

# Infección por *Klebsiella pneumoniae* Productora de Carbapenemasa en Receptores de Trasplante Renal

Salmito de Almeida Campos Júnior<sup>1</sup> , Renato Demarchi Foresto<sup>1</sup> , Laila Almeida Viana<sup>1</sup> ,  
Lúcio Roberto Requião-Moura<sup>1</sup> , Helio Tedesco-Silva Junior<sup>1</sup> , José Medina-Pestana<sup>1</sup> 

1. Universidade Federal de São Paulo   
– Hospital do Rim – Fundação Oswaldo  
Ramos, São Paulo (SP), Brasil.

 [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436\\_esp](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436_esp)

Autor correspondiente:  
salmitojunior@gmail.com

Editor de Sección  
Edna Frasson S Montero

Recibido  
Jun. 6, 2021

Aprobado  
Jun. 8, 2022

Conflicto de interés  
Nada a declarar.

Cómo Citar

Como Citar:  
Campos Júnior SA, Foresto RD, Viana  
LA, Requião-Moura LR, Tedesco-Silva  
Junior H, Medina-Pestana J. Infección  
por *Klebsiella pneumoniae* Productora  
de Carbapenemasa en Receptores de  
Trasplante Renal. BJT. 2022.25(03):e0122.  
[https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436\\_esp](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436_esp)

eISSN  
2764-1589



**Resumen:** Existe una tendencia de aumento del número de casos de infección por bacterias multi-resistentes, teniendo en vista el uso indiscriminado y, a veces, excesivo de antibióticos de amplio espectro en el ambiente hospitalario. Esas infecciones generaron un gran impacto, principalmente en pacientes inmunosuprimidos sometidos al trasplante de órganos sólidos. Datos nacionales revelaron un aumento significativo de las tasas de infecciones por bacterias multi-resistentes. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la incidencia y demografía de las infecciones relacionadas a la asistencia a la salud por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC). Este es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, realizado en centro único (Hospital del Riñón) con evaluación de los resultados de receptores de trasplante renal con infección por KPC entre noviembre del 2009 y diciembre del 2015. En nuestro centro, infección de corriente sanguínea por KPC tuvo mayor prevalencia, seguida de infección del aparato urinario. La mortalidad general en 30 días fue del 36%, semejante a la encontrada en la literatura internacional. La infección por bacterias multi-resistentes es una condición clínica grave en pacientes transplantados y constituye un desafío terapéutico.

**Descriptores:** Trasplante de Riñón; Infecciones por *Klebsiella*; Infección Hospitalaria; Resistencia Beta-lactámica.

## INTRODUCCIÓN

Infecciones por bacterias multi-resistentes se han convertido en un problema de salud pública mundial en los últimos años, con necesidad incluso de nuevos términos para clasificar esas bacterias, como multidroga-resistente, espectro de resistencia extendido y pandroga resistente.<sup>1</sup> Las causas del desarrollo y de la diseminación de esas bacterias son multifactoriales, basadas en la utilización indiscriminada de antimicrobianos en el tratamiento de infecciones en seres humanos por períodos prolongados, así como por medio del contacto con profesionales de salud o equipos médicos contaminados.<sup>2</sup>

En el 2017, el Center for Disease Control and Prevention (CDC) publicó un documento que evaluó la gravedad del escenario mundial y las perspectivas de la evolución de los organismos multidroga-resistentes en los Estados Unidos de América. Fundamentado en el impacto clínico y económico, en la incidencia, en la transmisibilidad, en la disponibilidad de antibióticos eficaces y en las barreras de prevención, el CDC clasificó esos microorganismos como amenaza grave a la salud pública. Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina y algunos bacilos gram-negativos tienen gran implicación en el control infeccioso que aún no fue resuelto.<sup>3</sup> *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la cefuroxima, ceftriaxona, azitromicina y tetraciclina y *Clostridium difficile* necesitan de atención y de acciones inmediatas y agresivas para su control.<sup>2</sup>

Datos nacionales revelaron un aumento significativo de las tasas de infección por bacterias multi-resistentes notificadas a la Coordinación de Vigilancia en

