



ORIGINALES

Factores de riesgo para Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria causadas por Enterobacteriaceae productoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: un estudio de caso control

Fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde causadas por Enterobacteriaceae produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: um estudo de caso controle

Risk factors for Healthcare-Associated Infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae: a case-control study

André Luiz Silva Alvim ¹

Bráulio Roberto Gonçalves Marinho Couto ²

Andrea Gazzinelli ¹

¹ Escuela de Enfermería, Universidad Federal de Minas Gerais, Brasil. andrealvim1@hotmail.com

² Programa de Bioestadística, Centro Universitario de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<https://doi.org/10.6018/eglobal.380951>

Recibido: 27/05/2019

Aceptado: 9/11/2019

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar los factores de riesgo para infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemas.

Método: Este es un estudio retrospectivo de casos y controles que consistió en una muestra de 82 pacientes infectados y 164 controles, totalizando 246 pacientes. La recopilación de datos se realizó entre enero y mayo de 2017 mediante la búsqueda en el Sistema Automatizado de Control de Infecciones Hospitalarias y en los registros electrónicos de pacientes.

Resultados: Pacientes previamente colonizados con microorganismos gramnegativos (OR: 10.7, 95% CI: 2-60, p=0.007), con cáncer (OR: 20.8, 95% CI: 4-120, p<0.001), utilizando una catéter de doble luz (OR: 30.5, 95% CI: 2-382, p=0.008), con lesión por presión (OR: 136.2, 95% CI: 11- 1623, p<0.001) y permanecer en la Unidad de Cuidados Intensivos (OR: 1.4, 95% CI: 1.2-1.6, p <0.001) fueron más propensos a desarrollar infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemas que el grupo control. El área bajo la curva ROC mostró un buen rendimiento general (0,99; IC 95%: 0,992-0,998) del modelo de regresión logística final.

Conclusión: La colonización previa, el cáncer, el uso de catéteres de doble luz, la lesión por presión y la estancia en la UCI fueron factores de riesgo muy importantes para la adquisición de infecciones en el entorno hospitalario.

Palabras clave: Enterobacteriaceae; Infección Hospitalaria; Farmacorresistencia Microbiana.

RESUMO:

Objetivo: Avaliar os fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Método: Estudio de caso-control, retrospectivo que foi composto por uma amostra de 82 pacientes infectados e 164 controles, totalizando 246 pacientes. A coleta de dados foi realizada entre janeiro e maio de 2017, por meio de busca no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar e nos prontuários eletrônicos dos pacientes.

Resultados: Pacientes previamente colonizados com microrganismos gram-negativos (OR: 10,7, IC 95%: 2-60, p=0,007), com câncer (OR: 20,8, IC 95%: 4-120, p<0,001), utilizando cateter de duplo lúmen (OR: 30,5, IC 95%: 2-382, p=0,008), com lesão por pressão (OR: 136,2, IC 95%: 11-1623, p<0,001) e internação na Unidade de Terapia Intensiva (OR: 1,4, IC 95%: 1,2-1,6, p<0,001) tiveram maior chance de desenvolver infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* quando comparadas ao grupo controle. A área sob a curva ROC apresentou um bom desempenho geral do modelo final de regressão logística (0,99, IC95%: 0,992-0,998).

Conclusão: Colonização prévia, câncer, uso de cateter de duplo lúmen, lesão por pressão e permanência na UTI foram fatores de risco muito importantes para a aquisição de infecções no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Enterobacteriaceae; Infecção Hospitalar; Resistência Microbiana a Medicamentos.

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the risk factors for healthcare-associated infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*.

Method: This is a retrospective case-control study that consisted of a sample of 82 infected patients and 164 controls, totaling 246 patients. Data collection was performed between January and May 2017 through search in the Automated Hospital Infection Control System and in the electronic patient records.

Results: Patients previously colonized with gram-negative microorganisms (OR: 10.7, 95% CI: 2-60, p=0.007), with cancer (OR: 20.8, 95% CI: 4-120, p<0.001), using a double lumen catheter (OR: 30.5, 95% CI: 2-382, p=0.008), with pressure injury (OR: 136.2, 95% CI: 11- 1623, p<0.001) and Intensive Care Unit stay (OR: 1.4, 95% CI: 1.2-1.6, p <0.001) had a greater chance of developing Healthcare-associated Infections caused by KPC-producing *Enterobacteriaceae* than the control group. The area under the ROC curve showed a good overall performance (0.99, 95% CI: 0.992-0.998) of the final logistic regression model.

