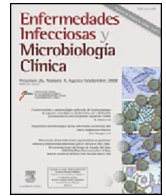


# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Artículo especial

## La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC



Jesús Oteo<sup>a,b,\*</sup>, Esther Calbo<sup>c,d,b</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>e,f,b</sup>, Antonio Oliver<sup>g,h</sup>, Ana Hornero<sup>i,b</sup>, Patricia Ruiz-Garbajosa<sup>j,b</sup>, Juan Pablo Horcajada<sup>k,b</sup>, José Luis del Pozo<sup>l,b</sup>, Montserrat Riera<sup>m,b</sup>, Rafael Sierra<sup>n,b</sup>, Germán Bou<sup>o,h</sup> y Miguel Salavert<sup>p,b</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Antibióticos, Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC), España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>d</sup> Facultad de Medicina, Universidad Internacional de Catalunya, Barcelona, España

<sup>e</sup> Unidad Clínica Intercentros de Enfermedades Infecciosas y Microbiología y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>f</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>g</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España

<sup>h</sup> Grupo de Estudio de los Mecanismos de Acción y de la Resistencia a Antimicrobianos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEMARA-SEIMC), España

<sup>i</sup> Enfermería Clínica del Control de la Infección, Hospital Universitario de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

<sup>l</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>m</sup> Enfermería Clínica del Control de la Infección, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>n</sup> Servicio de Cuidados Críticos, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>o</sup> Servicio de Microbiología-INIBIC, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

<sup>p</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de febrero de 2014

Aceptado el 25 de febrero de 2014

On-line el 22 de abril de 2014

Palabras clave:

Carbapenemasas

Enterobacterias

Resistencia extensa a antibióticos

### R E S U M E N

La emergencia y diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas, como paradigma actual de la resistencia extensa y de la panresistencia a antibióticos, en nuestro ámbito sanitario es una grave amenaza para la salud de los pacientes y para la salud pública. El máximo impacto de esta problemática se debe a la dispersión de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de OXA-48 y VIM-1. Estas evidencias llevan a los miembros de un panel representativo de los Grupos de Estudio de la Infección Hospitalaria y de los Mecanismos de Acción y de la Resistencia a Antimicrobianos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH/GEMARA-SEIMC) a posicionarse exponiendo la necesidad de una respuesta rotunda, coordinada y protocolizada por parte de todos los profesionales sanitarios y autoridades implicadas, así como una adaptación de los sistemas de salud que permita su control precoz y minimice su impacto.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: Positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA

#### A B S T R A C T

The emergence and spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), as the current paradigm of extensive drug-resistance and multi-drug resistance to antibiotics, is a serious threat to patient

Keywords:

Carbapenemases

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.oteo@isciii.es](mailto:jesus.oteo@isciii.es) (J. Oteo).

Enterobacteriaceae  
Extensive drug-resistance

health and public health. The increase in OXA-48- and VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates represents the greatest impact of CPE in Spain. This evidence has led the members of a representative panel of the Spanish Study Groups of Nosocomial Infections and Mechanisms of Action and Resistance to Antimicrobials of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (GEIH/GEMARA-SEIMC) to make a position statement expressing the need for: (i) definitive and coordinated action by all health professionals and authorities involved, and (ii) an adaptation of health systems to facilitate their early control and minimize their impact.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Estado de la cuestión y dimensión del problema

La resistencia a antibióticos (RA), sobre todo la resistencia combinada a múltiples familias, es una prioridad de primer orden para los enfermos, la comunidad, los profesionales sanitarios y la salud pública. En los últimos años la RA ha aumentado manifiestamente hasta convertirse en una emergencia sanitaria según todas las agencias internacionales de salud. Las enterobacterias son una de las familias bacterianas que presentan con mayor frecuencia resistencia a múltiples antibióticos.

El principal mecanismo de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en enterobacterias es el enzimático, debido a la producción de  $\beta$ -lactamasas. Las  $\beta$ -lactamasas que por su perfil hidrolítico y prevalencia han tenido una mayor relevancia clínica en la primera década del siglo XXI son las que generan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, como las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>1</sup> y las  $\beta$ -lactamasas del tipo AmpC<sup>2</sup>; en ambos casos los antibióticos carbapenémicos, como son el imipenem, el meropenem, el doripenem y el ertapenem, mantienen su actividad<sup>1</sup>.

