

ORIGINAL BREVE

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE CARBAPENEMASAS EN EL PERÚ DURANTE EL 2019

Maritza Miriam Mayta-Barrios^{1,a} Juan José Ramírez-Illescas^{1,b},
Luis Pampa-Espinoza^{2,c}, Martín Javier Alfredo Yagui-Moscoso^{2,d}

¹ Laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones Intrahospitalarias, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Unidad de Intervenciones Estratégicas, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

^a Bióloga, maestra en Ciencias; ^b biólogo; ^c médico infectólogo; ^d médico patólogo clínico.

RESUMEN

La resistencia a los carbapenémicos es un problema de salud pública. Este estudio presenta la identificación de enzimas carbapenemasas en Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* presentes en cepas de 30 instituciones prestadoras de servicios de salud del Perú como parte del proceso de control de calidad en diagnósticos. La confirmación fenotípica e identificación enzimática se realizó utilizando la prueba de Blue CARBA y la prueba de sinergia con discos de ácido fenilborónico y ácido etilendiaminotetraacético/ácido mercaptoacético de sodio. Se identificaron 185 cepas con carbapenemasas: 78 en Enterobacteriaceae, 61 en *P. aeruginosa* y 46 en *Acinetobacter spp.* Los tipos de carbapenemasas identificadas fueron: *blaKPC*, *blaNDM*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51* y la coproducción de *blaVIM/IMP*. Es importante reforzar la promoción del uso racional de antimicrobianos y la vigilancia epidemiológica en los nosocomios del país.

Palabras clave: Resistencia a medicamentos; Carbapenémicos; Acinetobacter; Enterobacteriaceae; Pseudomonas; Perú (fuente: DeCS BIREME).

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CARBAPENEMASES IN PERU DURING 2019

ABSTRACT

Resistance to carbapenems is a public health problem. This study presents the identification of carbapenemase enzymes in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* present in strains from 30 institutions that provide health services in Peru as part of the quality control process in diagnoses. Phenotypic confirmation and enzymatic identification were performed using the Blue CARBA test and the synergy test with phenylboronic acid and ethylenediaminetetraacetic acid/sodium mercaptoacetic acid discs. 185 strains with carbapenemases were identified: 78 in Enterobacteriaceae, 61 in *P. aeruginosa* and 46 in *Acinetobacter spp.* The types of carbapenemases identified were: *blaKPC*, *blaNDM*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51* and the *blaVIM/IMP* co-production. It is important to strengthen the promotion of the rational use of antimicrobials and epidemiological surveillance in the country's hospitals.

Keywords: Drug resistance; Carbapenemases; Acinetobacter; Enterobacteriaceae; Pseudomonas; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes a antibióticos son un problema de salud pública mundial debido al gran impacto que tienen sobre la morbilidad, estas generaron cerca de 250 000 muertes en el 2017⁽¹⁾. Frente a esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una relación de bacterias prioritarias a vigilar por su mayor riesgo para la salud humana y el ambiente hospitalario, entre las cuales están especies como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas spp.* y la familia Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos⁽²⁾.

Citar como: Mayta-Barrios MM, Ramírez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(1):113-8. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.5882>.

Correspondencia: Maritza Miriam Mayta Barrios; Jr. Cápac Yupanqui 1400- Jesús María, Lima 11, Perú; mmaytabarrios@gmail.com

Recibido: 27/05/2020
Aprobado: 30/09/2020
En línea: 02/02/2021

Estas especies y en especial las gram negativas formadoras de enzimas carbapenemasas⁽³⁾ han sido reportadas desde la década del 90⁽⁴⁾ y actualmente son categorizadas en familias enzimáticas de diferentes clases (A, B, C y D). Algunas de estas clases, como la Metallo- β -lactamasas (MBLs) representaron inicialmente una amenaza en escasas áreas geográficas, pero luego se expandieron a zonas de Europa, Asia y América, considerándose esta situación como una epidemia que genera resistencia a múltiples fármacos⁽⁵⁾.

