION**

Los antibióticos forman una clase de medicamentos fundamentales pero los microorganismos que ellos combaten son muy versátiles con alto poder mutable de sus estructuras y con eso generan capacidades de evolucionar y desarrollar mecanismos de resistencia a esos fármacos. Inclusive pueden transmitir entre si los genes responsables para la resistencia. [1,4,15,16]

En el año de 1996, en Carolina del Norte (EEUU), fue realizado el primer aislamiento de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, también conocida por su abreviatura KPC. A partir de este primer aislamiento, se reconocen brotes en diversas regiones del mundo. [18]

El tratamiento de la resistencia bacteriana es costoso para el sistema de salud. Para tener una idea en los EE.UU. entre internaciones y tratamientos de infecciones bacterianas resistentes poseen un costo de 20 billones de dólares al año. [8,15,18]

En Argentina el primer caso reportado de infección por KPC fue en el año de 2006. Y desde del año de 2010 los casos vienen aumentando en el país. En un estudio realizado en el Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich en 2010, fue reportado 27 casos de infecciones en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. [10]

Donde los sitios de infecciones fueran divididos en tracto urinario (63%), tracto respiratorio (25%), abdomen (15%), hematogena (7%) y hueso (4%). Además de ser encontrado una resistencia a los fármacos tigeciclina y colistina. [6,10,26]

En Brasil se estima que 23 mil personas mueran al año víctimas de bacterias multirresistentes. En el mundo se estima que son unas 700 mil personas. Y la progresión mundial es que en el camino que se observa, con prescripciones sin criterio y tratamientos incompletos, hasta 2050 ese número llegue a 10 millones. [5,10] La Organización Mundial de Salud (OMS) declaró que la resistencia a los antibióticos es como uno de los tres mayores problemas del mundo. [29]

Desde la aparición del primer caso de infección por este germen, el número de casos fue incrementándose anualmente de manera alarmante, en pacientes gravemente enfermos que habían recibido antibióticos previos. Esto resalta

que una enfermedad subyacente grave asociada a la presión de selección antibiótica podrían ser factores de riesgo para infección con *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC). Esto demuestra que la KPC se transformó en un patógeno en áreas críticas, probablemente debido a las características de los pacientes y del ambiente donde existe una gran utilización de antimicrobianos de amplio espectro creando la presión de selección necesaria para que ocurran estas infecciones. [6,28]

Es un serio problema contemporáneo en las unidades de terapia intensiva. Habida cuenta de que se observa un incremento a nivel mundial a respecto de la resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario y que existe una gran cantidad de estudios con números relevantes al respecto de dicha bacteria juntamente con su resistencia. Trataremos de entender por qué en los pacientes internados en unidades de terapia intensiva existe la presencia de resistencia bacteriana, visto que están siendo tratados con terapia antibiótica, pero como consecuencia de ello padecen infecciones por el microorganismo KPC. [12,14]

El presente estudio tiene como objetivo, describir los factores de riesgo, fuentes de infección y mortalidad en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos que presentan infección por KPC, utilizando como medio una revisión sistemática de la literatura.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Estrategias de búsqueda**

Este estudio se trata de una revisión sistemática de la literatura de carácter cualitativo a respecto de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en pacientes internados en unidades de terapia intensiva. En lo cual fue basado en un proceso de una revisión exhaustiva e imparcial. Con un Plan de análisis de datos de 2015 hasta 2020.

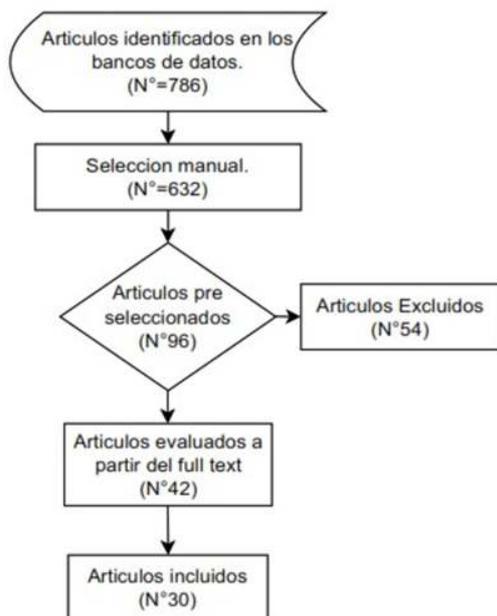
Se han utilizado principalmente la base de datos PubMed, y secundariamente las bases Web of Science y Google Scholar.