Sin embargo, durante los últimos años se ha producido la aparición y dispersión de enterobacterias productoras de enzimas que confieren resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo los antibióticos carbapenémicos<sup>3</sup>, lo cual limita de manera importante el arsenal terapéutico frente a estas bacterias. Estas enzimas, denominadas genéricamente carbapenemasas, pertenecen en su mayoría a 3 clases diferentes, según la clasificación molecular de Ambler<sup>4</sup>:

- a) Clase A, principalmente enzimas del tipo KPC.
- b) Clase B o metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL) dependientes de cinc, principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM.
- c) Clase D o serin-carbapenemasas (principalmente OXA-48).

En 2005, Walsh et al.<sup>5</sup> publicaron una revisión titulada *Metallo-beta-lactamasas: The quiet before the storm?*, alertando del grave problema de salud pública que se generaría si las carbapenemasas, muy infrecuentes en aquel momento, se diseminaran. Desde entonces, las enterobacterias productoras de estas enzimas se han convertido en un problema clínico y de salud pública emergente, en continua evolución y con una alta velocidad de diseminación intra e interhospitalaria, de difícil control y tratamiento<sup>5-12</sup>.

Este incremento se debe principalmente a 2 vías de dispersión, en muchas ocasiones coexistentes: la adquisición horizontal de genes que codifican las carbapenemasas y la diseminación clonal de clones productores de estas enzimas especialmente exitosos<sup>12-18</sup>. Desde un punto de vista clínico, los principales factores de riesgo para la colonización e infección por estas cepas son la estancia en la UCI, la administración de antibioterapia de amplio espectro de forma prolongada, la cirugía, los procedimientos instrumentales invasivos y la inmunosupresión<sup>13,19-22</sup>. Las tasas de mortalidad son altas, oscilando entre el 18 y el 60% en casos de infección por

*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, siendo las tasas más altas entre pacientes con bacteriemia<sup>23,24</sup>. El tratamiento antibiótico empírico inadecuado incrementa la probabilidad de una peor evolución clínica, mientras que las terapias con una combinación de antibióticos y la retirada o control del foco de infección se asocian con mejor supervivencia de los pacientes<sup>19,25</sup>.

Con frecuencia las cepas productoras de carbapenemasas presentan corresponsabilidades a otras familias de antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, por lo que es habitual la existencia de casos de resistencia extensa o panresistencia<sup>26</sup>, frente a los cuales no hay una alternativa óptima de tratamiento antibiótico. Muchas de las enterobacterias productoras de carbapenemasas solo se muestran sensibles in vitro a antibióticos como la colistina, la tigeciclina, la fosfomicina o la amikacina<sup>13,19,25</sup>.

La primera descripción de carbapenemasas en enterobacterias en España fue una MBL del tipo VIM-1 en 2005<sup>27</sup>. En los años posteriores se detectaron casos esporádicos y algún brote aislado de enterobacterias productoras de MBL, principalmente VIM e IMP<sup>14,20,28-30</sup>. Sin embargo, durante los 2-3 últimos años la situación ha cambiado drásticamente, con un aumento global de los casos detectados, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Enterobacter* spp., con un incremento del tipo de carbapenemasas y con un número mayor de hospitales afectados por grandes brotes a lo largo de la geografía española<sup>15,16,21,31-35</sup>.

Hitos epidemiológicos trascendentes que han sucedido en España en los últimos 3 años y que marcan las tendencias evolutivas de esta problemática son:

- a) Desde su emergencia en España en 2005 las enterobacterias productoras de VIM han experimentado un progresivo aumento, originando importantes brotes hospitalarios<sup>13,14,20,29,30</sup>.
- b) La aparición de la carbapenemasa KPC en 2010<sup>31,32</sup>, aunque se mantiene en una prevalencia globalmente baja. Sin embargo, algunos centros están sufriendo importantes brotes.
- c) La aparición y diseminación explosiva de la carbapenemasa OXA-48<sup>15,16,21</sup>. Hasta abril de 2009 no se describió el primer caso en España<sup>15</sup>; desde entonces se han descrito varios grandes brotes y casos aislados de enterobacterias, fundamentalmente *K. pneumoniae*, productores de OXA-48 a lo largo de la geografía española<sup>15,16,21</sup>. Según datos del Programa de Vigilancia de la RA del Centro Nacional de Microbiología (PVRA-CNM) se ha pasado de ningún caso registrado en el año 2010, a 163 casos en 2012<sup>36</sup>. En un trabajo reciente se ha detectado la diseminación interhospitalaria de unos pocos clones de *K. pneumoniae* productores de OXA-48<sup>36</sup>.
- d) La detección de cepas aisladas productoras de NDM-1<sup>33-35</sup>, todas ellas en relación con una estancia previa en la India.
- e) El aumento significativo de hospitales que comunican casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas. En 2009, el PVRA-CNM recibió cepas procedentes de 6 hospitales, mientras que en 2012 las recibió de 30<sup>36</sup>.

**Tabla 1**  
Retos que plantea la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas

1. <i>Reto diagnóstico</i> El diferente y variable grado de expresión in vitro de algunas carbapenemasas dificulta su detección, especialmente cuando se emplean sistemas automáticos
2. <i>Reto del control de la infección</i> Es necesario un abordaje precoz y multidisciplinar que incluya aspectos relacionados con la vigilancia, la implementación de precauciones estándar y de contacto, y la limpieza y desinfección ambiental
3. <i>Reto terapéutico</i> Además de la resistencia a $\beta$ -lactámicos, las enterobacterias productoras de carbapenemasas son ocasionalmente portadoras de genes que confieren resistencias de alto nivel a muchas otras familias de antibióticos, por lo que a veces quedan muy pocas opciones terapéuticas eficaces Las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas se han asociado con altas tasas de mortalidad (hasta del 40-50% en algunos estudios)
4. <i>Reto del control de la diseminación</i> Las enterobacterias productoras de carbapenemasas, sobre todo <i>K. pneumoniae</i> , se han diseminado ampliamente en muchas partes del mundo, incluidas Europa y España, y tienen la capacidad potencial de diseminarse aún mucho más si no se implantan medidas de contención en varios niveles de actuación

- f) Paralelamente al incremento de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el medio hospitalario, se está produciendo un aumento de su detección en pacientes extrahospitalarios, lo que aumenta el riesgo de una rápida diseminación en la comunidad.
- g) Los genes que codifican la mayoría de las carbapenemasas están en plásmidos y otros elementos genéticos móviles que facilitan su diseminación<sup>13-16,20,27</sup>. Además, se han encontrado algunos clones especialmente prevalentes en los aislamientos productores de estas enzimas<sup>13,16-18,36</sup>.

## Retos

Todas estas evidencias llevan a varios miembros de los Grupos de Estudio de la Infección Hospitalaria y de los Mecanismos de Acción y de la Resistencia a Antimicrobianos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH/GEMARA-SEIMC) a posicionarse ante tal amenaza, exponiendo la existencia de 4 grandes retos (tabla 1) que dicha problemática plantea a los sistemas sanitarios de salud:

### Reto diagnóstico

La detección de las enterobacterias productoras de carbapenemasas supone un reto en el diagnóstico microbiológico<sup>9-11,25,37</sup>. El diferente y variable grado de expresión in vitro de estas enzimas, que en ocasiones generan concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) consideradas sensibles a algunos antibióticos carbapenémicos, dificulta su detección, especialmente cuando se emplean sistemas automáticos.

La SEIMC ha elaborado unos Procedimientos de Microbiología Clínica para la detección fenotípica de mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas, incluida la producción de carbapenemasas<sup>38</sup>.

### Reto del control de la infección

La aplicación de medidas de control de la infección es clave para minimizar la diseminación intrahospitalaria de las enterobacterias productoras de carbapenemasas<sup>22,39-44</sup>. Este control requiere de

un abordaje multidisciplinar que incluya aspectos relacionados con la vigilancia (detección precoz del caso índice y detección activa de la colonización en pacientes), la implementación de precauciones estándar y de contacto, llegando incluso a medidas de *cohorting* si fuera necesario, además de la limpieza y desinfección ambiental<sup>22,39,40</sup>. Recientemente, la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* ha publicado una guía para el manejo de las medidas del control de la infección nosocomial por bacterias gramnegativas<sup>45</sup>.

En un estudio reciente realizado en Nueva York en el que se comparaban las prácticas de control de infección entre 9 hospitales vecinos se evidenció que los hospitales que llevaban a cabo cultivos de vigilancia activa tuvieron más éxito en la disminución de la tasa de adquisición de bacilos gramnegativos productores de KPC<sup>46</sup>.