Salud (Covisa), órgano municipal que responde al órgano federal del Ministerio de la Salud. En el 2011, el 14% de las *Klebsiella pneumoniae* aisladas en las infecciones de corriente sanguínea en los hospitales de San Pablo fueron identificadas como resistentes a los carbapenémicos. Ya en el 2016, esa proporción aumentó para el 53%.<sup>4</sup>

En el escenario actual, observamos que la infección por bacterias multi-resistentes es un tema muy discutido y estudiado entre profesionales de la salud, pero está siendo difundido también para el público no especializado. Varias publicaciones de la prensa no especializada han descrito para la población general la preocupación actual con estas infecciones y han explicado sobre ellas. La revista *Veja* publicó en el 2016 un artículo titulado “La era post-antibiótico”, alertando para un posible escenario en que los antibióticos ya no tendrán efecto y reforzando la escasez de inversión en nuevos medicamentos.<sup>5</sup> La revista americana *The Economist*, también en el 2016, lanzó el reportaje “When the drugs don’t work: how to combat the dangerous rise of antibiotic resistance” (“Cuando los medicamentos no funcionan: cómo combatir el riesgo del aumento de la resistencia a los antibióticos”, en traducción libre), haciendo una alerta a la población sobre el riesgo de infecciones que ya no tendrán tratamiento y de que la resistencia está diseminada.<sup>6</sup> La revista americana *Time*, en el 2017, publicó el artículo “Why bacteria are more threatening than ever” (“Por qué las bacterias están más amenazadoras que nunca”, traducción libre), haciendo una mención al uso indiscriminado de antibióticos y, consecuentemente, al aumento de la resistencia bacteriana.<sup>7</sup> La BBC, también en el 2017, publicó un reportaje llamado “Superbacterias avanzan en Brasil y llevan a las autoridades de la salud a correr contra el tiempo”, relatando que el 43,3% de las infecciones hospitalarias son asociadas a la *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos.<sup>8</sup> Estas publicaciones demuestran la preocupación que las infecciones por bacterias multi-resistentes han traído en los últimos años.

La infección por bacterias resistentes genera un gran impacto principalmente en pacientes sometidos al trasplante de órganos sólidos. Los sitios de infección varían en la literatura, siendo los más comunes el aparato urinario y la infección de sitio quirúrgico.<sup>9,10</sup> Un factor de riesgo adicional encontrado fue la realización de trasplante de múltiples órganos, teniendo en cuenta que en estos pacientes el procedimiento quirúrgico es complejo, con necesidad de dispositivos invasivos adicionales y mayor tiempo de internación. Otro factor de riesgo fue el uso de catéter uretral, con mayor predisposición a la infección del aparato urinario. La incidencia de la infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa es de 3-10% en la literatura, pudiendo la mortalidad en 30 días llegar al 42%.<sup>9</sup>

El objetivo de este estudio fue describir la incidencia y demografía de las infecciones relacionadas a la asistencia a la salud en el Hospital del Riñón (San Pablo, SP, Brasil) por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) y las principales medidas de control y prevención introducidas en este período.

## MATERIAS Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio*

Fue realizado un estudio retrospectivo, descriptivo, que tuvo como objetivo presentar los datos demográficos y densidades de incidencia de las infecciones relacionadas a la asistencia a la salud en el Hospital del Riñón – Fundación Oswaldo Ramos –, asociado a la Escuela Paulista de Medicina, de la Universidad Federal de San Pablo, especializado en trasplante renal, habiendo hecho cerca de 900 trasplantes en los últimos años. El hospital posee 151 camas, siendo 16 en terapia intensiva y nueve del tipo hospital-día.