Conclusion: Previous colonization, cancer, double lumen catheter use, pressure injury and ICU stay were very important risk factors for the acquisition of infections in the hospital environment.

Key words: Enterobacteriaceae; Cross Infection; Drug Resistance, Microbial.

INTRODUCCIÓN

Las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) causadas por Enterobacterias productoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) representan un grave problema de salud pública en todo el mundo. En los Estados Unidos, aproximadamente 140.000 infecciones por enterobacterias son reportadas anualmente, de las cuales más de 9.000 fueron atribuidas a la producción de carbapenemase, con más de 600 muertes al año. En Europa, entre 2013 y 2015, todos los países informaron la ocurrencia de KPC, generando preocupaciones debido a la grave amenaza para los pacientes, ya que hay pocas opciones de tratamiento disponibles. Desde los primeros relatos en Brasil, en 2006, la aparición de casos ha alertado el equipo multidisciplinar que se esfuerza en reducir el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos ⁽¹⁻³⁾.

La alta capacidad de difusión de genes blaKPC y su resistencia a los antibióticos, en particular, a los carbapenemas, exigió medidas preventivas para reducir el riesgo de transmisión de microorganismos en los servicios de salud. Es de destacar que los protocolos para la reducción de la presión selectiva deben aplicarse si se identifican los factores de riesgo para el desarrollo de microorganismos multirresistentes ^(4,5).

La detección precoz de los factores de riesgo puede reducir la transmisión cruzada de microorganismos en el ambiente, así como la morbilidad y la mortalidad causadas por estos patógenos. Sin embargo, aún no hay consenso en la literatura acerca de qué factores de riesgo están asociados directamente a las IRAS causadas por Enterobacterias que llevan el gen KPC⁽⁴⁻⁶⁾. Por este motivo, el objetivo del presente estudio fue evaluar los factores de riesgo para Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria causadas por Enterobacterias productoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*.

MÉTODO

Este es un estudio de caso-control, retrospectivo, desarrollado en un hospital general privado en Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Este hospital tiene un promedio de 1.130 pacientes en la internación por mes.

Para la selección de la muestra, se utilizó una proporción de dos controles para cada caso (2:1). Hubo 82 pacientes y 164 controles, totalizando 246 pacientes. Los casos fueron IRAS causadas por Enterobacterias productoras de KPC entre 2013 y 2016 y los controles no fueron IRAS, pero colonizaciones por Enterobacterias no productoras de carbapenemase.

Los pacientes fueron pareados por edad y sexo en proporción. Todos los casos y controles necesitaban tener 18 años o más y tres o más días de hospitalización en el ambiente hospitalario para inclusión en el estudio.

La recolección de datos se llevó a cabo entre enero y mayo de 2017, a través de la búsqueda en el Sistema Automatizado de Control de Infección Hospitalaria y registros electrónicos de los pacientes. Un instrumento estructurado fue utilizado para recolectar datos relacionados con factores de riesgo de infección.

Los datos epidemiológicos del hospital de estudio fueron planteados por medio de búsqueda activa por las enfermeras del Servicio de Control de Infección. En este caso, la metodología *National Healthcare Safety Network (NHSN)* del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* fue utilizada con el apoyo de un software de Control de Infección. La fecha del evento infeccioso fue considerada después del tercer día de admisión del paciente.

Los posibles factores de riesgo fueron evaluados a través del registro electrónico de pacientes. Los datos obtenidos incluyeron medicamentos (uso de inmunosupresores, corticoides y uso previo de antibióticos), comorbilidades (diabetes, enfermedad del corazón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, cáncer y enfermedades hematológicas), presencia de dispositivos invasivos y datos de hospitalización (transferencia de otra institución, hospitalización previa, colonización, hospitalización actual, hospitalización en la UCI, cirugía reciente, herida quirúrgica y lesión por presión).

Durante el período de estudio, la detección de Enterobacterias productoras de KPC ocurrió por la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y la Test de Hodge Modificado (THM). La técnica de suspensión bacteriana fue utilizada en solución salina estéril de colonias aisladas en placa de agar Mueller Hinton y test de difusión en disco del antibiótico imipenem en el centro de la placa para incubación a 37°C entre 18 y 24 horas.