A partir de la búsqueda bibliográfica, un total de 786 artículos o estudios fueron identificados en la base de datos PubMed. Siendo 713 utilizando las palabras claves: "Bacterial Resistance (*Klebsiella*

*pneumoniae* AND Carbapenemase), y 73 con el predictor "Bacterial Resistance (KPC AND Intensive Care). Después de analizar fueron excluidos textos donde no se abordaba la bacteria, *Klebsiella pneumoniae*, ni el campo, o sea las unidades de terapia intensiva, de análisis para esa revisión sistemática. Dentro de los 30 textos seleccionados para este estudio, 19 fueron utilizados para obtener los resultados donde se observa una prevalencia de estudios en el Oriente de relatos a tendencias resistentes de *Klebsiella pneumoniae*. [5,6,12,17,20,23,25,28] (tabla en anexo)

### Criterios de Inclusión y exclusión

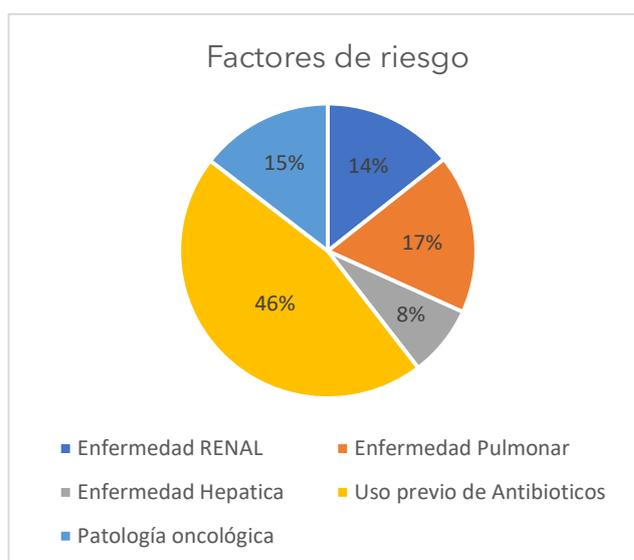
Fueron incluidos los trabajos originales publicados en las bases de datos, entre los últimos 5 años en inglés, español y portugués. Teniendo en cuenta el conocimiento a respecto de la bacteria *Klebsiella Pneumoniae* como sus características, epidemiología y factores predisponentes que generan infección. Además de conocer las medidas preventivas y tratamientos más pertinentes en caso de una infección a fin de obtener éxito en su terapéutica. Y excluidos aquellos estudios en los cuales la resistencia bacteriana se refería a otra bacteria. También fueron excluidos trabajos cuya población infectada no eran pacientes internados en terapia intensiva.



## RESULTADOS

Para obtener resultados en la presente revisión sistemática de la literatura Identificamos y rastreamos 783 artículos. Después de una selección manual restaron 96 que fueron evaluados en texto por completo. Entre esos artículos treinta y siete no correspondían al tema estudiado, diez eran a respecto de otros grupos de bacterias, siete se encontraron incompletos, siete con grupo de estudio incompatible, dos duplicados, cuatro con idioma o contexto contradictorios y dos artículos de actualidad relatando la coinfección con Covid-19. De los cuales fueron seleccionados 30 artículos para evaluar el contexto de esta revisión y casos de infección por KPC en cuidados intensivos. En los cuales diecinueve fueron utilizados para obtener los resultados y once para contextualizar a respecto del tema propuesto. [tabla 2]

En un total de 1493 pacientes que fueron hospitalizados en unidades de terapia intensiva, y tuvieron infecciones relacionadas a resistencia antimicrobiana producida por KPC en los artículos finalmente seleccionados para esta revisión. [tabla 1] se observaron los siguientes factores de riesgo prevalentes: enfermedad Renal (15,13%), enfermedad Pulmonar (18,48%), enfermedad Hepática (8,23%), patología oncológica (15,33%), uso previo de antibióticos (48,55%). Las vías de mayor ingreso microbiano a través de procedimientos invasivos son: Catéter venoso central (40,85%), Ventilación Mecánica (38,17%), Sonda Vesical (38,31%), Sonda Nasogástrica (13,73%)



Además de eso se suma un porcentaje de 62% a los resultados el tiempo de internación en unidad de terapia intensiva que es un factor determinante para la colonización por cepas multirresistentes en prevalencia a aquellos que con más de tres semanas de internación en la unidad. Es de destacar que ciertos pacientes internados no son colonizados mismo teniendo semanas en la unidad y con terapia antimicrobiana. Relata que factores específicos de la flora del hospedero que actúa como factor protector contra esas cepas exógenas. [14]

Fue analizado que dentro de los fármacos carbapenémicos utilizados en ese tipo de infección por un microorganismo multirresistente lo Imipenem registra una menor resistencia comparado al Ertapenem.