La recogida de datos ocurrió en el período de noviembre del 2009 a diciembre del 2015. Fueron recolectados los datos de prontuarios de los pacientes y anonimizados para el análisis. De acuerdo con el protocolo hospitalario, rutinariamente son recolectados cultivos de vigilancia en pacientes asintomáticos en la admisión y en el alta de la unidad de terapia intensiva (UTI), semanalmente, tanto en el sector de enfermería como en la UTI, y en pacientes que ingresaron para la realización de trasplante renal y/o pancreático. Esos cultivos de vigilancia no fueron tenidos en consideración en el análisis. Fueron evaluadas las infecciones de corriente sanguínea asociadas al catéter venoso central, infecciones del aparato urinario 30 días después del trasplante, infección pulmonar asociada a la ventilación mecánica, infecciones del aparato urinario asociado al catéter vesical en la UTI e infección de sitio quirúrgico. Los mecanismos de resistencia eran identificados por prueba de Hodge y por *polymerase chain reaction* (PCR). Fueron evaluados todos los pacientes con cultivo positivo para enterobacterias resistentes a los carbapenémicos por la producción de la enzima KPC, comprobada por PCR o prueba fenotípica, que cerraron criterios de infección relacionada a la asistencia a la salud según criterios del CDC. Se analizaron las densidades de incidencia de infección por ese microorganismo en el período y las principales medidas de control introducidas.

### *Análisis estadístico*

Las variables numéricas fueron resumidas por intermedio de la media o de la mediana y de los intervalos intercuartiles (IIQ), dependiendo de su distribución, y las variables categóricas, bajo la forma de frecuencia absoluta y porcentaje. Se realizaron solamente análisis descriptivos.

La incidencia fue calculada por el número de pacientes infectados en el período en cuestión, así como por el número estimado de pacientes transplantados en el período de recogida de datos del estudio en seguimiento en el servicio de trasplante del Hospital del Riñón.

## RESULTADOS

De noviembre del 2009 a diciembre del 2015, fueron identificados 86 casos de infecciones por *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos, y tres pacientes tuvieron más de un episodio de infección, siendo de esta forma 86 infecciones en 82 pacientes. Lo que observamos fueron dos momentos con mayor densidad de incidencia de infecciones por *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos en el cuarto trimestre del 2013 y en el primer trimestre del 2015.

De estas infecciones, 74 ocurrieron en pacientes transplantados renales, 12 en transplantados de páncreas-riñón. Cerca del 65% eran hombres, siendo la mayor causa de enfermedad renal crónica a glomerulonefritis, seguida de enfermedad renal asociada a diabetes (Tabla 1). La mediana de edad de estos pacientes fue de 50 años (IIQ 14-73 años), y el sitio más frecuente fue infección de corriente sanguínea, seguida de infección del aparato urinario, infección de sitio quirúrgico e infección del aparato respiratorio inferior. Todos estaban en uso de corticoide, siendo el tacrolimo el segundo medicamento más utilizado (86%). La mortalidad general en 30 días fue del 36%, la infección del aparato respiratorio presentó la mayor tasa de mortalidad, con 60%, y la infección del aparato urinario, la menor mortalidad, 15,38% (Gráfico 1). En la Tabla 1, se encuentran los principales datos demográficos de los 82 pacientes evaluados.

**Tabla 1.** Datos demográficos, clínicos y relacionados al trasplante.

Demográficos	
Edad (mediana) – años (intervalo intercuartil)	50 (14-73)
Género femenino – número (%)	27 (32,92%)
Género masculino – número (%)	55 (67,08%)
Etnia – número (%)	
Caucasiano	44 (53,66%)
Negro	20 (24,39%)
Pardo	17 (20,73%)
Otra	1 (1,22%)
Clínicos	
Etiología de la enfermedad renal – número (%)	
Glomerulonefritis	50 (60,97%)
Diabetes <i>mellitus</i>	24 (29,27%)
Nefropatía hipertensiva	4 (4,88%)
Otras	4 (4,88%)
Trasplante	
Tipo de donador – número (%)	
Donador vivo	33 (40,24%)
Donador fallecido	49 (59,76%)
Mismatches HLA – número	
Mismatches HLA 0	66
Mismatches HLA 1	94
Mismatches HLA 2	59
Realizaron diálisis antes del trasplante – número	81
Tiempo en diálisis en años – media, mediana, desvío estándar	4, 3, 3,96
Tiempo de isquemia fría – número (%)	
< 10 horas	13 (15,85%)
11-15 horas	8 (9,76%)
16-25 horas	40 (48,78%)
> 26 horas	15 (18,29%)
No determinado	6 (7,32%)
Terapia de inmunosupresión – número (%)	
Tacrolimo	71 (86,58%)
Everolimo	2 (2,43%)
Azatioprina	28 (34,14%)
Corticoide	82 (100%)

HLA: *human leucocyte antigen*.

