

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 803**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12737747 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2729577**

54 Título: **Medio de cultivo selectivo y método para detectar bacterias resistentes a carbapenémicos en una muestra de ensayo**

30 Prioridad:

**05.07.2011 EP 11305860
13.07.2011 US 201161507234 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.10.2016

73 Titular/es:

**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (33.3%)
101, rue de Tolbiac
75013 Paris, FR;
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS (33.3%) y
UNIVERSITÉ PARIS-SUD (33.3%)**

72 Inventor/es:

**NORDMANN, PATRICE;
POIREL, LAURENT y
GIRLICH, DELPHINE**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 585 803 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Medio de cultivo selectivo y método para detectar bacterias resistentes a carbapenémicos en una muestra de ensayo

5

Sector de la técnica

La presente invención se refiere a un medio de cultivo selectivo y a un método para detectar bacterias resistentes a carbapenémicos, en particular productoras de carbapenemasa, en una muestra de ensayo.

10

Estado de la técnica

De manera progresiva, a nivel mundial, se están identificando aislados de bacterias productoras de carbapenemasa (1-8). Su detección precoz se está convirtiendo en una cuestión principal en el campo de la microbiología clínica para impedir su propagación y preservar la eficacia de los carbapenémicos que se están convirtiendo en los antibióticos del último recurso para el tratamiento de infecciones graves. Además, las carbapenemasas están normalmente asociadas con muchos otros determinantes resistentes a no betalactámicos dando lugar a resistencia a múltiples fármacos y panfarmacológica. Por lo tanto, debido a los cambios y desplazamientos actuales de la población, el reconocimiento precoz de las productoras de carbapenemasa está siendo obligatorio cualquiera que sea la normativa relacionada con los antibióticos o la tasa de infecciones nosocomiales resistentes a múltiples fármacos.

15

20

La inmensa mayoría de las carbapenemasas adquiridas pertenecen a tres de las cuatro clases conocidas de betalactamasas, en concreto, Ambler clase A, Ambler clase B (metalobetalactamasas (MBL)) y Ambler clase D (oxacilinasas (Oxa)). Estas tres clases de carbapenemasas confieren resistencia clínica a carbapenémicos. Por consiguiente, los aislados de bacterias productoras de carbapenemasa de estas tres clases se han visto implicados en brotes nosocomiales (1, 2, 7, 9, 10).

25

La propagación de estas tres clases distintas de carbapenemasas varía significativamente en todo el mundo. Por ejemplo, los productores de KPC (Ambler clase A) están en su mayor parte identificados en América y el Sur de Europa, mientras que los de IMP, VIM, NDM-1 (Ambler clase B) están ampliamente identificados en todo el mundo con una reserva principal para NDM-1 en el subcontinente Indio. En lo que respecta a las enzimas de tipo OXA-48 (Ambler clase D), estas se identificaron por primera vez en *Klebsiella pneumoniae* en Turquía en el 2003, donde es muy frecuente (11). Sin embargo, las bacterias productoras de OXA-48, en particular *Enterobacteriaceae*, también se han comunicado en varios otros países tales como Francia, Bélgica, Reino Unido, Alemania, Egipto, India y Norte de África, lo que sugiere su naturaleza endémica (1, 6, 12).

30

35

Como se mencionó anteriormente, el reconocimiento precoz de los productores de carbapenemasa es crítico para impedir su propagación. Sin embargo, el nivel de susceptibilidad reducida a los carbapenémicos puede variar significativamente entre los productores de carbapenemasa dificultando su detección (11, 12, 13, 14, 15).

40

En particular, aunque las enzimas de tipo OXA-48 siguen siendo susceptibles a cefalosporinas de espectro ampliado, estas confieren resistencia a penicilinas y susceptibilidad reducida a carbapenémicos, con lo que en los laboratorios clínicos se dificulta la detección de los aislados productores de tipo OXA-48. De hecho, en aislados resistentes a múltiples fármacos, se ha identificado que a menudo acumulan mecanismos de resistencia múltiple, incluyendo la producción de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). La mayoría de los productores de carbapenemasa coexpresan BLEA, pero diversos aislados productores de tipo OXA-48 que no llevan genes de BLEA pueden seguir siendo susceptibles a las cefalosporinas de espectro ampliado (11).