En Latinoamérica y el Caribe se identificaron las clases A, B y D descritas por Ambler⁽⁶⁾ entre cuyos elementos genéticos móviles e integrones predomina el tipo KPC aislado por primera vez en el 2001 en Estados Unidos⁽⁷⁾. Esto sugiere que cepas específicas se han propagado con éxito, adquiriendo la categoría de endémicas en algunos países como Brasil, Colombia, Argentina y México⁽⁸⁾. Frente a esta realidad, el objetivo del presente estudio es describir el estado actual de las carbapenemasas circulantes en el Perú con la finalidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y bacterias multiresistentes, como también al programa de uso racional de antimicrobianos (PROA) en los hospitales públicos y privados.

EL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo de corte transversal realizado a partir de cepas provenientes de 30 instituciones prestadoras de servicios en salud (IPRESS) de 12 regiones del Perú de enero a diciembre del 2019. La población estuvo constituida por 331 cepas enviadas para confirmación diagnóstica al Laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones Intrahospitalarias (LRNIH) del Instituto Nacional de Salud (INS).

Para la identificación de las cepas se utilizaron medios de cultivo selectivos de tipo agar MacConkey y medios bioquímicos (Citrato, TSI, LIA, MIO, Urea)⁽⁹⁾, marca (Becton y Dickinson). La sensibilidad antimicrobiana se determinó por el método de Kirby Bauer y la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de Epsilon Test (E-Test, marca Liofilchem) siguiendo las pautas de interpretación para halos propuestas por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*)⁽¹⁰⁾. Para la confirmación fenotípica de la producción de carbapenemasas se utilizó la prueba de Blue CARBA⁽¹¹⁾ y en la identificación, la prueba de sinergia con discos de ácido fenilborónico (APB, marca Liofilchem) y ácido etilendiaminotetraacético/ácido mercaptoacético de sodio (EDTA/SMA, marca Bioanalyse). Los controles de calidad internos para discos de sensibilidad y medios de cultivo se realizaron con cepas procedentes del Servicio de Antimicrobianos del Laboratorio Nacional de Referencia en resistencia a los antimicrobianos INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán en Argentina.

La extracción del ADN bacteriano se obtuvo de cepas previamente identificadas con resistencia a carbapenémicos

MENSAJES CLAVE

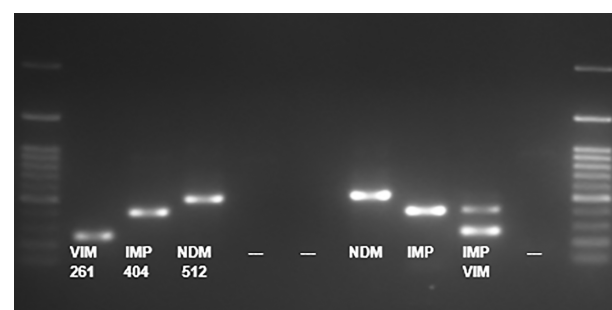
Motivación para realizar el estudio: En Perú, la resistencia a los carbapenémicos es un problema de salud pública, existe una creciente diseminación de bacterias multiresistentes codificados en su mayoría por la presencia de plásmidos que pueden pasar de un género bacteriano a otro, es necesario conocer los tipos de genes circulantes en el país.

Principales hallazgos: Se identificaron 185 cepas con presencia de enzimas carbapenemasas de clase A, B y D en cepas de 30 instituciones prestadoras de servicios de salud del Perú durante el 2019. Su prevalencia fue del 59,7%, la clase B fue la más frecuente, y los genes más frecuentemente detectados fueron *bla*NDM, *bla*IMP, *bla*OXA24-like, *bla*KPC y *bla*OXA23-like.

Implicancias: El impacto en salud de la resistencia a los carbapenémicos debe fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica.

utilizando el sobrenadante para amplificación por reacción de cadena de polimerasa (PCR, en inglés) utilizando iniciadores específicos diseñados para *bla*KPC, *bla*NDM, *bla*IMP, *bla*VIM, *bla*OXA-23, *bla*OXA-24, *bla*OXA-51, *bla*OXA-58, *bla*OXA-48, y *bla*OXA-143⁽¹²⁾. Finalmente, los productos fueron observados en gel de agarosa al 1,5% en transiluminador de luz ultravioleta (UV) (Figura 1) utilizando controles positivos y negativos obtenidos del cepario del Programa de Control de Calidad Latinoamericano del INEI-ANLIS.

Con relación a las consideraciones éticas, se guardó la estricta confidencialidad de los datos provenientes de las



N°	Código	Especie	PCR
M	Marcador	Ladder 100 pb GeneDirex	--
1	OPS 228	<i>Providencia rettgeri</i> (VIM)	VIM
2	OPS 222	<i>Acinetobacter ursingii</i> (IMP)	IMP
3	OPS 234	<i>Proteus mirabilis</i> (NDM)	NDM
4	ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i> (Control negativo)	Neg
5	Mix PCR	Control Sistema	Neg
6	IIH-054-20	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM
7	IIH-061-20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP
8	IIH-062-20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP/VIM
9	IIH-067-20	<i>Escherichia coli</i>	Neg
M	Marcador	Ladder 100 pb GeneDirex	--

Figura 1. Productos de la reacción en cadena de polimerasa observados en gel agarosa al 1,5% en transiluminador de luz ultravioleta.

instituciones de las cuales procedieron las cepas, siguiendo las normativas de la Declaración de Helsinki. Esta investigación se elaboró en el marco del proceso de control de calidad para confirmación de diagnóstico de muestras enviadas al INS a partir de IPRESS a nivel nacional. Finalmente, no se requirió la aprobación de un Comité de Ética por las características previamente descritas.

HALLAZGOS

Se obtuvieron 331 cepas procedentes de 12 regiones del país distribuidas el 70% (n=21) en IPRESS del MINSA y 23% (n=7) de EsSalud. La mayoría de IPRESS estaban localizadas en Lima y Callao (56,7%; n=17). Del total de estas cepas se excluyeron inicialmente 21 por no ser viables o estar contaminadas teniendo como muestra final 310 aislamientos viables. De éstas el 87,4% (n=271) fueron bacterias gramnegativas. La prevalencia de carbapenemasas fue del 59,7% (n=185), de las cuales el 42,2% (n=78) corresponden a Enterobacteriaceae; 32,9% (n=61) a *P. aeruginosa* y 24,9% (n=46) a *Acinetobacter spp.* Adicionalmente el 27,7% (n=86) fueron cepas sensibles a carbapenémicos.

Con relación a la distribución geográfica de las carbapenemasas, en la Figura 2 puede observarse su distribución por región y en el caso de Lima según distrito a partir de la locación de la IPRESS. Se presentó un mayor número de aislamientos de carbapenemasas en instituciones del MINSA (18,4%) y EsSalud (81,6%), y en las regiones de Cusco (12,4%), La Libertad (6,4%), Callao (6,4%) y Lambayeque (4,9%).

Según el tipo de carbapenemasas, se reportó la presencia de clase A en el 12,4% (n=23), siendo del tipo *blaKPC* las encontradas en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. La clase B se reportó en el 62,7% (n=116), hallándose el tipo *blaNDM* (n=57) en *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Providencia rettgeri*; en *P. aeruginosa* se encontró el tipo *blaIMP* (n=32) y el tipo *blaVIM* (n=13) así como la coproducción de tipo *blaIMP/VIM* (n=14). La clase D fue reportada en un 24,9% (n=46) encontrándose únicamente los tipos *blaOXA23-like* y *blaOXA24-like* en *Acinetobacter spp.* El gen *blaOXA51-like* hidroliza débilmente penicilinas y carbapenémicos y es usado como marcador de especie para *A. baumannii*, no siendo reportado en la actual serie (Tabla 1).

La resistencia a antimicrobianos en Enterobacteriaceae fue del 50% (n=39) para fosfomicina (opción terapéutica frente a cepas con resistencia a carbapenémicos); en *Pseudomonas spp.* se reportó resistencia a ceftolozano/tazobactam en todos los casos y en *Acinetobacter spp.*, la resistencia a minociclina fue del 38,4% (n=17).