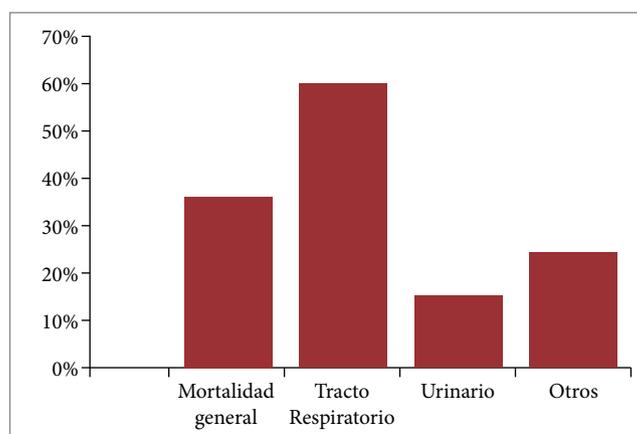


Gráfico 1. Mortalidad general y de acuerdo con el sitio de infección.

## DISCUSIÓN

Infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tienen un importante impacto clínico y epidemiológico en las infecciones relacionadas a la asistencia a la salud. La mayoría de esas infecciones está asociada a pacientes ingresados por períodos prolongados, con necesidad del uso de dispositivos y antibióticos.<sup>11</sup> Para evaluar la diseminación de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos en el mundo, optamos por investigar los artículos de revisión, descritos a continuación.

Según la publicación “Global spread of carbapenemasa: producing Enterobacteriaceae”, del 2011, del CDC, fueron identificados casos de infección por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos por la producción de KPC en los siguientes países: Estados Unidos, Puerto Rico, Brasil, Argentina, Colombia, Israel, China, Grecia, Italia, Hungría, Suiza, Polonia, Alemania, Finlandia, Suecia, Noruega, Dinamarca, Holanda, Bélgica, Reino Unido, Irlanda, Francia, España y Portugal.<sup>12</sup>

Una publicación de *Lancet Infectious Diseases* de 2013 titulada “Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas” describe la diseminación de la *K. pneumoniae* en el mundo, citando a Canadá, Argentina, Brasil, Escocia, Irlanda, España, Francia, Italia, Polonia, Grecia, Israel, India, China, Australia y Nueva Zelanda.<sup>13</sup>

Artículos más recientes mostraron infecciones detectadas también en Australia, Malasia, Venezuela, Líbano, Nepal, Rusia y provincias en el sur de África.<sup>14-19</sup> Fueron identificados en la publicación global “Dissemination of carbapenemasa-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods”, del 2016, de la revista *Frontiers in Microbiology*, infecciones por KPC en 44 países.<sup>20</sup> Otro artículo, publicado en el 2016 en *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, identificó infecciones por KPC en países localizados en el Mediterráneo.<sup>21</sup> Siendo así, al integrar esos artículos a los de revisión analizados, podemos mapear por lo menos 59 países que describieron en sus regiones infecciones por esa bacteria resistente.<sup>12-22</sup>

Infecciones por bacterias resistentes a los carbapenémicos se están diseminando por los países y continentes hace por lo menos 25 años, desde su primer registro, en los Estados Unidos, en 1996.<sup>13</sup> En la revisión de literatura realizada identificamos publicaciones de infecciones causadas por bacterias con este mecanismo de resistencia en diferentes países, detectadas en todos los continentes.<sup>12-22</sup> En el 2013, fue publicado un artículo de revisión en que fueron descritos menos de 10 casos en Australia y Nueva Zelanda de infección por bacterias productoras de KPC, que fueron asociados al turismo y a la inmigración de paciente de otros países, incluso los países poseyendo un fuerte sistema de control de prevención de infección por bacterias multi-resistentes.<sup>13</sup>

Con el objetivo de evaluar los datos epidemiológicos de las infecciones por *K. pneumoniae* productora de KPC en los sitios relacionados a los órganos de administración de salud en los estados de Brasil, fueron investigadas las siguientes páginas: portal del Ministerio de la Salud, portal de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), portal de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) y el Departamento de Informática del Sistema Único de Salud (Datusus). Ellos, hasta este momento, no presentaban datos liberados al público sobre infecciones por KPC, excepto Covisa, que suministra datos semestrales sobre infecciones de corriente sanguínea en las UTI, en los cuales son evaluados *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos, pero sin distinción del mecanismo de resistencia.