La implantación de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) es otra de las medidas que puede ayudar a limitar la selección de cepas productoras de carbapenemasas<sup>47</sup>.

### Reto terapéutico

Las opciones terapéuticas frente a las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas son muy limitadas y no siempre óptimas. Como consecuencia, el abordaje terapéutico es complejo y todavía hay pocas evidencias científicas de su eficacia. No obstante, parece que la terapia combinada, con 2 o más antibióticos que hayan demostrado su actividad in vitro (principalmente con amikacina, colistina, fosfomicina y tigeciclina, entre otros), tiene un menor riesgo de fracaso terapéutico que la monoterapia<sup>19,25</sup>. Las combinaciones de antibióticos que se han mostrado más eficaces son las que incluyen un antibiótico carbapenémico<sup>19</sup>, en los casos en los que uno de estos antibióticos sea aún sensible o con actividad intermedia in vitro. La monoterapia que ha mostrado un menor fracaso terapéutico es la realizada con aminoglucósidos (principalmente amikacina), y la que ha presentado un mayor fracaso es la realizada con colistina<sup>19,25</sup>.

### Reto del control de la diseminación

La capacidad de extenderse de forma rápida y eficaz entre diferentes centros sanitarios y entre diferentes regiones geográficas hace necesaria la existencia de sistemas de alerta precoz que estén interconectados, más allá de fronteras geográficas y administrativo-políticas, que nos permitan un conocimiento actualizado de la epidemiología y de las vías de expansión de las cepas productoras de carbapenemasas<sup>9,48,49</sup>.

Para un adecuado control de esta diseminación es importante la sospecha y el cribado de la colonización intestinal en los pacientes procedentes de determinados países especialmente afectados por esta problemática, o en pacientes provenientes de otros hospitales o centros de enfermos crónicos<sup>9,22,48</sup>, así como establecer un sistema de información para el traslado entre distintos centros hospitalarios de pacientes colonizados por estas bacterias.

La diseminación de cepas de enterobacterias con resistencia extensa o panresistencia debida a la producción de carbapenemasas es una de las mayores amenazas actuales para la salud de los pacientes en particular y para la salud pública en general, por lo que debe ser una prioridad de los profesionales y de las autoridades sanitarias. El conocimiento de los casos existentes y de su distribución geográfica es un paso necesario para su control. Un importante avance en este sentido sería considerar como casos de declaración obligatoria todas las infecciones/colonizaciones producidas por bacterias productoras de carbapenemasas.

## Propuestas

Por todo lo anterior, los miembros del panel representativo de GEIH/GEMARA-SEIMC, con un objetivo de concienciación, compromiso y de acción, proponen:

- El diseño y la implantación de un Plan nacional para la detección, vigilancia, control y tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en España. En este sentido, la Comunidad de Madrid ha elaborado recientemente un plan integral de Prevención y Control frente a la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas<sup>37</sup>.
- La creación de un grupo científico y técnico multidisciplinar de expertos, con inclusión de microbiólogos, infectólogos, intensivistas, epidemiólogos o preventivistas, farmacéuticos y enfermeras, para la asesoría en la elaboración y el seguimiento del Plan.
- Como medida urgente, la inclusión de la colonización/infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas o resistentes a carbapenemes, como enfermedad de declaración obligatoria (EDO), lo que permitiría conocer la situación real del problema y valorar la necesidad de medidas adicionales.

En conclusión, la emergencia y la diseminación de bacterias productoras de carbapenemasas, como paradigma actual de la resistencia extensa y de la panresistencia a antibióticos, en nuestro ámbito sanitario, requiere una respuesta rotunda, coordinada y protocolizada por parte de todos los profesionales sanitarios y autoridades implicadas, así como una adaptación de los sistemas de salud que permita su control precoz y minimice su negativo impacto.

## Financiación y declaración de conflictos de intereses

JOI recibe financiación para la investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa», FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015), y proyecto FIS PI12/01242.

JRB recibe financiación para la investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa», FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015). Ha sido asesor científico y ponente para MSD, Pfizer, Novartis y AstraZeneca y ha recibido financiación para investigación de Novartis.

MSLL ha participado en asesorías científicas y como ponente de reuniones organizadas por Pfizer, Astellas Pharma, Novartis, MSD y Janssen.

AOP recibe financiación para la investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa», FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015).

GBA recibe financiación para la investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa», FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015).