DISCUSIÓN

En 1988 se reportó la primera carbapenemasa en Japón, y cinco años después se reportó por primera vez en un país de

Latinoamérica (Argentina), iniciando una cadena de reportes hasta la actualidad^(8,13). En el 2013 en Perú se reportó el primer caso de carbapenemasas *blaKPC-2* en una cepa de *K. pneumoniae* derivado de un hemocultivo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza⁽¹⁴⁾. Desde aquel primer reporte los casos han aumentado inclusive demostrando la presencia de genes de resistencia⁽¹⁵⁾.

En relación con la clase A de carbapenemasas, el tipo *blaKPC* identificado en este estudio es el tercer más frecuente reportado (12,4%) y presente en 23 cepas de Enterobacteriaceae (22 en *K. pneumoniae* y 1 en *E. coli*) en cuatro regiones del país (Arequipa, Lima, Lambayeque y Callao). Este gen fue reportado por primera vez en el 2005 en Colombia⁽⁸⁾ y fue el primer *blaKPC* reportado en el Perú (Lima)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Su presencia aumentada y distribuida en IPRESS de regiones altamente pobladas es un hallazgo importante, ya que su presencia en la sangre está asociada a elevadas tasas de letalidad en pacientes hospitalizados y que reciben tratamiento antibiótico efectivo⁽¹⁷⁾.

La clase B fue la más frecuente carbapenemasa reportada en este estudio (62,7%), identificándose 53 cepas de gen *blaNDM* (44 en *K. pneumoniae*; 9 en *E. coli*) presentes en seis regiones del país (Ancash, Cusco, Lambayeque, Loreto, Lima y el Callao). El primer reporte a nivel mundial de estas cepas fue en Suecia en el 2008 en un paciente procedente de la India⁽⁸⁾ y posteriormente en el 2011 el primer caso en Latinoamérica se identificó en Guatemala^(8,18). En el Perú, esta cepa se reportó por primera vez en el 2013 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y posteriormente se diseminó por todo el territorio nacional^(15,18). El gen *blaVIM* se presentó en el 7,0% (n=13) del total de carbapenemasas analizadas en este estudio y presentes en cepas de *P. aeruginosa* de tres IPRESS de Lima y Loreto.

En el caso del gen *blaIMP* en nuestro estudio se presentaron en el 17,3% del total, encontrándose en cepas de *P. aeruginosa* de diez IPRESS en seis regiones (Apurímac, Ayacucho, Cusco, Loreto, Lima y el Callao). Los genes previamente mencionados están entre los más diseminados por el mundo. En el Perú, su primer reporte fue en el 2013⁽¹⁹⁾. Estas cepas utilizan un mecanismo de difusión mediante plásmidos lo que facilita su replicación en proporciones aceleradas y con escaso consumo de energía, lo cual permite la transferencia de genes, como los relacionados a la resistencia antimicrobiana, favoreciendo su diseminación en nosocomios y regiones más extensas.

Este estudio reporta por primera vez la coproducción de carbapenemasas *blaIMP/VIM* en cepas de *P. aeruginosa*, presente en el 7,6% (n=14) del total de estas enzimas en cinco IPRESS en Lima, Loreto y Callao. Su existencia puede explicarse mediante la transmisión por plásmidos ya que ambos son codificados por integrones de clase 1 que han sido descritos desde el 2006 en Polonia⁽²⁰⁾. Su importancia en la

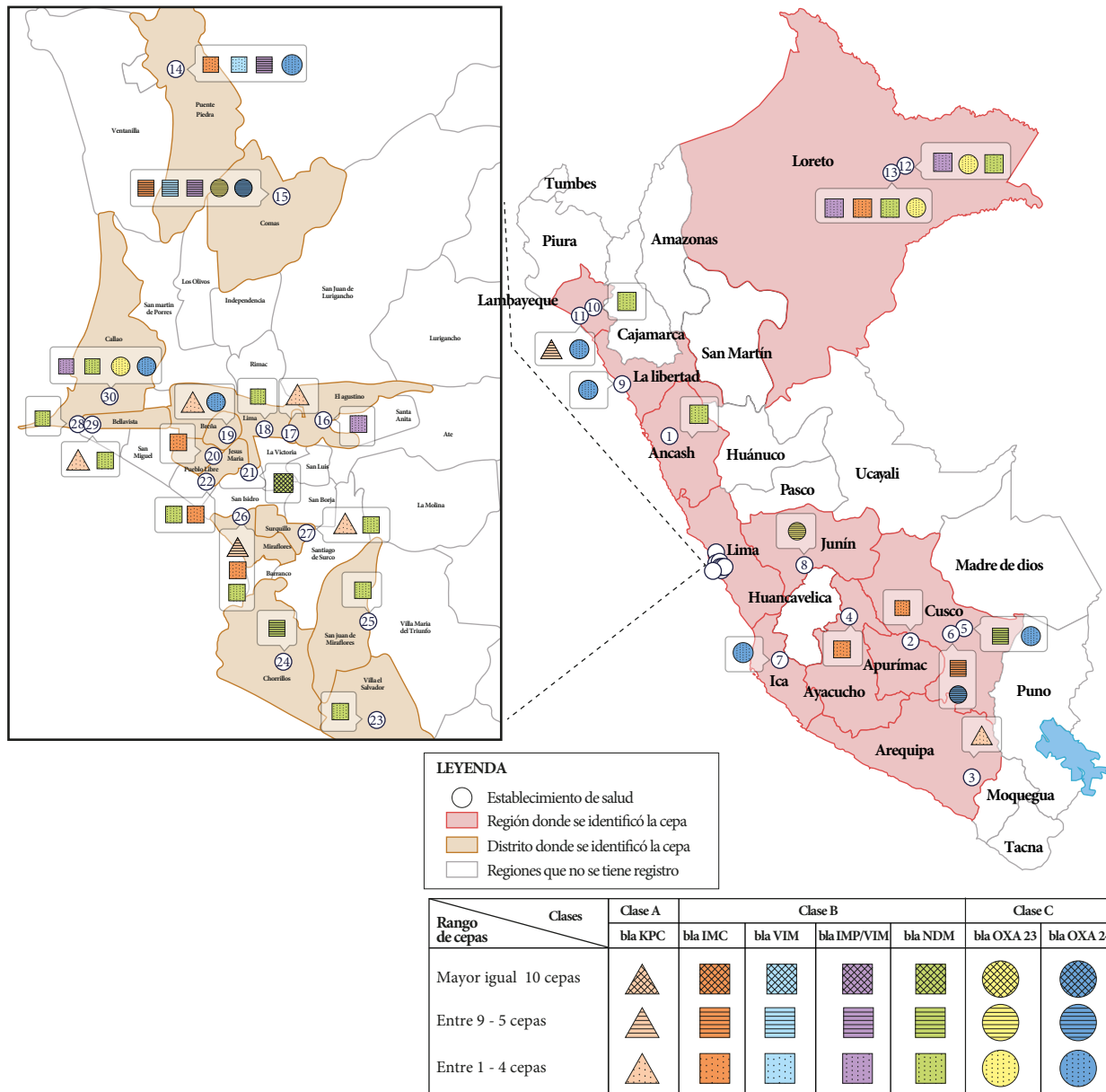


Figura 2: Distribución de Carbapenemasas Clase A, B y D en el Perú durante el 2019, por área geográfica.

1: Hospital Víctor Ramos Guardia (MINSA), 2: Hospital Regional de Abancay (MINSA), 3: Hospital Alberto Seguin Escobedo (ESSALUD), 4: Hospital Regional Ayacucho (MINSA), 5: Hospital Regional del Cusco (MINSA), 6: Hospital Antonio Lorena (MINSA), 7: Hospital Regional de Ica (MINSA), 8: Hospital Regional Daniel Alcides Carrión de Junín (MINSA), 9: Hospital Regional Docente de Trujillo (MINSA), 10: Hospital Luis Heyen Inchaustegui (ESSALUD), 11: Hospital Regional Lambayeque (MINSA), 12: Hospital de Iquitos III (ESSALUD), 13: Hospital Regional de Loreto (MINSA), 14: Hospital Carlos Lanfranco La Hoz (MINSA), 15: Hospital Sergio E. Bernaldes (MINSA), 16: Hospital Hipólito Unanue (MINSA), 17: Hospital Dos de Mayo (MINSA), 18: Hospital Emergencia Grau (ESSALUD), 19: Instituto Nacional del Niño (MINSA), 20: Hospital Santa Rosa (MINSA), 21: Hospital Edgardo Rebagliati Martins (ESSALUD), 22: Hospital Militar Central, 23: H. Emergencia Villa el Salvador (MINSA), 24: Instituto Nacional de Rehabilitación (MINSA), 25: Hospital María Auxiliadora (MINSA), 26: Hospital Central FAR, 27: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (MINSA), 28: Hospital Daniel Alcides Carrión (MINSA), 29: Hospital Alberto Sabogal Sologuren (ESSALUD), 30: Hospital A. Leonardo Barton (ESSALUD).