45

En el comercio se dispone de medios para la detección de productores de carbapenemasa. Son ejemplos de dichos medios el medio CHROMagar KPC que contiene carbapenémicos (empresa CHROMagar, París, Francia) y el medio chromID BLEA cromogénico que contiene cefpodoxima (bioMérieux, La Balme-les-Grottes, Francia) que está diseñado para explorar productores de BLEA (16-17). Además, cada medio contiene una molécula cromogénica que puede contribuir al reconocimiento de especies. La desventaja principal de la exploración de productores de carbapenemasa usando el medio chromID BLEA es que no puede detectar productores de tipo OXA-48 que son susceptibles a cefpodoxima en ausencia de coproducción de una BLEA (12). Además este medio puede carecer de especificidad ya que los productores de BLEA no carbapenemasa están coseleccionados en este medio. En cuanto al medio CHROMagar KPC, su desventaja principal es su falta de sensibilidad ya que los productores de carbapenemasa con bajo nivel de resistencia a carbapenémicos no se detectan de un modo eficaz en este medio (12).

50

55

60

Por último, el documento WO 2010/010083 comenta un método de detección directa y diferenciación de bacterias resistentes a carbapenémicos en una muestra que comprende (i) la inoculación con dicha muestra de un medio de cultivo que comprende al menos meropenem y/o ertapenem y al menos un agente cromogénico; (ii) la incubación de dicho medio de cultivo en condiciones que permitan el crecimiento de bacterias resistentes a carbapenémicos y (iii) la detección de colonias formadas en dicho medio de cultivo correspondiente a bacterias resistentes a

65

carbapenémicos. La solicitud también desvela un medio de cultivo adecuado para su uso en dicho método. Sin embargo, el medio de cultivo utilizado en este método no es lo suficientemente sensible, ni lo suficientemente específico para detectar productores de carbapenemasa con susceptibilidad reducida a carbapenémicos.

5 Pasteran F. *et al.*, Journal of Clinical Microbiology, abril 2010, págs. 1323-1332 desvelan un ensayo para la detección de Carbapenemasa A que comprende ácido borónico.

Giske, C. *et al.*, Clinical Microbiology and Infection, 2010, págs. 552-556 desvelan un ensayo para la detección de metalo- β -lactamasas que comprende ácido aminofenilborónico, ácido dipicolínico y cloxacilina.

10 Lee, K. *et al.*, Journal of Clinical Microbiology, 2003, 4623-4629 desvelan un ensayo para la detección de metalo- β -lactamasas que comprende sulfato de zinc.

Objeto de la invención

15 Para facilitar la detección de bacterias resistentes a carbapenémicos en el campo de la microbiología clínica, y en particular, bacterias productoras de carbapenemasa con susceptibilidad reducida a carbapenémicos, el solicitante ha desarrollado un nuevo medio de cultivo fiable y altamente sensible que comprende una combinación de un carbapenémico, un activador de carbapenemasa y una penicilina de tipo M. La ventaja de este nuevo medio para la
20 detección de bacterias productoras de carbapenemasa es que es más sensible y específico que los medios existentes. Además, no se necesita un alto nivel de Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de carbapenémicos (que se requiere en el medio CHROMagar KPC) ni la coexpresión de una betalactamasa de espectro ampliado (BLEA) (que se requiere en el medio ChromoID BLES). Además este medio puede ser útil para la detección de bacterias productoras de carbapenemasa en heces humanas que también contienen una gran cantidad de bacterias
25 productoras de BLEA y/o una gran cantidad de cefalosporinas AmpC, inhibiéndose la última actividad por penicilinas de tipo M. Este último punto podría ser más relevante en países con altas tasas de estos tipos de aislados.

30 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un medio de cultivo que comprende un carbapenémico, un activador de carbapenemasa y una penicilina de tipo M.

La presente invención también se refiere a un método para detectar bacterias resistentes a carbapenémicos en una muestra de ensayo que comprende las siguientes etapas sucesivas:

- 35
- a) inocular un medio de cultivo como se define en el presente documento con dicha muestra de ensayo,
 - b) incubar dicho medio de cultivo en condiciones adecuadas para el crecimiento de bacterias resistentes a carbapenémicos,
 - c) detectar colonias formadas en dicho medio de cultivo correspondientes a bacterias resistentes a carbapenémicos.

40

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

45 Como se usa en el presente documento, “**muestra de ensayo**” significa cualquier material líquido o sólido que va a ensayarse que puede contener bacterias productoras de carbapenemasa. La muestra de ensayo preferida es una muestra biológica.