## Bibliografía

1. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: Changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:320-6.
2. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC  $\beta$ -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:253-9.
3. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: Conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*. 2010;15.
4. Walsh TR. Emerging carbapenemases: A global perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:58-14.
5. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- $\beta$ -lactamases: The quiet before the storm. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:306-25.
6. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J, European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: Emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. 2010;15, pii: 19716.
7. Queenan AM, Busk K. Carbapenemases: The versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:440-58.
8. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1791-8.
9. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: Detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:112-22.
10. Voulgari E, Poulou A, Koumaki V, Tsakris A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Now that the storm is finally here, how will timely detection help us fight back. *Future Microbiol*. 2013;8:27-39.
11. Cantón R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:413-31.
12. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambic-Andrasevic A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: A survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill*. 2013;18:pii: 20525.
13. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: Molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:420-7.
14. Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo- $\beta$ -lactamase in Spain: Toward endemicity. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1171-8.
15. Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48  $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4398-401.
16. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:317-21.
17. Samuelsen Ø, Naseer U, Tofteland S, Skutlberg DH, Onken A, Hjetland R, et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:654-8.
18. Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:E24-6.
19. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: A review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:32.
20. Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, Vindel A, Fernández S, Bautista V, et al. Outbreak of VIM-1-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1144-6.
21. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascosa G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Morarillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:89-96.
22. Cantón R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: From surveillance to stewardship. Part 1: Surveillance and risk factors for resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:1269-71.
23. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:439-48.
24. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: The state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:159-77.
25. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:682-707.
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268-81.
27. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3492-4.
28. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC  $\beta$ -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:253-9.
29. Miró E, Segura C, Navarro F, Sorlí L, Coll P, Horcajada JP, et al. Spread of plasmids containing the blaVIM-1 and blaCTX-M genes and the Qnr determinant in Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae and Klebsiella oxytoca isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:661-5.

30. Cendejas E, Gómez-Gil R, Gómez-Sánchez P, Mingorance J. Detection and characterization of *Enterobacteriaceae* producing metallo-beta-lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:181–3.
31. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of blaKPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1608–14.
32. Gómez-Gil MR, Paño-Pardo JR, Romero-Gómez MP, Gasior M, Lorenzo M, Quiles I, et al. Detection of KPC-2-producing *Citrobacter freundii* isolates in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2695–7.
33. Oteo J, Domingo-García D, Fernández-Romero S, Saez D, Guiu A, Cuevas O, et al. Abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *J Med Microbiol*. 2012;61:864–7.
34. Solé M, Pitart C, Roca I, Fàbrega A, Salvador P, Muñoz L, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4402–4.
35. Gil-Romero Y, Sanz-Rodríguez N, Almagro-Moltó M, Gómez-Garcés JL. New description of a NDM-1 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* carrier in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;31:418–9.
36. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6344–7.
37. Plan de Prevención y Control frente a infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas de la Comunidad de Madrid [consultado 20 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-isposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREVENCION%3%93N+Y+CONTROL+EPC+CM.v1.sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true>
38. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC, 2011 [consultado 10 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>.
39. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: Therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:102–11.
40. Khan AS, Dancer SJ, Humphreys H. Priorities in the prevention and control of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* in hospitals. *J Hosp Infect*. 2012;82:85–93.
41. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3986–9.
42. Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Xidopoulos G, Pliagkos A, Chatzipantazi V, et al. Imported *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: Impact of infection control measures for restraining their dissemination. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2618–23.
43. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). CRE Toolkit. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion. CDC, 2012 [consultado 15 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
44. Robustillo Rodela A, Díaz-Agero Pérez C, Sanchez Sagrado T, Ruiz-Garbajosa P, Pita López MJ, Monge V. Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain. September 2009 to February 2010: Control measures. *Euro Surveill*. 2012;17, pii: 20086.
45. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, de Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; Suppl 1:1–55.
46. Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Olawole O, Bäcker M, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: Progress and frustration. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1427–31.
47. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:22e1–23.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities. ECDC, 2011 [consultado 5 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913.Risk.assessment.resistant.CPE.pdf>
49. Wernli D, Hausteil T, Conly J, Carmeli Y, Kickbusch I, Harbarth S. A call for action: The application of The International Health Regulations to the global threat of antimicrobial resistance. *PLoS Med*. 2011;8:e1001022.