Se investigó, por tanto, información sobre infecciones y colonizaciones por enterobacterias productoras de la enzima KPC con base en los artículos publicados. Fueron excluidos artículos con estudios moleculares, que no describían las infecciones y que no podrían identificar el origen de las cepas evaluadas. Los artículos fueron obtenidos por medio de las palabras-clave “KPC” y “Brasil” en los sitios de búsqueda de artículos como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Biblioteca Virtual

en Salud (BVS). Con eso, logramos levantar el total de 62 artículos, entre ellos 24 pertinentes al estudio, y estos abarcaron 17 de los 26 estados brasileños que ya presentaron datos de infección/colonización por bacterias productoras de la enzima KPC.<sup>12,23-44</sup>

Para evaluar los hospitales que presentaron casos de infección/colonización por bacterias productoras de la enzima KPC en el estado de San Pablo, fue realizado un levantamiento hecho en el portal de búsquedas de artículos científicos PubMed y SciELO con las siguientes palabras-clave: “KPC”, “resistant”, “enterobacteriaceae” y “San Pablo”, generando el resultado de 68 artículos. De estos, 57 fueron excluidos por no encajarse en el requisito de esta investigación, resultando en 11 artículos. Los criterios de exclusión fueron: artículos que no identificaron el hospital de origen de la infección; artículos publicados por hospitales de San Pablo, pero referentes a pacientes de otros estados; estudios moleculares que evalúan el mecanismo de resistencia, pero no describen el origen de las cepas; y los artículos que no identificaron la carbapenemasa KPC o no identificaron enterobacterias. Así, se totalizaron 12 artículos pertinentes a este estudio, en los cuales identificamos dos hospitales en ciudades del estado de San Pablo y ocho de la capital paulista.

En el estado de San Pablo, el Hospital Municipal Dr. José de Carvalho Florence, de la ciudad de São José dos Campos,<sup>45</sup> y el Hospital de las Clínicas de la ciudad de Ribeirão Preto<sup>9,23,46-54</sup> describen infecciones por enterobacterias productoras de la carbapenemasa KPC. En la ciudad de San Pablo los siguientes hospitales fueron identificados: el Hospital del Corazón y el Hospital San Pablo,<sup>47</sup> el Hospital de las Clínicas,<sup>9,45</sup> el Instituto del Cáncer del Estado de San Pablo,<sup>45,48</sup> el Hospital Dante Pazzanese de Cardiología,<sup>49-51</sup> el Hospital Heliópolis,<sup>52</sup> el Hospital Brigadeiro<sup>53</sup> y el Hospital M'boi Mirim.<sup>54</sup>

En Brasil, así como en muchos otros países, no existe un programa de vigilancia de todas las infecciones causadas por bacterias multi-resistentes. Esa escasez de datos también es reflejo de la falta de laboratorios especializados en identificar los mecanismos de resistencia de esas bacterias. Siendo así, el número de casos descritos aquí probablemente no revela la actual situación epidemiológica. Con base en ese levantamiento, podemos observar que el país tampoco posee una estructura bien sedimentada de vigilancia de estas infecciones.

El estado de San Pablo es uno de los principales polos de producción académica del país, además de tener su fuerza económica y ser la ciudad más populosa de Brasil. De este modo, facilita el entendimiento de que contiene grandes hospitales y un acervo mayor de datos epidemiológicos y muestras disponibles, como es demostrado en este estudio. Después de diversos levantamientos de datos en buscadores como PubMed y SciELO, fue posible percibir que la mayor parte de las publicaciones del Estado está relacionada a la ciudad de San Pablo.