50 Como se usa en el presente documento, “**muestra biológica**” significa cualquier muestra biológica procedente de un sujeto. Los ejemplos de dichas muestras incluyen muestras de fluidos, de frotis cutáneo, de tejidos y de células, etc. Las muestras biológicas preferidas son saliva, sangre entera, suero, plasma, orina y heces.

55 Como se usa en el presente documento, “**sujeto**” significa un mamífero, tal como un roedor, un felino, un canino y un primate. Preferentemente un sujeto de acuerdo con la invención es un ser humano.

Medio de cultivo:

60 Como se ha mencionado anteriormente, el reconocimiento precoz de las bacterias productoras de carbapenemasa es crítico para impedir su propagación. Sin embargo, sigue habiendo una dificultad en cuanto a que el nivel de susceptibilidad reducida a los carbapenémicos puede variar significativamente entre las productoras de carbapenemasa dificultando su detección.

65 Como una solución a este problema, el solicitante ha desarrollado un nuevo medio de cultivo que es fiable, altamente sensible y más específico que los medios existentes para la detección de bacterias productoras de carbapenemasa.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un medio de cultivo que comprende un carbapenémico, un activador de tipos específicos de carbapenemasa y/o una penicilina de tipo M.

5 Típicamente, la concentración de carbapenémico está comprendida entre 0,005 a 4 µg/ml. Por ejemplo, la concentración de carbapenémico puede estar comprendida entre 0,01, 0,02, 0,05, o de 0,1 a 0,1, 0,2, 0,5 o 1 µg/ml, por ejemplo, entre 0,2 y 0,5 µg/ml. Por ejemplo, la concentración de carbapenémico es de aproximadamente 0,25 µg/ml.

10 La concentración preferida dependerá típicamente del carbapenémico usado.

Para ertapenem, la concentración preferida está comprendida entre 0,1 a 1 µg/ml, preferentemente entre 0,2 y 0,5 µg/ml y más preferentemente la concentración de ertapenem es de aproximadamente 0,25 µg/ml.

15 Para doripenem, la concentración preferida está comprendida entre 0,01 a 0,1 µg/ml, preferentemente entre 0,015 y 0,05 µg/ml y más preferentemente la concentración de doripenem es de aproximadamente 0,025 µg/ml.

20 Una concentración baja de carbapenémico permitirá la selección de productores de carbapenemasa con susceptibilidad reducida a carbapenémicos, el activador de carbapenemasa aumentará la expresión de productores Ambler Clase B, mientras que la penicilina de tipo M impedirá el crecimiento de aislados que son resistentes a carbapenémicos por la producción de cefalosporinasas (y no carbapenemasas) (+/asociado a defectos de permeabilidad de la membrana externa), reforzando de este modo la selectividad del medio. Dichas cefalosporinasas son bien de tipo AmpC o con una actividad de sustrato ampliada, y pueden encontrarse en especies tales como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens* (es decir, productoras Ambler de Clase C).

25 De acuerdo con la invención, el carbapenémico se selecciona del grupo que consiste en biapenem, ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem, tebipenem, panipenem y mezclas de los mismos. Preferentemente el carbapenémico es ertapenem.

30 Basándose en estudios moleculares, las carbapenemasas pueden dividirse adicionalmente en dos tipos: enzimas de serina que poseen un resto de serina en el sitio activo (Ambler Clase A, C y D), y los MBL (Ambler Clase B) que requieren cationes divalentes, normalmente zinc, como cofactores metálicos para la actividad enzimática, facilitando de este modo la hidrólisis del anillo betalactámico bicíclico (18).

35 Por tanto, de acuerdo con la invención, para aumentar la expresión de los productores de carbapenemasa Ambler de Clase B, el medio de cultivo comprende un activador de carbapenemasa, que se selecciona del grupo que consiste en cationes divalentes y mezclas de los mismos.

40 En el caso de las carbapenemasas Ambler de clase B, el activador es un catión divalente o una sal del mismo que es zinc (véase Biochem J. 1974; 143(1): 129-35 y el Journal of Biological Chemistry vol. 285, n.º 7, 4570-4577).

45 Típicamente, la concentración del activador de carbapenemasa que se encuentra en medio de cultivo está comprendida entre 10 o 30 y 100 µg/ml, preferentemente entre 50 y 80 µg/ml, y más preferentemente la concentración del activador de carbapenemasa es de aproximadamente 70 µg/ml.

De acuerdo con la invención, la penicilina de tipo M (también denominada penicilina de tipo meticilina) se selecciona del grupo que consiste de cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, meticilina, nafcilina y mezclas de las mismas. Preferentemente, la penicilina de tipo M es cloxacilina.