Tabla 1: Características de resistencia bacteriana de la KPC en Unidades de terapia intensiva (n=1493)

PARÁMETROS	NUMERO TOTAL	%
<b>FACTOR DE RIESGO</b>		
Enfermedad Renal	226	15,13%
Enfermedad Pulmonar	276	18,48%
Enfermedad Hepática	123	8,23%
Uso previo de Antibióticos (últimos 30 días)	725	48,55%
Patología oncológica	229	15,33%
<b>FUENTE DE INFECCIÓN</b>		
Cateter Venoso Central	610	40,85%
Ventilación Mecánica	570	38,17%
Sonda Vesical	572	38,31%
Sonda Nasogastrica	205	13,73%
Mortalidad	240	16,07%

Fuente: Bibliografía descrita

Tabla 2: Características de los estudios elegidos con *K. pneumoniae* resistente a carbapenem (CRKP)

PIMD	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	REGIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA (CRKP)	MORTALIDAD
30863122 [17]	Chunrui Wang	Estudio de caso control	China (2013-2017)	69	N/D
31074254 [20]	Jin Suk Kang	Estudio de caso control	Corea (2016-2017)	21	7/21
31656484 [1]	Aziza Messaoudi	Estudio retrospectivo	Tunisia (2012-2014)	163	N/D
25074627 [23]	Yea-Yuan Chang	Estudio de caso control	Taiwán (2015)	46	23/46
29271381 [25]	Zhe Wang	Estudio retrospectivo	China (2018)	48	23/48
30810470 [22]	Hongying Pan	Estudio de caso control	China (2019)	66	27/66
30850010 [7]	Catia Cillóniz	Estudio observacional retrospectivo	España (2019)	59	N/D
30614487 [3]	Bulent Durdu	Estudio retrospectivo	Turquia (2019)	84	N/D
30651974 [6]	Meiling Li	Estudio de caso control	China (2019)	69	N/D
26867474 [13]	Hacer Akturk	Estudio de caso control	Turquia (2019)	85	11/85
32801794 [12]	Juanjuan Zhou	Estudio de caso control	China (2020)	10	N/D
30809381 [14]	Jesus Ruiz	Estudio observacional descriptivo	España (2019)	308	95/308

32000834 [27]	Marco Falcone	Estudio observacional	Italia (2020)	102	46/102
32967718 [28]	Li Yan	Estudio de cohorte prospectivo/ caso control	China (2020)	25	N/D
30723463 [2]	Roumayne L. Ferreira	Estudio observacional	Brasil (2018)	25	N/D
30804922 [21]	Qiao-ling Sun	Estudio de caso control	China (2019)	106	N/D
31918737[4]	Clement Yaw Effah	Estudio de revision sistemática	China (2020)	12	N/D
31552210 [5]	Yajie Zhao	Estudio de caso control	China (2019)	29	8/29
25900159 [30]	Mario tumbarello	Estudio de cohorte retrospectivo	Italia (2015)	166	N/D

## DISCUSIÓN

Se denomina resistencia bacteriana la capacidad de un microorganismo de resistir a los efectos de un antibiótico. Esa resistencia puede ser natural o adquirida. La natural se refiere a aquella propia del microorganismo y la adquirida aparece como resultado de una serie de procesos bioquímicos a nivel estructural. [8, 15, 16]

La *Klebsiella Pneumoniae* es una bacteria gram-negativa de la familia Enterobacteriaceae productora de enzimas como Enzima de espectro extendido beta lactamase (ESBLs) y Carbapenemasa, lo que genera una multirresistencia a diversos antibióticos. También es caracterizada por ser oportunista y altamente patógena para pacientes con defensas bajas o con algún tipo de infecciones como, por ejemplo, infecciones nosocomiales, infecciones del trato urinario, neumonías, sepsis, infecciones de heridas

quirúrgicas y de tejidos blandos. Son muy prevalentes en Unidades de Terapia Intensiva y resistentes a diversos antibióticos. Requieren extremas medidas de higiene y aislamiento para el tratamiento de los pacientes internados. [9,18,28]

Se pueden colonizar a través de una estructura llamada Biofilm que es una estructura que actúa como una capa protectora constituida por sus propios microorganismos. Lo cual le proporciona una mayor capacidad de resistir a los biocidas y a los antibióticos. Una cepa de *Klebsiella pneumoniae* sin biofilm tiene una Concentración inhibitoria mínima (CIM) de 2microg/ml a ampicilina, ya la misma cepa colonizada con biofilm necesita 5.000microg/ml para su terapia inhibitoria con ampicilina. [29]

Actualmente se considera cepa sospechosa para producción de carbapenemase aquellas enterobacterias que presentan un CIM >1 para los fármacos Imipenem o Meropenem y un CIM > 0,25

para Ertapenem analizados mediante un test modificado de Hodge. [5,13]

Además de esa estructura esta la KPC tiene dos principales mecanismos de resistencia frente a los carbapenémicos: i) producción de enzimas ESBL (enzima betalactamasa de espectro extendido) y/o AmpC con actividad carbapenemasa combinada a la pérdida de porina o regulación positiva en la bomba de eflujo, ii) secreción de carbapenemasas hidrolizando beta-lactamasa. [16,18]

Los carbapenémicos son la última clase de drogas  $\beta$ -lactámicas que todavía actúan con mayor efectividad en el combate a los gérmenes gram negativos. Mismo teniendo bacterias multirresistentes (MDR), especialmente *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenem (CRKP) se diseminan en muchos países. [6]

La KPC es codificada más frecuentemente a partir del gen bla-kpc en el cual han sido identificados largos plásmidos variando en estructura y tamaño que actúa como un factor de resistencia debido a sus distintas formas. Pero también han sido detectados los genes bla OXA-48, VIM e IMP carbapenem. [11,26] Determinar rápido el tipo de gen que codifica la cepa que desencadena la infección ayuda a dar un direccionamiento en la terapia de los infectados. [6,11,18,21]

Además, la colonización de pacientes a largo plazo con bla-KPC genera nuevas posibilidades para una transferencia horizontal de genes de plásmidos que codifican genes de resistencia frente a antibióticos presentando así complicaciones a la asistencia a la salud. [22]

Existen también otros factores como cápsula, lipopolisacárido (LPS), fimbrias (tipos 1 y 3) y sideróforos contribuyen para la patogenicidad de la *Klebsiella pneumoniae*. [2,5, 18,19,26,29]

En el estudio de Yang [31] fue abordada la hipótesis de que los CRKP podrían colonizar las células hospederas para contornar la fagocitosis por las células inmunes, y así hace con que sea mayor la sobrevivencia de las CRKP dentro de las células hospederas lo que serviría de reservorio para protegerse contra tratamientos con antibióticos y permite su coexistencia a largo plazo en el hospedero.

En América del Sur el primer reporte de *Klebsiella pneumoniae* fue en 2006, por lo cual después se

registraron casos en Argentina, Colombia, Brasil y Uruguay.

Ese patógeno productor de un gran problema mundial no solamente por la infección, también por una escasa terapia antibiótica eficiente disponible, resultando así en una mayor morbilidad, mayor tiempo de internación, aumento de las tasas de mortalidad y costos excesivos.

En este análisis con base en las múltiples condiciones de los pacientes en terapia intensiva es prevalente la presencia de factores que facilitan la entrada del microorganismo en el hospedero. primeramente, de la utilización de catéter urinario, seguido por ventilación mecánica, catéter venoso central, alimentación parenteral, exposición a antibióticos como cefalosporinas, carbapenem, colistina y aminoglucósidos en los últimos tres meses antes del episodio infeccioso actual. [3,13]

Un estudio realizado en el norte de Brasil relata la adquisición de genes de resistencia, transferencia de genes de resistencia a antibióticos, viajar para áreas endémicas de bacterias multirresistentes contribuye también como factores posibles para el surgimiento, aumento y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos. [2] A partir de ese resultado, concluimos que la estrecha relación entre comorbilidades o factores de riesgo y utilización de procedimientos invasivos en unidades de terapia intensiva respecto a la sobrevivencia del paciente. [1,2]

Visto que la diseminación de esa bacteria se produce principalmente a través de las manos de profesionales como médicos, enfermeros, visitas, personal de limpieza, o a través de la utilización de utensilios médicos que estén contaminados. Por eso se recomienda que sean eliminados todos los materiales contaminados por KPC. Además de un aislamiento de los pacientes infectados para una mejor contención de la bacteria evitando así su propagación. Diseñar un plan de contención de la bacteria es vital. Dentro de cualquier institución de salud, pública o privada, y tomar todas las medidas pertinentes para evitar su contagio. Igualmente, una concientización de la población contra el uso inadecuado e indiscriminado de los antibióticos ya que el mal uso de los mismos predispone a la resistencia.