Tras este período inicial de detección, los microorganismos aislados fueron enviados al Laboratorio Central de Salud Pública para la aplicación de la metodología "in house" de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la identificación molecular del gen blaKPC. Todas las metodologías siguieron los parámetros determinados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio y la Nota Técnica 01/2011 de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (7,8).

Para el análisis de datos, se utilizó estadística descriptiva y exploratoria. El análisis univariante de los datos se realizó mediante intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el Odds Ratio (OR). La prueba de hipótesis fue evaluada mediante la prueba de chi-cuadrado y, cuando necesario, la prueba exacta de Fisher, que consideró un nivel de significación del 5% ($\alpha=0,05$) para pruebas bilaterales. Las variables continuas no-paramétricas fueron evaluadas por el test de Mann-Whitney.

Se utilizó la regresión logística múltiple para el análisis multivariante. Todas las variables con un valor de $p < 0,20$ fueron incluidas. A través del criterio *backward* y la prueba de Wald, las variables menos significativas fueron retiradas una por vez para el ajuste del modelo final, que sólo representaba las variables que obtuvieron un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis fueron realizadas en el *Epi Info*® versión 7.

La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) fue utilizada para evaluar la capacidad predictiva del modelo final de análisis multivariante. Además de la curva ROC, fueron realizados cálculos para simular la probabilidad de infección basada en los factores de riesgo encontrados en el análisis multivariante, ambos calculados por el programa *Microsoft Excel*® 2013. Para simular la posibilidad de infección, se utilizó la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\exp(-5.7 + 2.4X_1 + 3.0X_2 + 3.4X_3 + 4.9X_4 + 0.3X_5)}{1 + \exp(-5.7 + 2.4X_1 + 3.0X_2 + 3.4X_3 + 4.9X_4 + 0.3X_5)}$$

Donde: P = probabilidad de infección; X1 = colonización previa por microorganismos (0 o 1); X2 = cáncer (0 o 1); X3 = catéter de doble lumen (0 o 1); X4 = lesión por presión (0 o 1) y X5 = tiempo de hospitalización en la UCI (días).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal de Minas Gerais a través del Protocolo nº 1.821.249 (2016). Este fue un estudio retrospectivo en bases de datos, por lo tanto, no fue necesario el consentimiento informado del paciente. Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

La muestra del estudio consistió de 82 casos y 164 controles, totalizando 246 pacientes. El promedio de edad de los dos grupos fue de 71 años ($\pm 13,6$), con edad mínima de 30 y máxima de 93. La mayoría de los pacientes, en ambos grupos, eran de sexo masculino, casados, de color blanco y con educación secundaria completa.

La mayoría de las IRAS causadas por Enterobacterias productoras de KPC ocurrió por *Klebsiella pneumoniae* (68%) y fue diagnosticada en la sangre (30%). Hubo una alta prevalencia de infección del torrente sanguíneo (ITS) asociada con catéter venoso central (30%). La tasa de mortalidad fue de 62%.

La Tabla 1 muestra los principales resultados del análisis univariante y multivariante relacionados con las IRAS causadas por Enterobacterias productoras de KPC. Los factores de riesgo identificados por análisis multivariante fueron la colonización previa por microorganismos Gram-negativos (OR: 10,7; IC 95%: 2-60), cáncer (OR: 20,8; IC 95%: 4-120), catéter de doble lumen (OR: 30,5; IC 95%: 2-382), lesiones por presión (OR: 136,2, IC95% 11-162) y hospitalización en la UCI (OR: 1,4; IC95%: 1,2-1,6).