salud pública radica nuevamente en su fácil transmisión y el consecuente efecto multiplicador y diseminador relacionado con la resistencia antibacteriana.

Las carbapenemasas de clase D se presentaron en el segundo lugar de frecuencia (24,9%) encontrándose 27 con el gen *blaOXA24*-like en *Acinetobacter spp.* en nueve IPRESS de Cusco, Ica, La Libertad, Lambayeque, Lima y Callao; y 19 con

el gen *blaOXA23*-like en cinco IPRESS de Junín, Loreto, Lima y Callao. No se encontraron cepas con genes *blaOXA 48*-like, *blaOXA58*-like y *blaOXA143*-like a pesar de que se crearon iniciadores específicos para ello. En la literatura científica el gen *blaOXA-24* fue identificado por primera vez en 1997 en España y el *blaOXA-23* en 1997 por primera vez en Escocia⁽⁸⁾. En el Perú estos genes fueron aislados por primera vez en el 2014 en IPRESS

Tabla 1. Tipos de carbapenemasa según cepa en instituciones prestadoras de servicios de salud del Perú en el 2019.

Tipo de Carbapenemasa	n (185)	%
Clase A (n=23; 12,4%)		
KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	22	11,9
KPC (<i>Escherichia coli</i>)	1	0,5
Clase B (n=116; 62,7%)		
NDM (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	44	23,8
NDM (<i>Escherichia coli</i>)	9	4,9
NDM (<i>Providencia rettgeri</i>)	2	1,1
NDM (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	2	1,1
VIM (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	13	7,0
IMP (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	32	17,3
IMP/VIM (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	14	7,6
Clase D (n=46; 24,9%)		
OXA-23-like(<i>Acinetobacter spp.</i>)	19	10,3
OXA-24-like (<i>Acinetobacter spp.</i>)	27	14,6
OXA-48-like	0	0,0
OXA-51-like	0	0,0
OXA-58-like	0	0,0
OXA-143-like	0	0,0

KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, NDM: metalobetalactamasa de Nueva Delhi, IMP: metalobetalactamasa que hidroliza imipenem, VIM: metalobetalactamasa codificada por integración de Verona.

en Lima ⁽¹⁹⁾, y poseen un espectro de actividad amplificado sobre cefalosporinas y carbapenémicos. Un ejemplo de ello es el *Acinetobacter baumannii* que ha adquirido mecanismos de resistencia a antibióticos a través de la producción de Oxacilinasas, además de la resistencia contra carbapenémicos, aminoglicósidos, quinolonas y polimixinas, lo cual desde el punto de vista clínico complica su manejo no solo considerando el

amplio espectro de resistencia sino también las limitaciones en el diagnóstico y carencia de métodos fenotípicos estandarizados. Esto pone en evidencia que la resistencia antimicrobiana es frecuente en nuestro país y limita el uso de terapias efectivas contra las enfermedades, favoreciendo el crecimiento y diseminación de patógenos resistentes, con la consecuente prolongación de la estancia hospitalaria, aumento de costos en salud y mayores tasas de mortalidad y complicaciones a largo plazo.

Entre las limitaciones del estudio se debe mencionar un muestreo no probabilístico, ya que se reciben cepas de diferentes IPRESS como parte de los procesos de control diagnóstico, cuya selección depende del envío de la cepa. Por esta razón, los resultados del estudio no pueden extrapolarse a todo el Perú, pero son importantes porque reportan la presencia de cepas y genes específicos de vigilancia mundial y que están presentes en el país.