El hospital que más realiza transplantes renales en el mundo es el Hospital del Riñón. Son realizados aproximadamente 900 transplantes renales y 20 transplantes de páncreas por año allí, y el hospital mantiene el seguimiento ambulatorio de aproximadamente siete mil transplantados renales.<sup>55</sup> En él fueron levantados los datos que evaluaron las infecciones asociadas a la asistencia a la salud en pacientes transplantados renales. Observamos una tasa de mortalidad alta, principalmente con relación a las infecciones asociadas a la ventilación mecánica, y no es posible descartar que el *status* de gravedad de esos pacientes haya contribuido para ese resultado, pues no fue levantado el score de gravedad. En el 2013, tuvimos un aumento importante del número de casos mundialmente, y con la implantación de un paquete de medidas locales fue observada una disminución de las densidades de incidencia.

En este primero momento, fueron intensificadas las medidas de prevención de infecciones relacionadas a las bacterias multi-resistentes, con la recogida de cultivo de vigilancia de todo el hospital semanalmente, entrenamiento del equipo multidisciplinario, *feedback* de nuevos casos para los equipos, en reuniones diarias, y revisión de todos los procesos de limpieza y desinfección. En el segundo momento fueron reforzadas nuevamente las medidas de prevención por medio del entrenamiento para equipo multiprofesional, y las medidas relacionadas a la infección de corriente sanguínea también fueron reforzadas, pues presentaban las mayores densidades de infección, y fueron mantenidas las recogidas de cultivo de vigilancia de la UTI.

Los sitios de infección más comúnmente encontrados en nuestro estudio fueron infección en corriente sanguínea, aparato urinario y sitio quirúrgico, mientras en la literatura internacional el aparato urinario es el sitio de mayor incidencia. La mortalidad, del 36%, encontrada fue semejante a lo que otros estudios reportan, pudiendo llegar a hasta 42%.

Por tratarse de un estudio descriptivo epidemiológico, no logramos inferir los reales motivos del aumento de la tasa de infecciones en aquel período. No fueron recolectados datos en un segundo momento ni los esquemas de tratamiento antibióticos realizados por los pacientes después de las medidas de vigilancia implementadas.

## CONCLUSIÓN

Medidas de control deben ser fuertemente seguidas y monitoreadas para disminuir los riesgos de diseminación de estas infecciones. Aumentamos la frecuencia de recogida de vigilancia en el período de internación de los pacientes, sobre todo en el sector de terapia intensiva, y reforzamos entrenamiento con el equipo multidisciplinario sobre medidas de higiene hospitalaria. En este estudio brasileño, se verificó la concordancia con respecto al sitio de infección afectado, así como a la mortalidad general.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribuciones científicas e intelectuales sustantivas para el estudio:** Foresto RD, Requião-Moura LR, Tedesco-Silva Junior H y Medina-Pestana J; **Concepción y diseño:** Campos Júnior SA y Foresto RD; **Recogida, análisis e interpretación de los datos:** Foresto RD, Viana LA y Tedesco-Silva Junior H; **Redacción del artículo:** Campos Júnior SA, Foresto RD y Viana LA; **Revisión crítica:** Requião-Moura LR, Tedesco-Silva Junior H y Medina-Pestana J; **Aprobación final:** Campos Júnior SA.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

Todos los datos fueron generados o analizados en el presente estudio.

## FINANCIAMIENTO

No se aplica.

## AGRADECIMIENTOS

Le agradecemos a todo el equipo del Núcleo de Enseñanza e Investigación del Hospital del Riñón por posibilitar e incentivar la investigación científica.