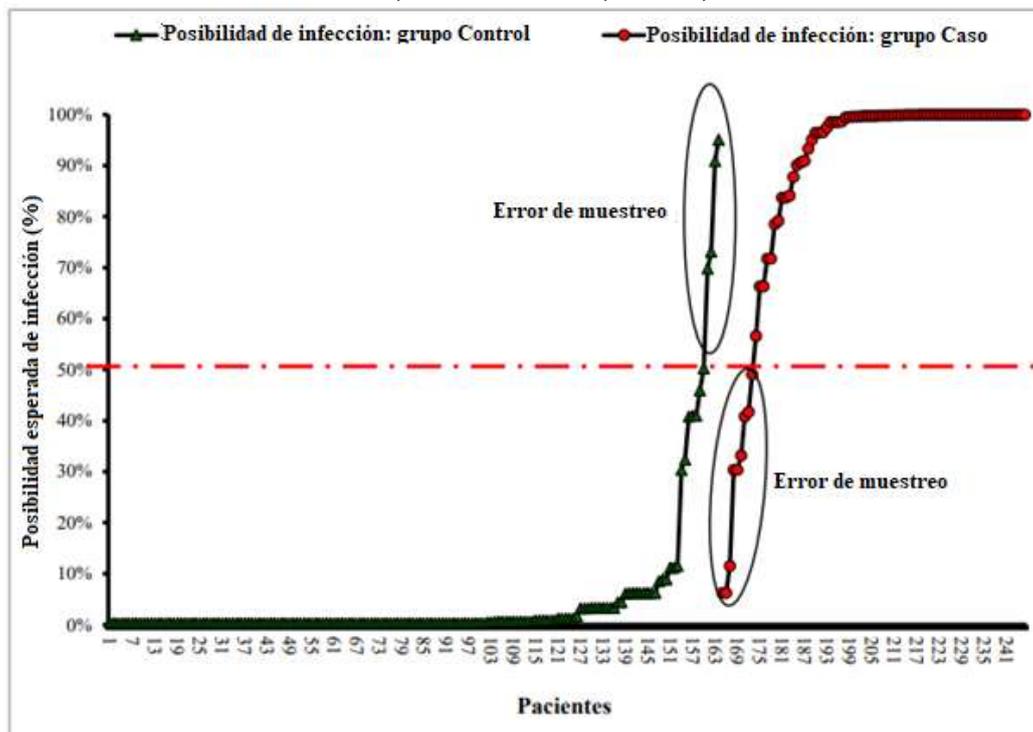
Tabla 1: Análisis univariante y multivariante de factores de riesgo asociados con IRAS causados por Enterobacterias productoras de KPC, Brasil, 2017.

Variables	Controles (n=164)	Casos (n=82)	Análisis univariante			Análisis multivariante		
			OR	IC 95%	P-valor	OR	IC 95%	p-valor
Medicamentos								
Uso de inmunosupresores*	2	12	13,9	3-64	<0,001			
Uso de corticosteroides*	2	4	4,1	1-23	0,1			
Uso previo de antibióticos	39	63	10,6	6-20	<0,001			
Uso previo de antibióticos (número de días)**	1,7	14,1	-	-	<0,001			
Comorbidades								
Diabetes	20	21	2,5	1-5	<0,001			
Cardiopatías	16	19	2,8	1-6	<0,001			
Enfermedades pulmonares crónicas	8	12	3,3	1-9	<0,001			
Enfermedad renal crónica	14	18	3,0	1-6	<0,001			
Cáncer (enfermedad activa)	14	39	9,7	5-20	<0,001	20,8	4-120	<0,001
Enfermedades hematológicas*	4	17	10,5	3-32	<0,001			
Presencia de dispositivo								
Ventilación mecánica*	5	39	28,8	11-78	<0,001			
Catéter de vejiga de demora	20	44	8,3	4-16	<0,001			
Catéter venoso central	17	60	23,6	12-47	<0,001			
Catéter de doble luz	3	11	8,3	2-31	<0,001	30,5	2-382	0,008
Datos de hospitalización								
Transferencia de otra institución	7	20	7,2	3-18	<0,001			
Hospitalización previa	28	49	7,2	4-13	<0,001			
Hospitalización previa (número de días)**	1,36	8,3	-	-	<0,001			
Colonización previa	10	45	18,7	9-41	<0,001	10,7	2-60	0,007
Hospitalización actual (número de días)**	8,3	60,6	-	-	<0,001			
Estancia en la UCI	45	76	33,6	14-82	<0,001			
Estancia en la UCI (número de días)**	1,4	29,2	-	-	<0,001	1,4	1,2-1,6	<0,001
Procedimiento quirúrgico reciente	74	44	1,4	1-2	0,224			
Herida quirúrgica	68	31	0,8	0-1	0,679			
Lesión por presión*	3	38	46,3	14-157	<0,001	136,2	11-162	<0,001

Notas: *Prueba exacta de Fisher; ** Prueba de Mann-Whitney. Abreviaturas: UCI, Unidad de Cuidados Intensivos. Fuente: Elaborada por los autores.

El área bajo la curva ROC evaluó la capacidad predictiva del modelo final de análisis multivariante mediante regresión logística y presenta un buen rendimiento general (0,99, IC 95%: 0,992-0,998) en relación con la sensibilidad de la persona como evento infeccioso. La simulación de la probabilidad de infección basada en factores de riesgo identificados en el modelo final mostró que el grupo de los casos tenía una probabilidad de infección concentrada entre el 90 y el 100%, porque los pacientes de este grupo tuvieron múltiples factores de riesgo (Figura 1).