En conclusión, se identificaron 185 cepas con presencia de enzimas carbapenemasas de clase A, B y D en cepas de 30 IPRESS del Perú, durante el 2019. Su prevalencia fue del 59,7%, la clase B fue la más frecuente, y los genes más detectados fueron *bla*NDM, *bla*IMP, *bla*OXA24-like, *bla*KPC y *bla*OXA23-like.

Agradecimientos: Al Blgo. Juan Pacori, a la Téc. Eva Huamani Benites; al Geógrafo Arnold Cabana Peceros y al personal del Área de Epidemiología y Microbiología de las IPRESS cuyas cepas se estudiaron.

Contribuciones de los autores: MMB, JRI, conceptualizaron la investigación, realizaron el proceso, análisis de datos, la redacción del manuscrito y revisión crítica. LPE y MYM conceptualizaron la investigación, realizaron el análisis de datos, redacción del manuscrito y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento: Estudio autofinanciado con recursos y personal del Laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones Intrahospitalarias del Instituto Nacional de Salud y del Estado peruano.

Conflictos de interés: Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Antibacterial agents in clinical development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Geneva: WHO; 2018 (Acceso el 22 de septiembre del 2020). Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/.
- World Health Organization. Global priority list of antibiotic resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017. (Acceso el 22 de septiembre del 2020). Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
- Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA *et al.* Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1290-7. doi:10.1093/cid/cix893.
- Jaurin B, Grundstrom T. AmpC cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of β -lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78(8):4897-901. doi:10.1073/pnas.78.8.4897.
- Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):e01076-18. doi:10.1128/AAC.01076-18.
- Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Phil Trans R Soc Lond B*. 1980;289:321-31. doi:10.1098/rstb.1980.0049.
- Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, *et al.* KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chil Infectol*. 2017;34(5):476-484. doi:10.4067/S0716-10182017000500476.
- Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(3):277-297. doi:10.1080/14787210.2017.1268918.
- Sacaquispe R, Ventura G. Manual de procedimientos bacteriológicos de Infecciones Intrahospitalarias. Lima: Instituto Nacional de Salud;

- 2001 (Acceso el 22 de septiembre del 2020). Disponible en: http://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/OGCI/proyectosterminados/Proyecto_vigia/Doc12.pdf.
10. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Laboratory Stand; 2020 (Acceso el 22 de septiembre del 2020). Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
 11. Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán." Blue Carba- Detección rápida de carbapenemasas directo de placas de cultivo. Protocolo del Servicio ANTIMICROBIANOS; 2014 (Acceso el 22 de septiembre del 2020). Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/BLUE-CARBA-.pdf>.
 12. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;70(1):119-23. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002.
 13. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica.* 2019;39:199-20. doi:10.7705/biomedica.v39i3.4351.
 14. Velásquez J, Hernández R, Pamo O. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2013;26(4):5.
 15. Sacaquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H. Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2018;35(2):259-64. doi:10.17843/rpmesp.2018.352.3829.
 16. Krapp F, Amaro C, Ocampo K, Astocondor L, Hinojosa N, Riveros M, *et al.* Comprehensive characterization of the emerging carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* clinical isolates from a public Hospital in Lima, Peru. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(1). doi:10.1093/ofid/ofy210.1022.
 17. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber, MJ, Daikos GL, Cormican M, *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-796. doi:10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
 18. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. Washington, D. C. OPS; 2011 (Acceso el 22 de septiembre del 2020). Disponible en: <https://www.sdpt.net/ALERTAEPIDEMILOGICO1.htm>
 19. Levy-Blitchtein S, Roca I, Plasencia-Rebata S, Vicente-Taboada V, Velásquez-Pomar J, Muñoz L, *et al.* Emergence and spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* international clones II and III in Lima, Peru. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):1-9. doi:10.1038/s41426-018-0127-9.
 20. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM- and IMP-Type Metallo- β -lactamase- Producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean Hospitals. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(7):4. doi:10.3201/eid0907.030012.