## REFERENCIAS

1. 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(3):268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CRE Technical Information. Estados Unidos. CDC; 2019.
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HICPA. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35(10 Suppl. 2):S165-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.006>
4. São Paulo. Análise dos dados do sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do estado de São Paulo 2016. São Paulo; 2016.
5. Loiola R. A era pós-antibiótico. *Veja.* 2016.
6. When the drugs don't work: how to combat the dangerous rise of antibiotic resistance. *The Economist.* 2016.
7. Park A, Tweeten L. Why bacteria are more threatening than ever. *Time.* 2017.
8. Guimarães K. Superbactérias avançam no Brasil e levam autoridades de saúde a correr contra o tempo. *BBC Brasil.* 2017.
9. Freire MP, Abdala E, Moura ML, de Paula FJ, Spadão F, Caiaffa-Filho HH, et al. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection.* 2015;43(3):315-23. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0743-4>
10. Cicora F, Mos F, Paz M, Allende NG, Roberti J. Infections with blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in renal transplant patients: a retrospective study. *Transplant Proc.* 2013;45(9):3389-93. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.064>
11. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1413-8. <https://doi.org/10.1128/aac.01103-07>
12. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
13. 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):785-96. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70190-7)
14. Partridge SR, Ginn AN, Wiklendt AM, Ellem J, Wong JS, Ingram P, et al. Emergence of blaKPC carbapenemase genes in Australia. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(2):130-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.10.006>

15. Low YM, Yap PS, Abdul Jabar K, Ponnampalavanar S, Karunakaran R, Velayuthan R, et al. The emergence of carbapenem resistant. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:5. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0164-x>
16. Daoud Z, Farah J, Sokhn ES, El Kfoury K, Dahdouh E, Masri K, et al. Multidrug-resistant enterobacteriaceae in lebanese hospital wastewater: implication in the one health concept. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):166-74. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0090>
17. Parajuli NP, Acharya SP, Mishra SK, Parajuli K, Rijal BP, Pokhrel BM. High burden of antimicrobial resistance among gram negative bacteria causing healthcare associated infections in a critical care unit of Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:67. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0222-z>
18. Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Ilina EN, Lobzin YV, Shlyapnikov SA, et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(2):152-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004>
19. Singh-Moodley A, Perovic O. Antimicrobial susceptibility testing in predicting the presence of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):536. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1858-7>
20. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol*. 2016;7:895. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>
21. Girmenia C, Serrao A, Canichella M. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in Mediterranean countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016032. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2016.032>
22. Falco Restrepo AD, Velásquez Nieves MA, Takiff H. Molecular characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients in a Public Hospital in Caracas, Venezuela. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(7):411-6. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.010>
23. Andrade LN, Vitali L, Gaspar GG, Bellissimo-Rodrigues F, Martinez R, Darini AL. Expansion and evolution of a virulent, extensively drug-resistant (polymyxin B-resistant), QnrS1-, CTX-M-2-, and KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 international high-risk clone. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2530-5. <https://doi.org/10.1128/jcm.00088-14>
24. Biberg CA, Rodrigues AC, do Carmo SF, Chaves CE, Gales AC, Chang MR. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in the Midwest region of Brazil. *Braz J Microbiol*. 2015;46(2):501-4. <https://doi.org/10.1590/s1517-838246246220140174>
25. Margate E, Magalhães V, Fehlberg LC, Gales AC, Lopes AC. KPC-producing *Serratia marcescens* in a home-care patient from Recife, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(4):359-60. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652015000400016>
26. Silva KE, Cayô R, Carvalhaes CG, Patussi Correia Sacchi F, Rodrigues-Costa F, Ramos da Silva AC, et al. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in Carbapenem-Resistant *Serratia marcescens* Isolates from an Outbreak in a Brazilian Teaching Hospital. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2324-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.00727-15>
27. Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, Kusano EJ, Chebabo A, Pereira RM, et al. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(2):174-7. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20144154>
28. Fehlberg LC, Carvalho AM, Campana EH, Gontijo-Filho PP, Gales AC. Emergence of *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-2 carbapenemase in Paraíba, Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(6):577-80. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.001>
29. Nicoletti AG, Fehlberg LC, Picão RC, Machado AeO, Gales AC. Clonal complex 258, the most frequently found multilocus sequence type complex in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Brazilian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4563-4. <https://doi.org/10.1128/2FAAC.00219-12>
30. Chang MR, Biberg CA, Lopes FA, Tetila AF, Pignatari AC. The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the bla(kpc) gene in State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):114-5. <https://doi.org/10.1590/0037-868215502013>
31. Seki LM, Pereira PS, de Souza MaP, Conceição MeS, Marques EA, Porto CO, et al. Molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(2):274-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.01.006>
32. Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):265-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn484>
33. Cavalcanti FL, Mirones CR, Paucar ER, Montes L, Leal-Balbino TC, Morais MM, et al. Mutational and acquired carbapenem resistance mechanisms in multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(8):1003-9. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150233>
34. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Fanti KS, Levin AS. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(1):113-5. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000100019>
35. Rossi Gonçalves I, Ferreira ML, Araujo BF, Campos PA, Royer S, Batistão DW, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):322-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>