50 Típicamente, la concentración de penicilina de tipo M que se encuentra en el medio de cultivo está comprendida entre 100 y 500 µg/ml, preferentemente entre 200 y 300 µg/ml, y más preferentemente la concentración de penicilina de tipo M es de aproximadamente 250 µg/ml.

55 Sin embargo, el medio de cultivo de acuerdo con la invención comprende preferentemente ertapenem, zinc y cloxacilina, como se desvela en el presente documento, en el medio de cultivo de la presente invención puede usarse cualquier combinación de carbapenémico, activador de carbapenemasa y penicilina de tipo M.

60 Típicamente, el medio de cultivo de acuerdo con la invención es un medio de cultivo de agar, en el que el medio de cultivo está, por ejemplo, basado en agar. Como alternativa, el medio de cultivo puede ser un medio líquido de caldo.

65 Además, para la combinación de carbapenémico, activador de carbapenemasa y penicilina de tipo M, el medio de cultivo de acuerdo con la invención también comprende nutrientes necesarios para dar soporte al crecimiento, proliferación y supervivencia de las bacterias. Por lo tanto, un medio de cultivo apropiado de acuerdo con la invención comprende típicamente, además de la combinación de carbapenémico, activador de carbapenemasa y penicilina de tipo M, un medio mínimo en el que las bacterias pueden crecer. Son ejemplos típicos de dichos medios mínimos, Drigalski, Tripticasa de soja y MacConkey.

Preferentemente, el medio es selectivo para bacterias Gram negativas, tal como el medio Drigalski. Como alternativa, la selección de bacterias Gram negativas puede basarse en la asociación de antibiótico con fármaco antifúngico, usando un medio no selectivo tal como agar de Tripticasa de soja. En ese caso, el medio puede comprender un antibiótico específico para bacterias gram positivas, tal como un antibiótico glucopeptídico o un antibiótico lipopeptídico, tal como daptomicina. Por ejemplo, el antibiótico puede ser un antibiótico glucopeptídico seleccionado del grupo de consiste en vancomicina, teicoplanina, telavancina, ramoplanina y decaplanina. Típicamente, el medio puede comprender un fármaco antifúngico, tal como un fármaco antifúngico de polieno, por ejemplo anfotericina B.

Típicamente el cultivo de acuerdo con la invención puede comprender un componente cromogénico. Un componente cromogénico puede facilitar el reconocimiento de especies. En la técnica se conocen bien componentes cromogénicos adecuados y se usan, por ejemplo, en los medios de exploración KPC Chromagar o ChromID BLEA o CRE.

Método de detección:

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para detectar bacterias resistentes a carbapenémicos en una muestra de ensayo que comprende las siguientes etapas sucesivas:

- a) inocular un medio de cultivo como se define en el presente documento con dicha muestra de ensayo,
- b) incubar dicho medio de cultivo en condiciones adecuadas para el crecimiento de bacterias resistentes a carbapenémicos,
- c) detectar colonias formadas en dicho medio de cultivo correspondientes a bacterias resistentes a carbapenémicos.

Típicamente, una vez detectadas las colonias en el medio de cultivo, pueden usarse otras técnicas para caracterizar el contenido betalactamasa. Actualmente, existen diversos métodos para detectar productores de carbapenemasa. En primer lugar, la producción *in vivo* de carbapenemasa, pueden usarse técnicas basadas en el fenotipo, tales como "Ettest®" y el "Ensayo de Hodge". Como alternativa, pueden usarse técnicas de detección molecular para los genes de carbapenemasa. Finalmente, la identificación de betalactamasa usando moléculas cromogénicas, ensayos biomédicos, yodométricos y acidimétricos puede usarse también como técnicas moleculares para la identificación de genes correspondientes.

De acuerdo con la presente invención, el método puede usarse para detectar bacterias resistentes a carbapenémicos en particular bacterias productoras de carbapenemasa, implicadas en infecciones nosocomiales y extrahospitalarias.

Típicamente, las bacterias resistentes a carbapenémicos, y en particular, las bacterias productoras de carbapenemasa que se detectan mediante el método de la invención tienen una susceptibilidad reducida a carbapenémicos. Como se usa en el presente documento, "*susceptibilidad reducida*" significa susceptibilidad disminuida en comparación con la susceptibilidad de carbapenémicos de tipo silvestre.