Figura 1: Curva de simulación de probabilidad de infección por paciente entre los grupos caso y control basada en el modelo de análisis multivariante final, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.



Fuente: Elaborado por los autores.

DISCUSIÓN

La propagación del gen blaKPC es un grave problema de salud pública que afecta directamente a los tratamientos clínicos en diversos servicios de salud. Desde los primeros informes en Brasil, los casos incipientes han venido advirtiendo acerca de la importancia de controlar estos microorganismos, que implica un gran esfuerzo del equipo multidisciplinar para reducir las infecciones ⁽⁹⁾.

La tasa de mortalidad del 62% encontrada en este estudio fue similar a otros estudios que mostraron tasas superiores al 40%. Los investigadores explican que los aspectos relacionados con la complejidad del organismo, la gravedad de los pacientes y las comorbilidades influyen directamente en la alta tasa de mortalidad ^(4,10-12). Aunque el análisis de casos mixtos no es posible, los resultados indican una alta tasa de mortalidad entre los pacientes con Enterobacterias productoras de KPC.

La identificación precoz de los factores de riesgo es importante para planificar estrategias de prevención y control de las infecciones. Este estudio mostró cinco factores de riesgo, que son: 1) colonización previa, 2) hospitalización en la UCI, 3)

catéter de doble lumen, 4) lesión por presión y 5) cáncer (enfermedad activa). La mayoría de estos factores de riesgo pueden ser identificados tempranamente por los profesionales de la salud.

Se observó que la mayoría de los pacientes que presentaban colonización previa utilizaban antimicrobianos. Esto puede atribuirse a la utilización de antibióticos de amplio espectro que promueven selección en la flora intestinal, provocando una resistencia en la microflora local. En este caso, los estudios han puesto de relieve la importancia de la aplicación de los programas de prevención y control de la infección, en particular, centrados en la gestión de la utilización de antimicrobianos para reducir el riesgo de transmisión cruzada ^(11,13-15).

Los pacientes graves, a menudo sometidos a procedimientos invasivos de rutina y expuestos al uso de antibióticos de amplio espectro en la UCI, fueron considerados en riesgo para el desarrollo de IRAS. En el ambiente hospitalario, la UCI es un área destinada a la hospitalización de pacientes graves y que pueden ser portadores de microorganismos de importancia epidemiológica. Por lo tanto, la UCI puede contribuir a la mortalidad en los pacientes que ya están infectados con Enterobacterias productoras de KPC, ya que son más propensos a diversas enfermedades infecciosas ^(4,6,14,16).

El catéter de doble lumen es un tipo de procedimiento invasivo utilizado habitualmente en la UCI con una fuerte asociación con la infección por KPC. Este es un dispositivo de acceso vascular invasivo que favorece la entrada de microorganismos y aumenta las posibilidades de IRAS ^(6,15-17). Los estudios han demostrado que la enfermedad renal y diálisis son también factores que predisponen a las infecciones relacionadas con la asistencia y que pueden estar vinculados a la utilización de doble lumen ^(10,18).

En este estudio, la lesión por presión, localizada principalmente en la región sacra, se presentó como un factor de riesgo que predispone a las IRAS. Además, el 10,4% de las Enterobacterias productoras de KPC han sido encontrados en los tejidos de los pacientes hospitalizados para tratamiento terciario ^(17,19). Se sabe que la restricción a la cama, la hospitalización prolongada y el cambio de decúbito ineficaz son factores que pueden ser trabajados en forma preventiva por el equipo de asistencia para prevenir otras enfermedades provocadas por este evento adverso ⁽²⁰⁾.

Este estudio también mostró que el cáncer como una enfermedad activa es uno de los cinco factores de riesgo en el grupo de casos y corroboró un estudio que muestra los diferentes tipos de cáncer asociados con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* ⁽²¹⁾. Los procedimientos agresivos generalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad y las repetidas hospitalizaciones para quimioterapia contribuyen a la adquisición de microorganismos que predisponen a las infecciones en el ambiente hospitalario ^(11,22).

Se evaluaron los factores de riesgo encontrados en el estudio individual, por paciente, basado en el modelo final de análisis multivariante. La simulación de la probabilidad de infección mostró que cuanto mayor el número de factores de riesgo atribuidos al paciente, mayor es la probabilidad de infección.