36. Rodrigues Perez LR, Dias CG. Emergence of Infections due to a Polymyxin B-Resistant KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Critically Ill Patients: What Is the Role of a Previous Colonization? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(2):240-1. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.294>
37. Rieger A, Mohr G, Vargas da Silva L, Fernando de Oliveira C, Pereira da Rocha M. Update on monitoring the spread of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella* spp. in South Brazil. *J Hosp Infect*. 2016;92(1):107-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.013>
38. Martins WM, Almeida AC, Nicoletti AG, Cayó R, Gales AC, Alves LC, et al. Coproduction of KPC-2 and QnrB19 in *Klebsiella pneumoniae* ST340 isolate in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;83(4):375-6. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.003>
39. Arend LN, Toledo P, Pilonetto M, Tuon FF. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in different facilities in Southern Brazil. *Am J Infect Control*. 2015;43(2):137-40. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.11.003>
40. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALTD, Cassol R, Falci DR. Characteristics of patients colonized by KPC-producing enterobacteriaceae in a tertiary hospital from Porto Alegre, Brazil. *Porto Alegre, Brazil. Clin Biomed Res*. 2015;35(1):20-6. <https://doi.org/10.4322/2357-9730.51134>
41. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):312-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dks396>
42. Almeida AC, de Sá Cavalcanti FL, Vilela MA, Gales AC, de Moraes MA, Camargo de Moraes MM. *Escherichia coli* ST502 and *Klebsiella pneumoniae* ST11 sharing an IncW plasmid harbouring the bla(KPC-2) gene in an Intensive Care Unit patient. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(4):374-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.05.022>
43. Zavascki AP, Zoccoli CM, Machado AB, de Oliveira KR, Superti SV, Pilger DA, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: a widespread threat in waiting? *Int J Infect Dis*. 2010;14(6):e539-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.004>
44. Soares VM. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing (KPC) in a tertiary hospital. *J Bras Patol Med Lab*. 2012;48(4):251-3. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000400003>
45. de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, et al. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):179.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.010>
46. Gaspar GG, Bellissimo-Rodrigues F, Andrade LN, Darini AL, Martinez R. Induction and nosocomial dissemination of carbapenem and polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):483-7. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0041-2015>
47. da Silva JO, Yu MC, Doi A, de Araujo MR, Neto PA, Furtado GH. Successful treatment of lower urinary tract infections with oral fosfomicin: a report of three cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(3):358-60. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0289-2014>
48. Freire MP, Pierrotti LC, Filho HH, Ibrahim KY, Magri AS, Bonazzi PR, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(2):277-86. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2233-5>
49. 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*. 2016;94(1):60-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.010>
50. Abboud CS, Monteiro J, Stryjewski ME, Zandonadi EC, Barbosa V, Dantas D, et al. Post-surgical mediastinitis due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Clinical, epidemiological and survival characteristics. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(5):386-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.015>
51. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x> 2012;14(2):198-205.
52. Beirão EM, Furtado JJ, Girardello R, Ferreira Filho H, Gales AC. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):69-73. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000100013>
53. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Ogassavara CT, Levin AS. Spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Sao Paulo, Brazil. *J Hosp Infect*. 2011;79(2):182-3. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.05.023>
54. Almeida LP, Carvalho FP, Marques AG, Pereira AoS, Bortoleto RP, Martino MD. Ertapenem disk performance to predict *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase produced by Gram-negative bacilli isolated in a São Paulo city public hospital. Einstein (Sao Paulo). 2012;10(4):439-41. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082012000400008>
55. Pestana JM. A pioneering healthcare model applying large-scale production concepts: Principles and performance after more than 11,000 transplants at Hospital do Rim. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016;62(7):664-71. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.07.664>