Es necesario elegir una terapia antimicrobiana individualizada a fin de respetar los antecedentes y la historia clínica actual de cada paciente. Así como

tener una precisión racional, responsable en la terapia y una reducción de la resistencia a los antimicrobianos evitando que antibióticos de amplio espectro generen cepas más resistentes, especialmente en unidades de terapia intensiva.

Como conclusión final la investigación en este campo necesita seguir en curso para identificar el porqué de la resistencia y encontrar terapias adyuvantes efectivas logrando así contener esa epidemia nosocomial evitando la mortalidad.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Messaoudi A, Mansour W, Jaidane N, Chaouch C, Boujaâfar N, Bouallègue O. Epidemiology of resistance and phenotypic characterization of carbapenem resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* isolates at Sahloul University Hospital-Sousse, Tunisia. *Afr Health Sci*. 2019 Jun;19(2):2008-2020. doi: 10.4314/ahs.v19i2.24. PMID: 31656484; PMCID: PMC6794520.
2. Ferreira RL, da Silva BCM, Rezende GS, Nakamura-Silva R, Pitondo-Silva A, Campanini EB, Brito MCA, da Silva EML, Freire CCM, da Cunha AF, Pranchevicius MDS. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Harboring Several Virulence and  $\beta$ -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit. *Front Microbiol*. 2019 Jan 22;9:3198. doi: 10.3389/fmicb.2018.03198. PMID: 30723463; PMCID: PMC6349766.
3. Durdu B, Meric Koc M, Hakyemez IN, Akkoyunlu Y, Daskaya H, Sumbul Gultepe B, Aslan T. Risk Factors Affecting Patterns of Antibiotic Resistance and Treatment Efficacy in Extreme Drug Resistance in Intensive Care Unit-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Infections: A 5-Year Analysis. *Med Sci Monit*. 2019 Jan 7;25:174-183. doi: 10.12659/MSM.911338. PMID: 30614487; PMCID: PMC6391853.
4. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 Jan 9;19(1):1. doi: 10.1186/s12941-019-0343-8. PMID: 31918737; PMCID: PMC7050612.
5. Zhao Y, Zhang X, Torres VVL, Liu H, Rocker A, Zhang Y, Wang J, Chen L, Bi W, Lin J, Strugnell RA, Zhang S, Lithgow T, Zhou T, Cao J. An Outbreak of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in an Intensive Care Unit of a Major Teaching Hospital in Wenzhou, China. *Front Public Health*. 2019 Aug 19;7:229. doi: 10.3389/fpubh.2019.00229. PMID: 31552210; PMCID: PMC6736603.
6. Li M, Wang X, Wang J, Tan R, Sun J, Li L, Huang J, Wu J, Gu Q, Zhao Y, Liu J, Qu H. Infection-prevention and control interventions to reduce colonisation and infection of intensive care unit-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year quasi-experimental before-and-after study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Jan 10;8:8. doi: 10.1186/s13756-018-0453-7. PMID: 30651974; PMCID: PMC6329090.
7. Cillóniz C, Dominedò C, Torres A. Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care*. 2019 Mar 9;23(1):79. doi: 10.1186/s13054-019-2371-3. PMID: 30850010; PMCID: PMC6408800.
8. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med*. 2006;34(5)(1 Suppl):S11-S9.
9. ANDERSON, K. F. et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*, v. 45, n. 8, p. 2723-5, 2007
10. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. 2012, Set. Ezequiel Córdova, María Inés Lespada, Nora Gómez, Fernando Pasterán, Viviana Oviedo, Claudia Rodríguez-Ismael. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.12.003
11. Unlu O, Demirci M. Detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains harboring carbapenemase, beta-lactamase and quinolone resistance genes in intensive care unit patients. *GMS Hyg Infect Control*. 2020 Nov 30;15:Doc31. doi: 10.3205/dgkh000366. PMID: 33299744; PMCID: PMC7709150.
12. Zhou J, Yang J, Hu F, Gao K, Sun J, Yang J. Clinical and Molecular Epidemiologic Characteristics of Ceftazidime/Avibactam-Resistant Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit in China. *Infect Drug Resist*. 2020 Jul