El cálculo de la simulación de la probabilidad de infección mostró que el grupo de los casos tuvo la probabilidad prevista concentrada entre el 90 y el 100%, ya que había un mayor número de factores de riesgo en relación con el grupo control que permaneció debajo del 10%. La mayoría de los factores de riesgo tienen

características modificables y, por tanto, pueden ser reconocidos rápidamente por el equipo multidisciplinario, y trabajados temprano en el ambiente hospitalario.

Porque esto es un estudio caso-control, se destacan algunas limitaciones que deben ser reconocidas. La recolección de datos ocurrió retrospectivamente, y por esta razón, se observaron problemas de registros de datos en los registros electrónicos. Además, hay fallos de las recetas médicas en relación con los antibióticos prescritos, generando dudas en relación a la monoterapia o terapia combinada y, por lo tanto, los investigadores decidieron ignorar estas variables.

CONCLUSIÓN

En este estudio, fue posible evaluar los factores de riesgo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por Enterobacterias productoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*. La colonización previa, el cáncer, el uso de catéter de doble lumen, la lesión por presión y la hospitalización en la UCI fueron factores de riesgo muy importantes para la adquisición de infecciones en el ambiente hospitalario.

La mayoría de los factores de riesgo pueden ser minimizados cuando los programas de prevención y control de la infección son aplicados efectivamente en el ambiente hospitalario. Los servicios de salud deben establecer medidas que reduzcan la propagación de KPC para aplicar programas que promuevan el uso racional de los antimicrobianos y estimular la vigilancia constante en todos los aspectos que corresponden a las directrices actuales para la prevención y el control de las infecciones.

REFERENCIAS

1. Monteiro J, Santos AF. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 [cited 2018 Feb 14];53(1):333-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00736-08>
2. World Health Organization. *Antimicrobial resistance Global Report on Surveillance*. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2014 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). CRE Toolkit*. Atlanta [Internet]. CDC; 2015 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
4. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 14];7(1):32-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/2229-516X.198520>
5. Abboud CS, de Souza EE, Zandonadi EC, Borges LS, Miglioli L, Monaco FC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on a cardiac surgery intensive care unit: successful measures for infection control. *J Hosp Infect* [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 14];94(1):60-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.010>
6. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 15];35(10):1679-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2710-0>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Nota Técnica nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multiresistentes*. Brasília:

- ANVISA [Internet]. 2013 [cited 2018 Fev 14]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute [Internet]. 2012 [cited 2018 Fev 14]. Available from: <https://clsi.org/about/about-clsi/about-clsi-antimicrobial-and-antifungal-susceptibility-testing-resources/>
9. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALT, Cassol R, Falci DR. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. Clin Biomed Res [Internet]. 2015 [cited 2018 Fev 15];35(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.51134>
10. Carrilho C, Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. BMC Infect Dis [Internet]. 2016 [cited 2018 Fev 15];16:629. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1979-z>
11. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2015 [cited 2018 Fev 16];21(12):1106.e1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.001>
12. Souza ES, Belei RA, Carrilho CMDM, Matsuo T, Yamada-Ogatta SF, Andrade G, et al. Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. Texto Contexto Enferm [Internet]. 2015 [cited 2018 Fev 16]; 24(1):220-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015002940013>
13. Lubert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection [Internet]. 2014 [cited 2018 Fev 15];42(2):309-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-013-0547-3>
14. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2012 [cited 2018 Fev 16];67(12):2976-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks316>
15. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. J Hosp Infect [Internet]. 2017 [cited 2018 Fev 16];96(2):111-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.010>
16. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. 2013 [cited 2018 Fev 15];77(2):169-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.007>
17. Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amim IM, How KB, Tan KY, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2015 [cited 2018 Fev 16];4:26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-015-0066-3>
18. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in

- therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 18];70(7):2133-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv086>
19. Murri R, Fiori B, Spanu T, Mastroiosa I, Giovannenze F, Taccari F, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: retrospective single-center case series. *Infection* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 18];45(2):209-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-016-0968-x>
20. Borghardt AT, Prado TN, Bicudo SDS, Castrol DS, Bringuentel ME. Pressure ulcers in critically ill patients: incidence and associated factors. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 15];69(3):460-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690307i>
21. Meatherall B, Gregson D, Ross T, Pitout JD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Am J Med* [Internet]. 2009 [cited 2018 Feb 16];122(9):866-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.03.034>
22. Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 16];20(Suppl 1):102-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050009>

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia