Invest Clin 67(2): 300 - 318, 2026 https://doi.org/10.54817/IC.v67n2a11

Revisión panorámica de Enterobacterales productores de carbapenemasas en Venezuela: Características microbiológicas, epidemiológicas y moleculares.

Elba Guerrero, Howard Takiff, Lizeth Caraballo y Luis Querales

Laboratorio de Genética Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

Palabras clave: *Enterobacteriaceae* Resistentes a los Carbapenémicos; Venezuela; *Klebsiella pneumoniae*; KPC.

Resumen. Las infecciones causadas por Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos, antibióticos considerados de última línea, representan una amenaza creciente para la salud pública. El principal mecanismo de resistencia es la producción de carbapenemasas, cuya tipificación es importante para orientar las decisiones terapéuticas. Asimismo, la epidemiología molecular aporta información esencial para el monitoreo y el control de estos microorganismos. En este contexto, se realizó una revisión de los reportes sobre Enterobacterales productores de carbapenemasas en Venezuela, con el objetivo de sintetizar la información disponible, incluyendo las especies bacterianas y enzimas detectadas, la susceptibilidad antibiótica, los elementos móviles asociados y la tipificación molecular de las cepas, así como destacar las tendencias epidemiológicas en el país. El análisis de los estudios reveló que *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae)* productora de carbapenemasas (KPC) ha sido la enterobacteria reportada con mayor frecuencia; sin embargo, la metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi (NDM) muestra una tendencia creciente, en concordancia con la situación en América Latina. La caracterización molecular de los aislados ha sido limitada, lo que resalta la necesidad de fortalecerla en futuras investigaciones. En general, se evidencia una brecha de conocimiento que requiere estudios sistemáticos para comprender mejor la dinámica y el impacto de estos agentes patógenos en Venezuela.

Autor de correspondencia: Elba Guerrero. Laboratorio de Genética Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela. Correo electrónico: eguerrero@ivic.gob.ve

Comprehensive overview of carbapenemase-producing Enterobacterales in Venezuela: microbiologic, epidemiologic, and molecular features.

Invest Clin 2026; 67 (2): 300 – 318

Key words: Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*; Venezuela; *Klebsiella pneumoniae;* KPC.

Abstract. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales, which are considered last-line antibiotics, represent a growing threat to public health. The primary resistance mechanism is carbapenemase production, and characterizing these enzymes is essential for guiding therapeutic decisions. Likewise, molecular epidemiology provides critical information for monitoring and controlling these microorganisms. In this context, we reviewed reports of carbapenemase-producing Enterobacterales in Venezuela, synthesizing available data on bacterial species, antibiotic susceptibility, resistance-conferring enzymes, associated mobile genetic elements, molecular typing, and epidemiological trends. Analysis of these studies revealed that KPC-producing Klebsiella pneumoniae has been the most frequently reported carbapenemase-producing enterobacterium, although NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) is on the rise, consistent with the situation in the rest of Latin America. Overall, we identified a knowledge gap, especially in the molecular characterization of carbapenem-resistant isolates, that requires systematic studies to better understand the dynamics and impact of these pathogenic agents in Venezuela.

Recibido: 05-12-2025 Aceptado: 02-03-2026

INTRODUCCIÓN

El aumento de las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos es reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una grave amenaza para la salud humana. En el año 2019 a nivel global se estimaron 4,95 millones de muertes asociadas a este fenómeno, de las cuales 1,27 millones fueron directamente atribuibles a esta causa [1].

El orden Enterobacterales agrupa diversas especies patógenas oportunistas que con frecuencia presentan perfiles de multirresistencia o MDR (Multidrug-Resistant, por sus siglas en inglés), definida como la resistencia simultánea a tres o más clases de antibióticos, condición que representa un desafío para el tratamiento de las infecciones asociadas [2].

La emergencia de Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, antibióticos considerados de última línea en el manejo de infecciones graves, constituye un problema prioritario de salud pública dada su asociación con el aumento de fracasos terapéuticos, y por lo tanto de la morbilidad y mortalidad especialmente en entornos hospitalarios. Un metaanálisis publicado en 2014 estimó que hasta un 44% de las muertes en casos de infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos fueron directamente atribuibles a la resistencia [2], evidenciando su impacto clínico.

La resistencia a carbapenémicos puede deberse a la presencia simultánea de mecanismos como la producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y la pérdida de porinas, pero comúnmente está asociada

a la producción de carbapenemasas. Estas enzimas, que hidrolizan a los carbapenémicos y otros β-lactámicos, se agrupan en tres de las clases moleculares de Ambler, un sistema de clasificación de las β-lactamasas, a saber: la clase A, que corresponde a serinocarbapenemasas, así denominadas porque contienen este aminoácido en su sitio activo; la clase B, conformada por metalo-β-lactamasas (MBL) que requieren de un ión metálico para su actividad y son inhibidas por agentes quelantes; y la clase D, representada por oxacilinasas que muestran niveles bajos de hidrólisis de carbapenémicos[3]. Las principales carbapenemasas por su dispersión y repercusión son las producidas por *Klebsiella pneumoniae* o KPC que pertenece a la clase A, metalo-betalactamasa New Delhi (NDM, por sus siglas en inglés) que es una MBL o clase B, y metalo-betalactamasa codificada por integrón tipo Verona (VIM, por su acrónimo en inglés), otra carbapenemasa relevante tipo MBL. KPC confiere resistencia a todos los β-lactámicos disponibles, mientras que NDM confiere resistencia a la gran mayoría de esta clase de antibióticos, pero es incapaz de hidrolizar aztreonam. A nivel mundial se han reportado más de 150, 29 y 40 variantes de KPC, NDM y VIM, respectivamente [4,5].

Se ha registrado diseminación global de las Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC) impulsada por el aumento en el uso de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas MDR y el uso indiscriminado de estos fármacos, lo cual se acentuó con la pandemia de COVID-19 [6]. Adicionalmente, la crisis sanitaria debida a la pandemia de COVID-19 provocó una disminución en el financiamiento de actividades de vigilancia, prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en países de ingresos bajos y medios [7].

En Venezuela el alcance de esta problemática no se ha caracterizado de manera exhaustiva, por lo cual, el presente trabajo proporciona un análisis de los reportes publicados sobre Enterobacterales productores de carbapenemasas en el país con el objetivo de sintetizar el conocimiento actual e identificar las principales limitaciones a considerar en futuras investigaciones.

MÉTODOS

Para la búsqueda de estudios que reportan Enterobacterales productores de carbapenemasas en Venezuela se utilizaron los términos: "carbapenemase", "enterobacteria" o "Enterobacterales" y "Venezuela" o "Latin America" en las bases de datos PubMed y Google Académico. Se examinaron las 82 publicaciones que resultaron de la búsqueda en PubMed y las 150 primeras de Google Académico, así como las referencias en los artículos revisados.

Se incluyeron los estudios originales en inglés y español, en los que describen la detección de carbapenemasas en Enterobacterales aisladas en Venezuela, especificando el tipo o familia de enzima, y fecha o período de aislamiento. No se consideraron artículos de revisión ni resúmenes de presentaciones en congresos.

Adicionalmente se consultó la página web del "Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos" (PROVENRA) (https://provenra.com.ve/). Específicamente, fueron examinados los datos de susceptibilidad a meropenem de *Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)*, *Enterobacter cloacae (E. cloacae)* y *Escherichia coli (E. coli)* entre los años 2005 y 2020 (año más reciente con información disponible). La última búsqueda bibliográfica y la última consulta a la página de PROVENRA se realizaron en julio y agosto de 2025, respectivamente. Las proporciones resultantes del análisis del conjunto de estudios se presentan como porcentajes y frecuencias. Para la representación gráfica de datos se utilizó el programa Excel.

RESULTADOS

Aspectos generales

Se analizaron 33 estudios publicados entre 2008 y 2025 [7–39], de manera que se abarca un periodo de 18 años, incluyendo 5 años sin ninguna publicación (2009-2010, 2013 y 2023-2024), 5 con solo una (2008, 2011, 2012, 2018 y 2025), 2 años con dos (2015 y 2022), 3 años con tres (2014, 2019 y 2020), dos con cuatro estudios (2017 y 2021) y uno con siete publicaciones (2016).

El enfoque de los artículos evaluados es heterogéneo; unos estudian Enterobacterales en general [8–12], mientras que otros reportan un grupo de aislados de *K. pneumoniae* [13–21] *Enterobacter* spp. [22–24] o *E. coli* [25,26]. Algunos estudios también incluyen especies Gram negativas pertenecientes a otros ordenes taxonómicos como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* [20,21,27] o bacterias Gram positivas y levaduras [28]. Se encontraron varios reportes de caso o de un solo aislado [29–33] y estudios internacionales que incluyen cepas productoras de carbapenemasas aisladas en Venezuela [7,24,26,27,34–39]. Algunos de los estudios internacionales no desglosan las especies bacterianas por país (3 estudios que suman 36 aislados) [36–38], y otros no especifican por país esta información ni el total de aislados positivos para carbapenemasas [34,39].

La mayoría de los estudios se centran en bacterias productoras de carbapenemasas, pero algunos se enfocan en el análisis de β-lactamasas en general [8,12,13], mientras que otros caracterizan tanto carbapenemasas como BLEE [25,28]. Casi la totalidad de aislados provenían de pacientes, solo un estudio incluyó además aislados de ambiente hospitalario y personal de salud [10]. Las fuentes de aislamiento fueron diversas, siendo frecuentes hemocultivo, urocultivo y secreciones. Los estudios analizados reportan un total de 940 aislados de Enterobacterales productores de carbapenemasas, con tres estudios concentrando más de la mitad de los mismos (662 aislados) [10,11,21].

En la Tabla 1 se indican los métodos utilizados en los estudios sobre EPC en Venezuela. Entre los trabajos que especifican los métodos para la identificación de las especies, el uso de pruebas bioquímicas convencionales fue el más frecuente, seguido de MALDI-TOF (ionización por desorción láser asistida por matriz). Para evaluar la susceptibilidad a antibióticos, se reportó difusión en disco o más comúnmente determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), esta última en su mayoría por microdilución[24,25,27,33,34,37], en algunos casos usando los sistemas automatizados "microScan" [15,17,31,37] o "VITEK" [28,36]; pero también por dilución en agar [30] o dilución en caldo [16,32]. Los métodos fenotípicos utilizados para detección de carbapenemasas incluyen: sinergia de doble disco [7–9,11–16,18,19,21,25,28–32]; Test de Hodge Modificado (THM) [9–11,15–18,21,28,32]; discos combinados[10,15,22]; Blue Carba [7–9,13,20,21]; método de inactivación de carbapenémicos (CIM por sus siglas en inglés); [7,30] y Carba-NP [7,20].

Como método confirmatorio para la detección de carbapenemasas se describe el uso de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) seguida o no de secuenciación Sanger para la identificación de la variante. Tres estudios utilizaron únicamente métodos fenotípicos en la detección de carbapenemasas. Pocos estudios han incluido tipificación molecular y análisis de elementos móviles (Tabla 1). Asimismo, solo 3 estudios realizaron secuenciación de genoma completo, específicamente dos estudios de aislados colectados dentro de los programas de vigilancia global SMART ("Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends") e INFORM ("International Network for Optimal Resistance Monitoring") [24,26]. Adicionalmente, un estudio analizó el genoma completo de una cepa de *E. coli* por presentar el gen de resistencia a colistina *mcr-1*, que portaba además el gen bla_{NDM-1} [33].

Especies bacterianas y tipos de carbapenemasas

El primer aislamiento reportado de una EPC en Venezuela fue obtenido en 2005 y

Tabla 1. Métodos utilizados en los estudios sobre Enterobacterales productores de carbapenemasas en Venezuela.

Objetivo	Tipo de Método	Número de estudios	Referencias
Identificación de especies	Solo pruebas bioquímicas convencionales*	9	8,9,11–13,19,21,22,30
	PCR	1	20 (1)
	MicroScan o VITEK	4	17,28,31,36
	MALDI-TOF	8	26,27,32–35,37,38 (1)
	PCR+secuenciación Sanger	1	23
Susceptibilidad a antibióticos	Difusión en disco	12	8–14,18,19,21,22,29
	Determinación de CMI	17	15–17,20,24–28,30–35,37,38
Detección e identificación de Carbapenemasas	Solo pruebas Fenotípicas*	3	8,13,25
	PCR	14	7,9–12,14,15,19,21,23,30,31,36,39
	PCR+Secuenciación Sanger	15	16–18,20,22,24,26–29,32,34,35,37,38
Tipificación molecular	Solo ERIC-PCR o REP-PCR*	3	13,14,22
	PFGE	2	15,19
	MLST	6	16–18,20,24,33 (2)
Determinación de filogrupos (*E. coli*)	PCR múltiple de Clermont	2	25,28
Análisis de plásmidos y otros MGE	Conjugación y/o transformación	3	17,18,32
	Detección de transposón	4	16–18,24 (2)

*En estudios que adicionalmente emplearon otro método, solo el confirmatorio es indicado. (1)Adicionalmente utilizaron un sistema comercial de identificación bioquímica. (2)Por secuenciación de genoma completo. MALDI-TOF: Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz. CMI: Concentración mínima inhibitoria; PFGE: Electroforesis en Gel de Campo Pulsado; ERIC-PCR: PCR basada en Secuencias Repetitivas Intergénicas; REP-PCR: PCR basada en Secuencias Repetitivas Extragénicas Palindrómicas; MLST: Tipificación Multilocus de Secuencia; MGE: Elementos Genéticos Móviles.

corresponde a *K. pneumoniae* portadora de bla_{VIM} [30]. En la Fig. 1 se presenta una línea de tiempo de los primeros aislamientos de cada tipo de carbapenemasa en tres especies de EPC en Venezuela. En los años 2008 y 2009, por primera vez, se aisló una EPC con KPC o NDM [19,20], respectivamente, ambas correspondientes a *K. pneumoniae.* Las primeras Enterobacterales productores de GES (una serino carbapenemasa) y de una carbapenemasa tipo OXA-48 (oxacilinasa) se aislaron en Venezuela entre 2017 y 2019, en ambos casos presentando también NDM, pero no se notificaron las especies bacterianas [34].

En Venezuela *K. pneumoniae* ha sido, por amplio margen, la especie de Enterobacterales productora de carbapenemasas reportada con más frecuencia, representando el 79,3% de los casos documentados (718 de 903 aislados). A esta le siguen miembros del complejo *E. cloacae* (7,4%, 67/903), *E. coli* (5,6% (51/903) y *K. oxytoca* (4,1%, 37/903). Otras especies observadas son: *Enterobacter aerogenes* (actualmente *Klebsiella aero-*

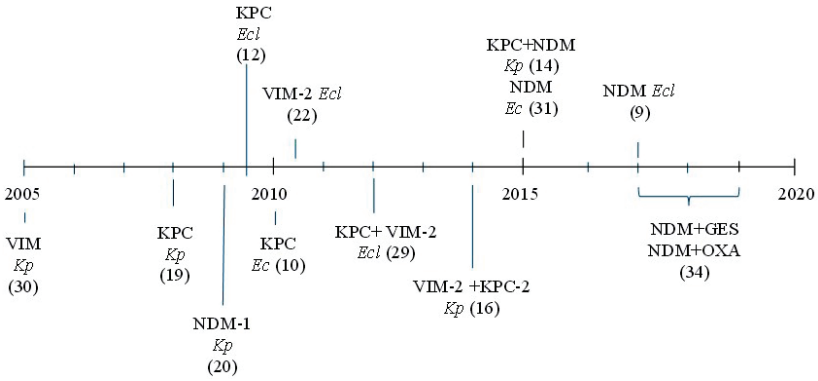

Fig. 1. Línea de tiempo del primer aislamiento reportado para cada tipo o combinación de carbapenemasas en las principales especies de Enterobacterales en Venezuela. *Kp*: *K. pneumoniae*; *Ecl*: *E. cloacae*; *Ec*: *E. coli*; KPC: *K. pneumoniae* Carbapenemasa; NDM: Nueva Delhi Metalo-β-lactamasa; VIM: Verona Metalo-β-lactamasa codificada por integrón. Entre paréntesis se indica la referencia.

genes), *Pantoea agglomerans, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Serratia marcescens y Citrobacter koseri*, con solo 1 a 13 aislados por especie, sumando un total de 30 aislados (3,3%, 30/903) (Fig. 2A). En su mayoría, estas últimas fueron identificadas solo por pruebas bioquímicas convencionales o no se especifica la metodología empleada en su identificación [10,11]. Además, un aislado de *Enterobacter sp.* productor de carbapenemasa no fue clasificado a nivel de especie.

A continuación, se presentan las proporciones de las carbapenemasas detectadas de forma aislada, sin coproducción, excepto cuando se indique lo contrario. Las carbapenemasas KPC, NDM y VIM se encontraron en *K. pneumoniae*, complejo *E. cloacae* y *E. coli*; siendo KPC la más frecuente, con proporciones de 88% (632/718), 91% (61/67) y 70,6% (36/51), respectivamente en las tres especies. Entre el total de EPC, por detección molecular se reportó 92,3% (830/899) aislados productores de KPC, 2,7% de NDM (24/899), 2,1% (19/899) VIM y 2,9% (26/899) productores de dos carbapenemasas (Fig. 2B), específicamente KPC+NDM o KPC+VIM. De los distintos tipos de carbapenemasas detectadas, se han encontrado las variantes KPC-2, NDM-1 y VIM-2 [16–18,20,22,24,26–29,32,33,35]. Adicionalmente, por métodos únicamente fenotípicos, se detectaron 19 aislados productores de serinocarbapenemasas reportadas como KPC pero sin la confirmación molecular; así como 23 aislados con MBL no especificada, uno de los cuales portaba además el gen bla_{KPC} [8,13,15,25].

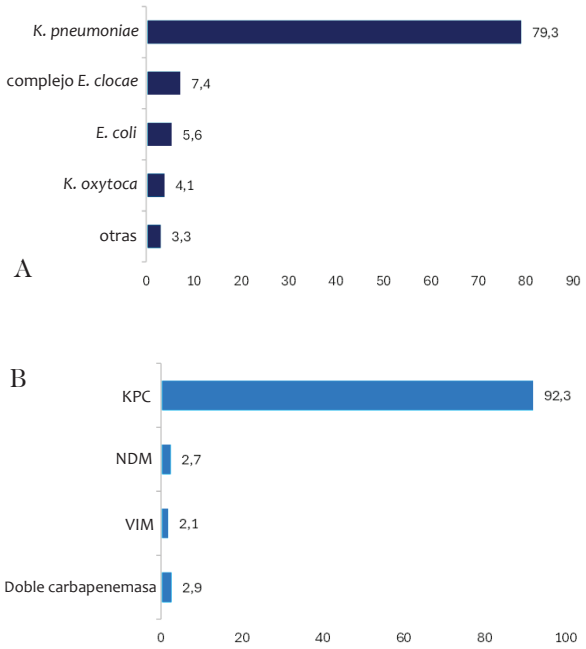

Fig. 2. Porcentaje de especies de Enterobacterales productoras de carbapenemasas (A) y de los tipos de carbapenemasas (B) reportadas en Venezuela. KPC: *K. pneumoniae* Carbapenemasa; NDM: Nueva Delhi Metalo-β-lactamasa; VIM: Verona Metalo-β-lactamasa codificada por integrón.

El estudio de Pillonetto y col. [39] que analiza aislamientos con perfil de susceptibilidad indicativo de producción de carbapenemasas, obtenidos entre 2015 y 2020 en América Latina y el Caribe, reporta 53,16% de KPC, 41,14% de NDM y 5,7% de VIM, en Enterobacterales de Venezuela, correspondientes a 158 genes de carbapenemasas detectados en 157 aislados [39]. Sin embargo, no desglosa por país la proporción atribuible a aislados productores de dos carbapenemasas ni el total de aislados positivos para cualquiera de las carbapenemasas probadas, por lo que estos datos no fueron incluidos en el análisis general.

Por otra parte, un estudio del programa de vigilancia global "Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance" (ATLAS), analizó aislados de EPC entre 2017 y 2019 de varios países de América Latina. Este trabajo reportó la presencia en Venezuela de Enterobacterales con NDM+GES y NDM junto con una carbapenemasa tipo OXA-48 [34], sin especificar el número de aislados para cada caso. Adicionalmente, observaron una proporción de aislados productores de NDM de Venezuela en Enterobacterales no susceptibles a meropenem de 48,5% (16/33). Esta cifra es considerablemente mayor que lo reportado en un estudio previo que abarca el periodo 2015-2017, donde encontraron solo 2 aislados de *Enterobacteriaceae* con NDM-1 entre 18 productores de carbapenemasas (11%) [34,37,40]. Asimismo, dos estudios con un pequeño número de aislamientos recientes de Venezuela detectaron una proporción mayor de NDM o MBL respecto a KPC o serinocarbapenemasas, concretamente 14:2 en aislados de 2018 y 8:4 de 2018-2019, ambos en el estado Aragua [8,9].

La distribución por estados se puede apreciar en la Fig. 3. Las EPC han sido detectadas en muestras de pacientes de 10 entidades del país que incluyen la región central, occidental y oriental, específicamente: Caracas, Zulia, Aragua, Carabobo, Sucre, Anzoátegui, Miranda, La Guaira, Mérida y Bolívar. La presencia de Enterobacterales productores de dos carbapenemasas ha sido detectada en dos estados: en Sucre se halló *K. pneumoniae* productora de KPC+NDM (5 aislados), así como *E. cloacae* y *Enterobacter hormaechei* con KPC+VIM (un aislado de cada especie); y en Anzoátegui encontraron 19 aislados de *K. pneumoniae* productores de KPC+VIM [7,14,16,23,29].

Proporción de Enterobacterales no susceptibles a meropenem

La proporción (y el número) de aislados de *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli* no

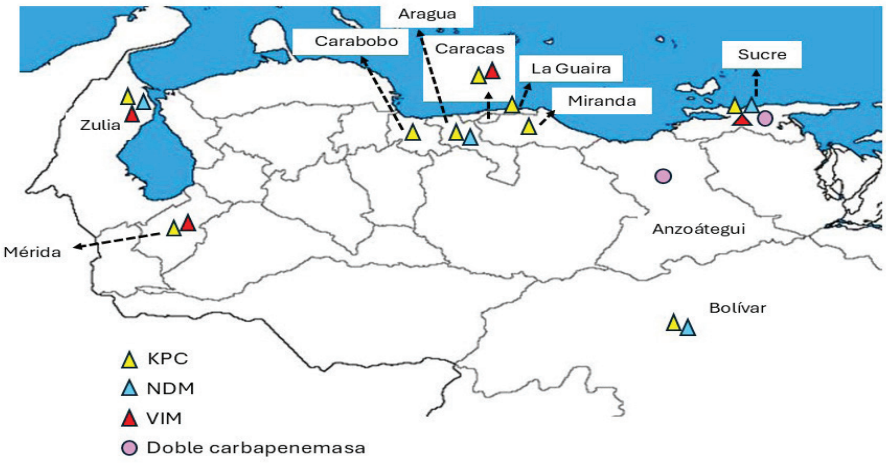

Fig. 3. Distribución geográfica de los distintos tipos de carbapenemasas detectadas en Enterobacterales en Venezuela. KPC: *K. pneumoniae* Carbapenemasa; NDM: Nueva Delhi Metalo-β-lactamasa; VIM: Verona Metalo-β-lactamasa codificada por integrón.

susceptibles a meropenem (aquellos resistentes y con susceptibilidad intermedia) en Venezuela entre 2005 y 2020 fue obtenida de la página web de PROVENRA, que recopila datos sobre resistencia a antibióticos provenientes de laboratorios clínicos ubicados en diferentes estados del país. Entre los años 2008 y 2012 se observa una tendencia creciente en la proporción de *K. pneumoniae* no susceptible, con valores en el rango de 2,2% (149/6619) a 21,1% (873/4133). Posteriormente se presentan fluctuaciones de hasta 13,7 puntos porcentuales; en 2019 hubo un repunte y para 2020 esta proporción alcanzó el 14,5% (110/759) (Fig. 4).

La proporción de *E. coli* no susceptible a meropenem fue considerablemente inferior a la observada para *K. pneumoniae* en todo el período analizado, siendo el mayor valor 6,8% (176/2605) en el año 2013 y llegando solo a 1,7% (44/2532) en 2020. No obstante, en general el número de aislados no susceptibles de *E. coli* por año fue comparable al registrado para *K. pneumoniae*, con un promedio de 149 y 232 aislados no susceptibles, respectivamente para las dos especies. Por su parte, la proporción de *E. cloacae* se asemeja a la de *K. pneumoniae* y alcanzó el 12,2% (31/254) en el año 2020 (Fig. 4).

Proporción de Enterobacterales productores de carbapenemasas

La proporción de EPC en relación al total del conjunto de Enterobacterales evaluados, o por especie, en siete estudios [8,9,12–14,37,38] se presenta en la Tabla 2. En la mayoría de estos trabajos el tipo de muestra no formaba parte de los criterios de selección. En consecuencia, se infiere que las fuentes de aislamiento fueron diversas, o bien se indica que es así, excepto en uno donde todos los aislados provenían de hemocultivos de pacientes con sepsis [8]. La proporción de aislados productores de carbapenemasas en el conjunto de especies de Enterobacterales (o *Enterobacteriaceae*) fue generalmente baja (menor a 3%), pero en el estudio de hemocultivos alcanzó 16%. Además, la proporción de aislados productores de carbapenemasas fue mucho mayor (de 6,9% a 44%) cuando se consideró únicamente *K. pneumoniae*.

Por otra parte, entre los aislados resistentes a carabepenémicos un estudio reportó 86/91 (94,5%) cepas de *Enterobacteriaceae* productoras de KPC [11].

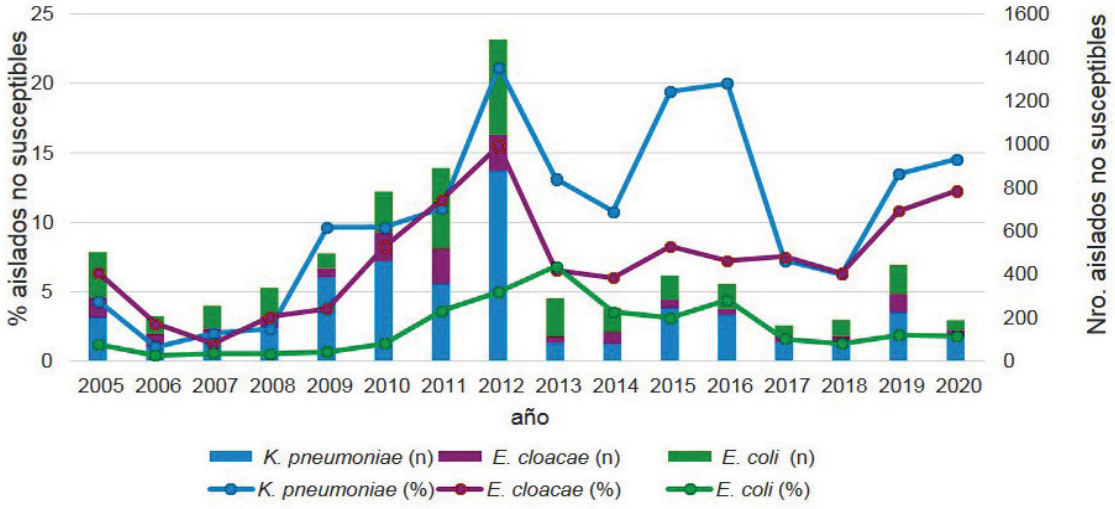

Fig. 4. Proporción (líneas) y número (barras) de aislados de *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli* no susceptibles (resistentes o con susceptibilidad intermedia) a meropenem en Venezuela. Gráfico realizado a partir de datos del Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA).

Tabla 2. Proporción de Enterobacterales productores de carbapenemasas en Venezuela.

Año / Periodo	Región (Institución)	Grupo/Especie	EPC/EBT (%)	Referencia
oct 2009-ene 2010	Caracas (8 hospitales)	Enterobacterales (general)	4/1235 (0,32%)	12
mar-ago 2018	Aragua-Maracay (un laboratorio clínico)	Enterobacterales (general)	16/605 (2,64%)	9
ene 2018-jun 2019	Aragua (varios centros médicos)	Enterobacterales (general)	12/73 (16%)	8
2008-2014	NE	*Enterobacteriaceae*	16/2411 (0,66%)	38
2012-2015	NE	*Enterobacteriaceae*	18/1201 (1,5%)	37
feb-mar 2015	Aragua (varios centros médicos)	*K. pneumoniae*	22/72 (30,5%)	13
ene-jun 2015	Sucre-Cumaná (un hospital)	*K. pneumoniae*	4/58 (6,9%)	14
mar-ago 2018	Aragua-Maracay (un laboratorio clínico)	*K. pneumoniae*	13/90 (14,4%)	9
ene 2018-jun 2019	Aragua (varios centros médicos)	*K. pneumoniae*	11/25 (44%)	8
mar-ago 2018	Aragua-Maracay (un laboratorio clínico)	Complejo *E. cloacae*	3/14 (21,4%)	9

EB_T: total de Enterobacterales evaluadas; NE: no especificado (estudios de vigilancia internacional).

Estas cepas fueron obtenidas de 14 centros de salud de Caracas y otras entidades del país en el período 2010-2011. En tanto que en un hospital de Maracaibo durante los años 2016-2017, 148/181 (81,8%) aislados de *K. pneumoniae* eran productores de KPC o VIM [21].

Tipificación molecular

El estudio de las relaciones genéticas entre aislados bacterianos resistentes a antibióticos es crucial para identificar patrones de diseminación y optimizar las estrategias de vigilancia y control de la resistencia antibiótica. De los estudios revisados, 13/33 presentan las relaciones genéticas entre los aislados, de los cuales 6 utilizaron tipificación multilocus de secuencia (MLST por sus siglas en inglés) [16–18,20,24,33]; cuatro de *K. pneumoniae*, uno de *E. coli* y uno de *E. cloacae*. En los dos últimos casos utilizaron MLST a partir de secuencias de genoma completo. Otros 5 trabajos usaron solo una de las siguientes técnicas de tipificación: ERIC-PCR (PCR basada en secuencias repetitivas intergénicas de enterobacterias) para *K. pneumoniae* [14] o *Enterobacter* spp. [22], REP-PCR (PCR basada en secuencias repetitivas extragénicas palindrómicas) para *K. pneumoniae* [13] o electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE por sus siglas en inglés) para *K. pneumoniae* [15,19].

El uso de técnicas basadas en la amplificación de secuencias repetidas permitió evidenciar la diseminación clonal de *K. pneumoniae* co-productora de KPC y NDM (mediante ERIC-PCR) en 3 unidades de un hospital de Cumaná durante 2015 [14]. Asimismo, mediante REP-PCR se identificó un genotipo predominante en aislados de *K. pneumoniae* productores de serinocarbapenemasa o MBL en diferentes centros de salud del estado Aragua [13].

El método MLST determina la combinación de alelos de un grupo de genes que tienen bases polimórficas, mediante la secuenciación de un fragmento de cada gen (locus), y asigna a cada perfil un tipo de secuencia

o ST ("Sequence Type") que consiste en el conjunto de alelos de todos los genes analizados. La identificación por MLST permite la comparación precisa de cepas entre laboratorios e internacionalmente. De los principales ST de *K. pneumoniae* en Venezuela, destaca ST833, con 28 aislados que provienen de Anzoátegui, Maracaibo y Caracas [16–18,20]. Le siguen ST11 con 14 aislados entre Caracas y Maracaibo [17,20]; ST273 y ST147 en 9 y 8 aislados de Maracaibo, respectivamente [18,20], y ST437 hallado en 7 aislados de Carabobo[18]. Entre los ST de *K. pneumoniae* identificados con menos frecuencia se encuentran ST15, ST17, ST1035 y ST1535, cada uno en un aislado, así como ST14 y ST45 en 3 aislados cada uno [17,18]. Adicionalmente, se identificaron cuatro nuevos ST: ST1858 en dos aislados de Carabobo, ST1859 y ST1860 cada uno en 2 aislados de Caracas y ST1857 en un aislado de la misma ciudad [17,18].

El ST833 se detectó entre los años 2009 y 2012 en un hospital de Maracaibo, indicando su persistencia en el tiempo. Mientras, dos aislados del ST147 se obtuvieron en fechas próximas en distintas salas del mismo hospital, evidenciando dispersión clonal[20]. Similarmente, mediante el análisis por PFGE de *K. pneumoniae* portadora de bla_{KPC} se detectaron clones diseminados durante 2009 y 2015 en un hospital de Cumaná, y clones persistentes en un hospital del Distrito Capital entre 2010 y 2012. La PFGE también permitió detectar una alta variabilidad genética en un grupo de cepas aisladas en varios centros de salud de diferentes estados entre 2010 y 2011 [14,19].

Por su parte, un estudio global de aislados de *Enterobacter* spp. productores de carbapenemasas, obtenidos entre 2008 y 2014, incluyó tres aislados del complejo *E. cloacae* (portadores de bla_{KPC}) de Venezuela que fueron identificados como ST516, ST523 y ST526 [24], mientras que la cepa de *E. coli* portadora de bla_{NDM-1} evaluada por MLST pertenece al ST19 [33].

Grupos filogenéticos de *E. coli*

Se han descrito ocho grupos filogenéticos en *E. coli* (A, B1, B2, C, D, E, F y G), varios de los cuales se han asociado con hábitats específicos y con infecciones de tipo intestinal o extraintestinal. Millán y col. [25] y Quijada-Martínez y col. [28] evaluaron la distribución de *E. coli* en grupos filogenéticos mediante alguno de los dos protocolos de Clermont basado en PCR múltiples. Uno de los estudios empleó el esquema clásico de 3 genes que solo puede identificar los grupos A, B1, B2 y D, mientras el otro estudio utilizó el esquema ampliado de PCR cuádruplex más dos simples que permite diferenciar además los grupos C, E and F [25,28]. En las cepas productoras de carbapenemasas se observó seis del filogrupo A, cinco del B2 y una del grupo B1 [25,28].

Elementos genéticos móviles asociados

Los plásmidos, principalmente los conjugativos, constituyen una vía fundamental para la diseminación de determinantes de resistencia a antibióticos. En tres estudios sobre Enterobacterales productores de carbapenemasas de Venezuela, utilizaron ensayos de conjugación (y en uno también de transformación) para evaluar la capacidad de transferencia y posible localización plasmídica de bla_{KPC}. Se encontró que 37/54 aislados de *K. pneumoniae* y un aislado de *K. oxytoca* portaban el gen bla_{KPC} en elementos conjugativos [17,18,32], mientras 12 de los aislados de *K. pneumoniae* lo llevaban en plásmidos presuntamente no conjugativos [17].

En 72 cepas de *K. pneumoniae* aisladas en Venezuela, de 73 cepas evaluadas mediante PCR, se ha confirmado la asociación del gen bla_{KPC-2} con el transposón Tn4401, específicamente con la isoforma "b" [16–18], una de las 8 isoformas de Tn4401 que se han descrito [41]. El transposón Tn4401b también porta bla_{KPC} en cepas del complejo *E. cloacae* aisladas en Venezuela, como fue evidenciado mediante secuenciación de genoma completo [24].

Resistencia a antibióticos no β-lactámicos

El tratamiento de infecciones causadas por Enterobacterales productores de carbapenemasas puede incluir fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tigeciclina o colistina [42], por lo tanto, es importante conocer los niveles de resistencia a estos antibióticos entre las EPC.

La Tabla 3 presenta los resultados de 8 estudios sobre la proporción de resistencia a antibióticos no β-lactámicos en aislados de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas obtenidos entre 2005 y 2016. Se observa una alta proporción de resistencia frente a quinolonas, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol, con valores mínimos de 50% (11/22) para gentamicina y de 63,6% (14/22) para levofloxacina. Los antibióticos con menor proporción de aislados resistentes fueron colistina (entre 0 y 3%), y tigeciclina (de 0 a 33,2%). Adicionalmente, el programa INFORM reportó, entre 2012 y 2015, datos correspondientes a 12-16 aislados de Enterobacteriacea portadores de bla_{KPC} provenientes de Venezuela, con una proporción de susceptibilidad de 37,5% para levofloxacina, 56,3% para amikacina, y 100% para colistina y tigeciclina [37].

Tabla 3. Resistencia a antibióticos no β-lactámicos en aislados de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas en Venezuela.

Antibiótico	Proporción de aislados resistentes (%)	Referencias
Gentamicina	224/319 (70,1) 12/22 (54,5) 11/22 (50) 8/14 (57,1) 3/3 (100) 1/1 (100)	10,15,17,20,28,30
Amikacina	212/319(66,4) 5/22 (22,7) 8/22(36,4) 12/19 (63,1) 1/1 (100)	10,15–17,30
Levofloxacina	260/319 (81,4) 14/22 (63,6) 13/14 (92,9)	10,17,20
Ciprofloxacina	267/319 (83,5) 17/22 (77,3) 18/22 (81,8) 18/19 (94,7) 4/4 (100) 3/3 (100) 1/1 (100)	10,14–17,28,30
Ácido Nalidíxico	309/319 (96,9) 19/22 (86,4) 4/4 (100) 3/3 (100)	10,14,15,28
Trimetoprim-Sulfametoxazol	277/319 (86,8) 17/22 (77,3) 13/14 (92,9) 3/4 (75)	10,14,17,20
Cloranfenicol	245/319 (76,7) 8/19 (42,1)	10,16
Tetraciclina	259/319(81) 5/22(22,7) 16/19(84,2)	10,16,17
Tigeciclina	106/319 (33,2) 0/22 (0) 3/19(15,8) 0/3(0)	10,16,17,28
Colistina	10/319 (3) 0/3 (0)	10,28

DISCUSIÓN

En Venezuela *K. pneumoniae* constituye la EPC reportada con más frecuencia, de forma similar a lo que ocurre globalmente[43]. Asimismo, la carbapenemasa más reportada ha sido KPC, no solo en *K. pneumoniae* sino también en el complejo *E. cloacae* y *E. coli*, coincidiendo con la tendencia general en América Latina [24,44]. En contraste, a nivel global, los aislados de *Enterobacter* spp. productores de carbapenemasas frecuentemente portan VIM [24], mientras que en los de *E. coli* predomina OXA o NDM [26,45].

Nueve de los estudios aquí revisados, varios de ellos relativamente recientes, usaron solo pruebas bioquímicas convencionales en la determinación de especie. En este sentido, cabe mencionar que es recomendable

confirmar la identificación fenotípica, por ejemplo, mediante métodos moleculares, para el reporte de información epidemiológica precisa. He y col. [46] indicaron que la identificación de especies en *Enterobacteriaceae* basada solo en morfología, utilización de sustratos y actividades enzimáticas no es concluyente, ya que puede resultar en perfiles fenotípicos similares a pesar de las diferencias genéticas.

En Venezuela, se ha detectado la presencia de cepas productoras de dos carbapenemasas, un hallazgo que también ha sido reportado en otros países de América Latina[6,39]. Esta co-producción de enzimas representa un mayor riesgo epidemiológico, ya que potencia la capacidad de diseminación horizontal de las carbapenemasas. Además, puede restringir aún más las opciones terapéuticas disponibles, complicando el manejo clínico de las infecciones causadas por estos patógenos.

La proporción de las distintas carbapenemasas varía por regiones a nivel mundial, siendo KPC la más común en Europa y América del norte [47]. En América Latina, estudios del periodo 2015-2017 de los programas de vigilancia global ATLAS e INFORM sobre 6 países de la región, incluyendo Venezuela, reportaron que KPC alcanzaba el 89,1% (269/302) de las carbapenemasas detectadas. Mientras, de 2017 a 2019, las bacterias Enterobacterales portadoras de bla_{KPC} representaron el 66,5% entre todas las no susceptibles a meropenem (339/510) [34,47]. Similarmente, Estabrook y col. [43] reportaron 51,6% de KPC y 25,2% de NDM para América Latina entre 2018 y 2019. Por su parte, el estudio de Wise y col. [47] también describió una tendencia creciente de NDM en el período 2018-2020 en la región, y observó que en 2022 la proporción de NDM superó la de KPC.

El aumento de la proporción de NDM puede estar relacionado al incremento en el uso de ceftazidima-avibactam, lo cual ha sido descrito en estudios de Inglaterra y EUA [48,49]. Avibactam es un inhibidor de β-lactamasas que tiene actividad sobre las carbapenemasas KPC y OXA, pero no sobre las MBL. Su uso en combinación con ceftazidima fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (FDA por sus siglas en inglés) en 2015 y posteriormente se observó un incremento en la resistencia a ceftazidima-avibactam en América Latina, para el periodo 2018-2020 respecto a 2015-2017, en concordancia con el aumento de NDM en la región [40].

Las variantes de carbapenemasas reportadas en Venezuela, KPC-2 y NDM-1, fueron las más comunes a nivel mundial entre 2012 y 2019. En este mismo período VIM-1 fue la variante más frecuente a nivel global [43,44]. Sin embargo, VIM-2 ha sido la única variante de esta carbapenemasa reportada en Venezuela y también se ha encontrado en otros países de América Latina [41].

La no susceptibilidad a carbapenémicos en Enterobacterales generalmente está asociada a la producción de carbapenemasas. De forma similar a lo observado en Venezuela, un estudio del período 2012 a 2017 [44] reportó la detección de algún gen de carbapenemasa en 84,5% (2253/2666) de aislados no susceptibles a meropenem obtenidos de pacientes en 39 países a nivel mundial.

Se ha descrito un incremento en la proporción de Enterobacterales no susceptibles a carbapenémicos a lo largo del tiempo en todas las regiones, incluyendo América Latina y el Caribe [7,43,50]. Específicamente en Argentina, Paraguay, Ecuador y Cuba, *K. pneumoniae* no susceptible a meropenem mostró una tendencia creciente entre 2011 y 2019, alcanzando 21%, 29%, 39% y 69%, respectivamente [7]. En contraste, la tendencia en Venezuela es similar a la de Colombia, donde el aumento es menos pronunciado que en los otros países mencionados y para 2019 llegaba solo a 15% [7].

Por otra parte, se observó que en Venezuela *E. coli* ha presentado una proporción de aislados no susceptibles a meropenem considerablemente menor que *K. pneumoniae*. Este hallazgo puede estar relacionado a que,

mientras las Enterobacterales resistentes a carbapenémicos predominan en pacientes hospitalizados, *E. coli* frecuentemente causa infecciones que solo requieren atención ambulatoria, principalmente infecciones del tracto urinario, de las cuales es el agente etiológico más común [51]. Esto coincide con el hecho de que la mayoría de los aislados de *E. coli* documentados por PROVENRA procedían de muestras de orina.

La relativamente elevada proporción de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, respecto al total de aislados evaluados por estudio, es consistente con su predominio entre las EPC. Destaca el alto porcentaje reportado para esta especie en dos trabajos sobre aislados del estado Aragua. En uno de ellos [13] pudo haber influido la región y las condiciones particulares de los centros de atención médica, ya que en otros aspectos es comparable a un estudio del estado Sucre [14] que muestra una proporción aproximadamente 4 veces menor. En el otro caso se presenta una alta proporción de aislados con carbapenemasas, tanto de *K. pneumoniae* como de EPC en general, pero en hemocultivos de pacientes con sepsis [8]. En concordancia, en Brasil y en un conjunto de 7 países de América Latina [36,52] se han observado, en aislados de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, proporciones de EPC similares a las referidas para Venezuela.

Los transposones pueden movilizar genes de resistencia a antibióticos dentro del genoma. En Venezuela, como en muchos otros países, se ha encontrado bla_{KPC} en el transposón Tn4401 en *K. pneumoniae* y en el complejo *E. cloacae*, así como en plásmidos conjugativos de *K. penumoniae* y *K. oxytoca*. Estos hallazgos sugieren la participación de dichos elementos en la dispersión de esta carbapenemasa [35,41].

Otros elementos genéticos que pueden estar involucrados en la diseminación de determinantes de resistencia a carbapenémicos son los integrones, que contienen un gen codificante de integrasa, un sitio de recombinación y un promotor, y permiten la acumulación, expresión y reorganización de casetes genéticos de resistencia a varios antibióticos. A nivel global se conoce que en Enterobacterales, bla_{NDM} se asocia comúnmente a transposones flanqueados por IS26 o IS3000, y bla_{GES} a integrones clase 3 [53,54]. Asimismo se ha reportado que los genes codificantes de NDM, VIM y de carbapenemasas tipo OXA-48 pueden estar localizados en plásmidos conjugativos [27,53,55]. Sin embargo, la asociación de estos genes a elementos móviles no se ha evaluado en aislados de Venezuela.

El uso de métodos de tipificación molecular ha permitido observar la dispersión clonal de cepas de *K. pneumoniae* portadora de bla_{KPC} en algunos hospitales, así como una alta variabilidad genética en otros casos. Adicionalmente, tres de los ST más comunes identificados en *K. pneumoniae*, específicamente ST833, ST11 y ST437, se agrupan dentro del complejo clonal 258, el cual presenta una distribución global y predomina entre las cepas productoras de KPC, por lo que se considera un linaje de alto riesgo. De este complejo, ST11 y ST258 se han descrito como los principales ST en América Latina [16,56]. Por el contrario, de los principales clones globales descritos para miembros del complejo *E. cloacae* productores de carbapenemasas (ST114, ST93, ST90, and ST78), ninguno fue hallado entre los pocos aislados de Venezuela en los que se analizó esta característica [24].

Como en Venezuela, *E. coli* ST19 ha sido también asociada a NDM en China, pero a la variante NDM-5 [57]. Por otra parte, se ha descrito que el fondo genético de *E. coli* influye en la adquisición de genes de resistencia a antibióticos, siendo el filogrupo A uno de los más propensos a desarrollar resistencia[58]. Se identificó este filogrupo en la mayoría de cepas productoras de carbapenemasas de Venezuela. Asimismo, un trabajo que analizó más de 7000 secuencias genómicas de *E. coli* resistente a carbapenémicos portadora de genes codificantes de carbapenemasas, de la base de datos de NCBI, encontró que el

filogrupo A predominó respecto a los otros 7 grupos (B1, B2, C, D, E, F y G) con un 36,6% del total [59]. Dicho filogrupo se ha asociado a cepas comensales de origen humano, pero también puede incluir cepas patogénicas.

Generalmente, como en aislados de Venezuela, Enterobacterales resistentes a carbapenémicos también son resistentes a antibióticos no β-lactámicos, incluyendo aminoglucósidos y fluoroquinolonas [42,60], restringiendo aún más las opciones terapéuticas. Por el contrario, colistina comúnmente presenta actividad contra estas bacterias y, por lo tanto, es considerado de último recurso. Sin embargo, en un hospital de Argentina ya se ha reportado resistencia a este antibiótico en aproximadamente 40% de los aislados de *K. pneumoniae*, encontrándose cepas extensivamente o incluso pan-resistentes [60].

En el estudio de vigilancia del programa INFORM [37] en América Latina entre 2012 y 2015, la proporción de aislados de *Enterobacteraceae* productores de KPC no susceptibles a tigeciclina fue 5,2%. Mientras que en dos estudios de Venezuela que evaluaron aislamientos de *K. pneumoniae* de los períodos 2012-2013 y 2009-2013, la proporción de resistentes a este antibiótico fue 3 y 6 veces mayor [10,17]. Asimismo en un hospital de Argentina se ha informado cerca de 50% de resistencia a tigeciclina en aislados de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas [60]. Considerando que este antibiótico puede utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por EPC [42], destaca la necesidad de ampliar y actualizar la información disponible también sobre los perfiles de resistencia de estas bacterias en Venezuela.

En Venezuela la principal especie de EPC ha sido *K. pneumoniae* portadora del gen bla_{KPC}. En esta especie se ha documentado la asociación de bla_{KPC} a transposones y plásmidos conjugativos, así como la presencia de varios ST pertenecientes al complejo clonal CC258, considerado un linaje de alto riesgo. La tendencia creciente de la proporción de Enterobacterales no susceptibles a carbapenémicos, subraya la importancia de realizar más estudios sobre la presencia y caracterización de Enterobacterales productores de carbapenemasas en el país. Es fundamental realizar confirmación molecular no solo en la detección de los genes codificantes de estas enzimas, sino también para la identificación precisa de las especies. También es esencial investigar aspectos como el entorno de los genes, su potencial transferibilidad y los genotipos de las cepas mediante MLST, con el fin de contextualizar los hallazgos en el escenario internacional. Una vigilancia sostenida, que contemple estudios moleculares de amplio alcance, permitirá tener una visión más precisa de la epidemiología de las EPC en Venezuela e inferir posibles mecanismos de diseminación, contribuyendo de manera efectiva a su control.

ORCID ID de los autores

- Elba Guerrero (EG): 0000-0002-3936-9556
- Howard Takiff (HT): 0000-0002-0480-0860
- Lizeth Caraballo (LC): 0000-0003-2043-8731
- Luis Querales (LQ): 0009-0001-5542-2011

Contribución de los autores

EG: Conceptualización, investigación, análisis de datos, preparación del manuscrito y edición. HT: Conceptualización, revisión crítica del manuscrito y edición. LC: Análisis de datos, revisión crítica del manuscrito y edición. LQ: Investigación, revisión crítica del manuscrito y edición. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. **Antimicrobial Resistance Collaborators.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022; 399(10325): 629-655. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0*.
2. **Falagas ME**, **Tansarli GS**, **Karageorgopoulos DE**, **Vardakas KZ**. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Emerg Infect Dis. 2014; 20(7): 1170-1175. *https://doi.org/10.3201/eid2007.121004*.
3. **Logan LK**, **Weinstein RA**. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis. 2017; 215(suppl_1): S28-S36. *https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282*.
4. **Alvisi G**, **Curtoni A**, **Fonnesu R**, **Piazza A**, **Signoretto C**, **Piccinini G**, et al. Epidemiology and Genetic Traits of Carbapenemase-Producing Enterobacterales: A Global Threat to Human Health. Antibiotics. 2025; 14(2): 141. *https://doi.org/10.3390/antibiotics14020141*.
5. **Caliskan-Aydogan O**, **Alocilja EC**. A Review of Carbapenem Resistance in Enterobacterales and Its Detection Techniques. Microorganisms. 2023; 11(6): 1491. *https://doi.org/10.3390/microorganisms11061491*.
6. **Organización Panaricana de la Salud**. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. OPS 2021 [citado 20 de julio de 2025]. Disponible en: *https://iris.paho.org/handle/10665.2/55319*.
7. **Thomas G**, **Corso A**, **Pasterán F**, **Shal J**, **Sosa A**, **Pillonetto M, et al**. Increased detection of carbapenemase-producing Enterobacterales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 pandemic. Emerg Infect Dis. 2022; 28(11): 1-8. *https://doi.org/10.3201/eid2811.220415*.
8. **Rojas G**, **Vásquez Y**, **Rodríguez M**, **García P**, **Faraco TR**. Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en Enterobacterales aislados en hemocultivos, Maracay, estado Aragua, Venezuela. Kasmera. 2021; 49(2): e49235057-e49235057. *https://doi.org/10.5281/zenodo.5377921*.
9. **Requena D, Vásquez Y, Gil A, Cedeño J, Chabin, M, Delgado E, et al.** Detección fenotípica y genotípica de la producción de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC en enterobacterias aisladas en un laboratorio clínico en Maracay, Venezuela. Rev Chil Infectol. 2021;38(2):197-203. *https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000200197*
10. **Gómez-Gamboa L**, **Perozo-Mena A**, **Lugo J**, **Bermúdez-González J**, **Zabala I**, **Morales E**. Carbapenemasas KPC en Enterobacteriaceae aisladas en un Hospital de Maracaibo, Venezuela. Kasmera. 2014; 42(2): 89-104. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222014000200002&lng=es.
11. **Luque J**, **Bohórquez P**, **Marcano D**, **Perdomo Y**, **Rodríguez C**, **Macero C**, **et al.** Diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo KCP en Venezuela. Bol Venez Infectol. 2012; 23(1): 13-19. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/312576659_Diseminacion_de_enterobacterias_productoras_de_carbapenemasas_tipo_KPC_en_Venezuela
12. **Marcano D**, **Jesús AD**, **Hernández L**, **Torres L**. Frecuencia de enzimas asociadas a sensibilidad disminuida a betalactámicos en aislados de enterobacterias, Caracas, Venezuela. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(6): 529-534. Disponible en: https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a05v30n6.pdf
13. **Sierra L**, **Vásquez Y**, **Pérez-Ybarra L**, **Méndez-López M**. Epidemiología molecular de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los antibióticos betalactámicos aislados de centros asistenciales del estado Aragua-Venezuela. Kasmera. 2020; 48(2): e48232378. *https://doi.org/10.5281/ZENODO.4081865*.
14. **Martínez D**, **Caña L**, **Rodulfo H**, **García J**, **González D**, **Rodriguez L**, **et al.** Characteristics of dual carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from an outbreak in Venezuela: a retrospective study.

Rev Panam Salud Pública. 2020; 44: e50. *https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.50*.

15. **Martínez D**, **Araque Y**, **Rodulfo H**, **Caña L**, **García J**, **González D**, **et al.** Relación clonal y detección del gen *bla*$_{KPC}$ en cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, en un hospital de Venezuela. Rev Chil Infectol. 2016; 33(5): 519-523. *https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000500006*.
16. **Falco A**, **Ramos Y**, **Franco E**, **Guzmán A**, **Takiff H**. A cluster of KPC-2 and VIM-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST833 isolates from the pediatric service of a Venezuelan Hospital. BMC Infect Dis. 2016; 16(1): 595. *https://doi.org/10.1186/s12879-016-1927-y*.
17. **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 Clín. 2017; 35(7): 411-416. *https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.010*.
18. **Falco A**, **Barrios Y**, **Torres L**, **Sandrea L**, **Takiff H**. Epidemiología molecular de aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemasas tipo KPC provenientes de dos hospitales públicos en los estados Carabobo y Zulia, Venezuela. Invest Clin. 2017; 58(1): 3-21. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332017000100002&lng=es.
19. **Cuaical-Ramos NM**, **Montiel M**, **Zamora DM**. Genetic variability of carbapenemase KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated at different states in Venezuela. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019; 37(2): 76-81. *https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.004*.
20. **Gómez-Gamboa L**, **Barrios-Camacho H**, **Durán-Bedolla J**, **Sánchez-Perez A**, **Reyna-Flores F**, **Perozo-Mena A**, **et al.** Molecular and genetic characterization of carbapenemase-producing bacteria in Venezuela. J Chemother. 2019; 31(6): 349-353. *https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1607452*.
21. **Gómez-Gamboa L**, **Perozo-Mena A**, **Bermudez-Gonzalez J**, **Villavicencio C**, **Villasmil J**, **Ginestre MM**, **et al.** Detection of carbapenemase-producing bacteria in a public healthcare center from Venezuela. J Infect Dev Ctries. 2020; 15(1): 163-167. *https://doi.org/10.3855/jidc.13567*.
22. **Martínez D**, **Rodulfo HE**, **Rodríguez L**, **Caña L**, **Medina B**, **Guzmán M**, **et al.** First report of metallo-β-lactamases producing Enterobacter spp. strains from Venezuela. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014; 56(1): 67-69. *https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000100010*.
23. **Rodulfo H**, **Martínez D**, **Donato MD**. Molecular identification of multidrug resistant *Enterobacter hormaechei* in Venezuela. Invest Clin. 2016; 57(4): 402-408. Disponible en: https://ve.scielo.org/pdf/ic/v57n4/art08.pdf
24. **Peirano G**, **Matsumura Y**, **Adams MD**, **Bradford P**, **Motyl M**, **Chen L**, **et al** Genomic Epidemiology of Global Carbapenemase-Producing *Enterobacter* spp., 2008-2014. Emerg Infect Dis. 2018; 24(6): 1010-1019. *https://doi.org/10.3201/eid2406.171648*.
25. **Millán Y**, **Araque M**, **Ramírez A**. Distribución de grupos filogenéticos, factores de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* uropatógena. Rev Chil Infectol. 2020; 37(2): 117-123. *https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000200117*.
26. **Peirano G**, **Chen L**, **Nobrega D**, **Finn T**, **Kreiswirth B**, **DeVinney R**, **et al.** Genomic Epidemiology of Global Carbapenemase-Producing *Escherichia coli*, 2015–2017. Emerg Infect Dis. 2022; 28(5): 924-931. *https://doi.org/10.3201/eid2805. 212535*.
27. **Kazmierczak K**, **Rabine S**, **Hackel M**, **McLaughlin R**, **Biedenbach D**, **Bouchillon S**, **et al.** Multiyear, multinational survey of the incidence and global distribution of metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 60(2): 1067-1078. *https://doi.org/10.1128/aac.02379-15*.

28. **Quijada-Martínez P**, **Flores-Carrero A, Labrador I**, **Millán Y**, **Araque M**. Microbiological Profile and Molecular Characterization of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Producing Catheter-Associated Urinary Tract Infections in the Internal Medicine Services of a Venezuelan University Hospital. Austin J Infect Dis. 2017; 4(1): 1030. Disponible en: https://austinpublishinggroup.com/infectious-diseases/fulltext/ajid-v4-id1030.php
29. **Martínez D, Marcano D, Rodulfo H, Salgado N, Cuaical N, Rodriguez L et al.** KPC and VIM producing *Enterobacter cloacae* strain from a hospital in northeastern Venezuela. Invest Clin. 2015; 56(2): 182-187. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200007&lng=es.
30. **Marcano D, Pasterán F, Rapoport M, Faccone D, Ugarte C, Salgado N, et al.** First isolation of a VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from a seven-year-old child in Venezuela. J Infect Dev Ctries. 2008; 2(3): 241-244. *https://doi.org/doi:%252010.3855/jidc.270*.
31. **De Sousa L**, **Chacare M**, **Cuaical N**, **Ashby J**. Primer aislamiento de *Escherichia coli* productora de carbapenemasa tipo New Delhi (NDM) en un hospital de Ciudad Guayana, Venezuela: A propósito de dos casos. Rev Soc Venez Microbiol. 2016; 36(2): 40-45. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562016000200003&lng=es.
32. **Labrador I**, **Araque M**. First Description of KPC-2-Producing *Klebsiella oxytoca* Isolated from a Pediatric Patient with Nosocomial Pneumonia in Venezuela. Case Rep Infect Dis. 2014; 2014: 434987. *https://doi.org/10.1155/2014/434987*.
33. **Delgado-Blas JF**, **Ovejero CM**, **Abadia-Patiño L**, **González-Zorn B**. Coexistence of *mcr-1* and bla_{NDM-1} in *Escherichia coli* from Venezuela. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(10): 6356-6358. *https://doi.org/10.1128/aac.01319-16*.
34. **Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Valente MLN, Luengas EL, Baudrit M, Quintana A, et al.** *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Latin America as part of the ATLAS global surveillance program, 2017–2019. Braz J Infect Dis. 2021; 25(6): 101647. *https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101647*.
35. **Kazmierczak KM**, **Biedenbach DJ**, **Hackel M**, **Rabine S**, **de Jonge B**, **Bouchillon S**, **et al.** Global Dissemination of bla_{KPC} into Bacterial Species beyond *Klebsiella pneumoniae* and In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam-Avibactam. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(8): 4490-4500. *https://doi.org/10.1128/aac.00107-16*.
36. **Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al.** Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. PLOS ONE. 2016; 11(4): e0154092. *https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154092*.
37. **Karlowsky JA**, **Kazmierczak KM**, **Bouchillon SK**, **de Jonge BLM**, **Stone GG**, **Sahm DF**. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Collected in Latin American Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(7):e02569-17. *https://doi.org/10.1128/AAC.02569-17*.
38. **Karlowsky JA**, **Lob SH**, **Kazmierczak KM**, **Badal R**, **Young K**, **Motyl M**, **et al.** In Vitro Activity of Imipenem against Carbapenemase-Positive Enterobacteriaceae Isolates Collected by the SMART Global Surveillance Program from 2008 to 2014. J Clin Microbiol. 2017; 55(6): 1638-1649. *https://doi.org/10.1128/jcm.02316-16*.
39. **Pillonetto M, Wink PL, Melano RG, Jiménez-Pearson MA, Melgarejo Touchet NL, Saavedra Rojas SY, et al.** Carbapenemases producing gram-negative bacteria surveillance in Latin America and the caribbean: a retrospective observational study from 2015 to 2020. Lancet Reg

Health Am. 2025; 49: 101185. *https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101185*.

40. **Wise M**, **Karlowsky J**, **Lemos-Luengas E**, **Valdez R**, **Sahm D**. Epidemiology and in vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparator agents against multidrug-resistant isolates of Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa collected in Latin America as part of the ATLAS surveillance program in 2015–2020. Braz J Infect Dis. 2023; 27(3): 102759. *https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102759*.
41. **Reyes JA**, **Melano R**, **Cárdenas PA**, **Trueba G**. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. Braz J Infect Dis. 2020; 24(3): 231-238. *https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.03.002*.
42. **Hughes S**, **Gilchrist M**, **Heard K**, **Hamilton R**, **Sneddon J**. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE): a pragmatic approach to antimicrobial stewardship on behalf of the UKCPA Pharmacy Infection Network (PIN). JAC-Antimicrob Resist. 2020; 2(3): dlaa075. *https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa075*.
43. **Estabrook M**, **Muyldermans A**, **Sahm D**, **Pierard D**, **Stone G**, **Utt E**. Epidemiology of Resistance Determinants Identified in Meropenem-Nonsusceptible Enterobacterales Collected as Part of a Global Surveillance Study, 2018 to 2019. Antimicrob Agents Chemother. 2023; 67(5): e0140622. *https://doi.org/10.1128/aac.01406-22*.
44. **Kazmierczak KM**, **Karlowsky JA**, **de Jonge B**, **Stone G**, **Sahm D**. Epidemiology of Carbapenem Resistance Determinants Identified in Meropenem-Nonsusceptible Enterobacterales Collected as Part of a Global Surveillance Program, 2012 to 2017. Antimicrob Agents Chemother. 2021; 65(7): e0200020. *https://doi.org/10.1128/aac. 02000-20*.
45. **Li Y**, **Sun X**, **Dong N**, **Wang Z**, **Li R**. Global distribution and genomic characteristics of carbapenemase-producing *Escherichia coli* among humans, 2005-2023. Drug Resist Updat. 2024; 72: 101031. *https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.101031*.
46. **He Y, Guo X, Xiang S, Li J, Li X, Xiang H, et al.** Comparative analyses of phenotypic methods and 16S rRNA, khe, rpoB genes sequencing for identification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antonie Van Leeuwenhoek. 2016; 109(7): 1029-1040. *https://doi.org/10.1007/s10482-016-0702-9*.
47. **Wise MG, Karlowsky JA, Mohamed N, Hermsen ED, Kamat S, Townsend A, et al.** Global trends in carbapenem- and difficult-to-treat-resistance among World Health Organization priority bacterial pathogens: ATLAS surveillance program 2018-2022. J Glob Antimicrob Resist. 2024; 37: 168-175. *https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.03.020*.
48. **Guy RL, Hopkins KL, Budd EL, Wilson K, Fountain H, Meunier D, et al.** The importance of monitoring a new antibiotic: ceftazidime/avibactam usage and resistance experience from England, 2016 to 2020. Euro Surveill. 2025; 30(14): 2400399. *https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30. 14.2400399*.
49. **Strich JR, Ricotta E, Warner S, Lai YL, Demirkale CY, Hohmann SF, et al.** Pharmacoepidemiology of Ceftazidime-Avibactam Use: A Retrospective Cohort Analysis of 210 US Hospitals. Clin Infect Dis. 2021; 72(4): 611-621. *https://doi.org/10.1093/cid/ciaa061*.
50. **Castanheira M**, **Deshpande LM**, **Mendes RE**, **Canton R**, **Sader HS**, **Jones RN**. Variations in the Occurrence of Resistance Phenotypes and Carbapenemase Genes Among Enterobacteriaceae Isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Open Forum Infect Dis. 2019; 6(Suppl 1): S23-S33. *https://doi.org/10.1093/ofid/ofy347*.
51. **Zhou Y**, **Zhou Z**, **Zheng L**, **Gong Z**, **Li Y**, **Jin Y**, **et al.** Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. Int J Mol Sci. 2023; 24(13): 10537. *https://doi.org/10.3390/ ijms241310537*.

52. **de Araujo LG, Cedeño K, Bomfim AP, de Oliveira Silva M, Mendes AV, Barberino MG, et al.** Carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections related to death in two Brazilian tertiary hospitals. BMC Infect Dis. 2025; 25(1): 725. *https://doi.org/10.1186/s12879-025-11115-x*.
53. **Acman M, Wang R, van Dorp L, Shaw LP, Wang Q, Luhmann N, et al.** Role of mobile genetic elements in the global dissemination of the carbapenem resistance gene bla_{NDM}. Nat Commun. 2022; 13(1): 1131. *https://doi.org/10.1038/s41467-022-288 19-2*.
54. **Teixeira P**, **Pinto N**, **Henriques I**, **Tacão M**. KPC-3-, GES-5-, and VIM-1-Producing Enterobacterales Isolated from Urban Ponds. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(10): 5848. *https://doi.org/10.3390/ijerph19105848*.
55. **Solgi H, Nematzadeh S, Giske CG, Badmasti F, Westerlund F, Lin YL, et al.** Molecular Epidemiology of OXA-48 and NDM-1 Producing Enterobacterales Species at a University Hospital in Tehran, Iran, Between 2015 and 2016. Front Microbiol. 2020; 11: 936. *https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00936*.
56. **Karampatakis T**, **Tsergouli K**, **Behzadi P**. Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. Antibiotics. 2023; 12(2): 234. *https://doi.org/10.3390/antibiotics12020234*.
57. **Tian X, Zheng X, Sun Y, Fang R, Zhang S, Zhang X, et al.** Molecular Mechanisms and Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Chinese Patients During 2002–2017. Infect Drug Resist. 2020; 13: 501-512. *https://doi.org/10.2147/IDR.S232010*.
58. **Citterio B, Andreoni F, Simoni S, Carloni E, Magnani M, Mangiaterra G, et al.** Plasmid Replicon Typing of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* from Clams and Marine Sediments. Front Microbiol. 2020; 11: 1101. *https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01101*.
59. **Huang J, Lv C, Li M, Rahman T, Chang YF, Guo X, et al.** Carbapenem-resistant *Escherichia coli* exhibit diverse spatiotemporal epidemiological characteristics across the globe. Commun Biol. 2024; 7(1): 51. *https://doi.org/10.1038/s42003-023-05745-7*.
60. **Nastro M**. Carbapenemen-resistant Enterobacterales: An issue of global concern. Rev Argent Microbiol. 2024; 56(2): 113-114. *https://doi.org/10.1016/j.ram.2024.05.001*.