- 27;13:2571-2578. doi: 10.2147/IDR.S256922. PMID: 32801794; PMCID: PMC7394509.
13. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Aydın D, Cihan R, Ozdemir A, Coban A, Ince Z, Citak A, Salman N. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. *Braz J Infect Dis*. 2016 Mar-Apr;20(2):134-40. doi: 10.1016/j.bjid.2015.12.004. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26867474.
  14. Ruiz J, Gordon M, Villarreal E, Frassetto J, Sánchez MÁ, Martín M, Castellanos Á, Ramirez P. Influence of antibiotic pressure on multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* colonisation in critically ill patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Feb 14;8:38. doi: 10.1186/s13756-019-0484-8. PMID: 30809381; PMCID: PMC6375121.
  15. Bravo A, Ruiz-Cruz S, Alkorta I, Espinosa M. When Humans Met Superbugs: Strategies to Tackle Bacterial Resistances to Antibiotics. *Biomol Concepts*. 2018 Dec 31;9(1):216-226. doi: 10.1515/bmc-2018-0021. PMID: 30811343.
  16. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.
  17. Wang C, Yuan Z, Huang W, Yan L, Tang J, Liu CW. Epidemiologic analysis and control strategy of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care units in a teaching hospital of People's Republic of China. *Infect Drug Resist*. 2019 Feb 12;12:391-398. doi: 10.2147/IDR.S189154. PMID: 30863122; PMCID: PMC6388741.
  18. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016 Jun 15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15. PMID: 27307579; PMCID: PMC4981674.
  19. Candan ED, Aksöz N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(4):867-74. doi: 10.18388/abp.2015\_1148. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26637376.
  20. Kang JS, Yi J, Ko MK, Lee SO, Lee JE, Kim KH. Prevalence and Risk Factors of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Acquisition in an Emergency Intensive Care Unit in a Tertiary Hospital in Korea: a Case-Control Study. *J Korean Med Sci*. 2019 May 13;34(18):e140. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e140. PMID: 31074254; PMCID: PMC6509365.
  21. Sun QL, Gu D, Wang Q, Hu Y, Shu L, Hu J, Zhang R, Chen GX. Dynamic Colonization of *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Gastrointestinal Tract of Intensive Care Patients. *Front Microbiol*. 2019 Feb 11;10:230. doi: 10.3389/fmicb.2019.00230. PMID: 30804922; PMCID: PMC6378299.
  22. Pan H, Lou Y, Zeng L, Wang L, Zhang J, Yu W, Qiu Y. Infections Caused by Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Microbiological Characteristics and Risk Factors. *Microb Drug Resist*. 2019 Mar;25(2):287-296. doi: 10.1089/mdr.2018.0339. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810470; PMCID: PMC6441289.
  23. Chang YY, Chuang YC, Siu LK, Wu TL, Lin JC, Lu PL, Wang JT, Wang LS, Lin YT, Huang LJ, Fung CP. Clinical features of patients with carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in intensive care units: a nationwide multicenter study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Apr;48(2):219-25. doi: 10.1016/j.jmii.2014.05.010. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25074627.
  24. Hou XH, Song XY, Ma XB, Zhang SY, Zhang JQ. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol*. 2015 Jul 1;46(3):759-68. doi: 10.1590/S1517-838246320140138. PMID: 26413058; PMCID: PMC4568872.
  25. Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Jan 5;131(1):56-62. doi: 10.4103/0366-6999.221267. PMID: 29271381; PMCID: PMC5754959.
  26. Remya PA, Shanthi M, Sekar U. Characterisation of virulence genes associated with pathogenicity in *Klebsiella pneumoniae*. *Indian J Med Microbiol*. 2019 Apr-Jun;37(2):210-218. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_19\_157. PMID: 31745021.
  27. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, Graziano E, Tagliaferri E, Leonildi A, Barnini S, Farcomeni A, Menichetti F. Time to

- appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Jan 30;24(1):29. doi: 10.1186/s13054-020-2742-9. PMID: 32000834; PMCID: PMC6993311.
28. Yan L, Sun J, Xu X, Huang S. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 23;9(1):155. doi: 10.1186/s13756-020-00816-4. PMID: 32967718; PMCID: PMC7513325.
29. Nirwati, H., Sinanjung, K., Fahrurrisa, F. et al. Formação de biofilmes e resistência a antibióticos de *Klebsiella pneumoniae* isolada de amostras clínicas em um hospital de atenção terciária, Klaten, Indonésia. *BMC Proc* 13, 20 (2019). PMID: 31890013
30. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P; ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2133-43. doi: 10.1093/jac/dkv086. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900159.