Típicamente, las bacterias resistentes a carbapenémicos son bacterias, tales como bacterias productoras de carbapenemasa, que contienen un gen que codifica una betalactamasa Ambler de clase A, B y/o D.

Preferentemente, las bacterias resistentes a carbapenémicos se seleccionan de la familia *Enterobacteriaceae* y más preferentemente los géneros que consisten en *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Providencia*.

En una realización de la invención, el método desvelado en el presente documento puede aplicarse directamente a una muestra de ensayo sin procesar que comprende una mezcla de bacterias sin tener que aislar las diversas cepas bacterianas presentes en la muestra de ensayo.

El experto en la materia conoce las condiciones de incubación que permiten el crecimiento de bacterias resistentes a carbapenémicos y no difieren de los métodos habituales.

Dado que ertapenem muestra muy buena o buena estabilidad en medio agar (de 2 a 4 semanas), puede realizarse un método de detección similar a uno de la presente invención eficazmente durante varios meses.

La invención se ilustrará adicionalmente a la vista de los siguientes ejemplos

Ejemplos

Ejemplo 1: Evaluación del medio de cultivo en agar con ETP-Cloxa-Zinc

El solicitante evaluó un agar que contenía ertapenem-cloxacilina-zinc (en lo sucesivo en el presente documento

denominado medio SUPERCARBA) preparado internamente como una alternativa a CHROMagar KPC y ChromID BLEA.

5 Se añadió ertapenem a una baja concentración de 0,25 µg/ml, se añadió ZnSO₄ (70 µg/ml) para mejorar el crecimiento de productores de metalobetalactamasa (MBL) (3) y se usó cloxacilina (250 µg/ml) para impedir el crecimiento de aislados que expresasen cefalosporinasas con actividad de sustrato ampliada, tales como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* y *Serratia marcescens*.

10 En el estudio se incluyeron cuarenta y siete aislados productores de carbapenemasa pertenecientes a diversas especies de enterobacterias de origen mundial. Estas cepas se caracterizaron previamente con respecto al contenido betalactamasa a nivel molecular. Las cepas fueron las siguientes:

- productoras de KPC (n=4),
- productoras de VIM/IMP (n=5),
- 15 - productoras de NDM-1 (n=16),
- productoras de OXA-48 (n=19),
- productoras de OXA-181 (n=3).

20 Veintinueve de cuarenta y cinco productoras de carbapenemasa coexpresaron una BLEA (Tabla 1).

Las cepas que no expresaron ninguna carbapenemasa se usaron como control. Estas cepas de control fueron:

- aislados susceptibles a ertapenem que producen una BLEA (n=6, identificados como "b" en la Tabla 1),
- aislados susceptibles a ertapenem que producen un alto nivel de AmpC (n=5, identificados como "c" en la Tabla 1),
- 25 - aislados con susceptibilidad reducida a ertapenem debido sobreexpresión de AmpC (n=4, identificados como "d" en la Tabla 1),
- aislados con susceptibilidad reducida a ertapenem debido a una deficiencia de BLEA y/o porina (n=12, identificados como "e" en la Tabla 1).

30 Usando un inóculo de ~ 2 x 10⁷ UFC/ml (intervalo, 1,5 x 10⁷ a 3,5 x 10⁸ UFC/ml), se realizaron diluciones en serie con factor 10 de los aislados en solución salina normal y 100 µl se sembraron en placas sobre agar Drigalski que contenía SUPERCARBA. Las bacterias viables se contaron después de 24 horas de cultivo a 37 °C y el crecimiento sobre medio SUPERCARBA selectivo se comparó con el crecimiento sobre agar Drigalski sin SUPERCARBA.

35 El límite de detección más bajo de productoras de VIM e IMP varió de 1 x 10¹ a 1 x 10⁶ UFC/ml (Tabla 1). Aunque la adición de sulfato de zinc ayudó a disminuir este límite de detección para los productores de VIM, los aislados productores de IMP que no se detectaron siempre de un modo eficaz en este medio.

40 El límite de detección más bajo de productoras de OXA-48, OXA-181, NDM-1 y KPC fue de 1 x 10¹ a 1 x 10² UFC/ml (Tabla 1). Este resultado es, en opinión del solicitante, una de las formas más eficaces para detectar aislados productores de carbapenemasa. Únicamente un aislado (el aislado *P. stuartii* productor de NDM-1) no se detectó de un modo eficaz en este medio SUPERCARBA (Tabla 1). El nivel de detección bajo de este aislado podría explicarse por la baja CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) de ertapenem (0,38 µg/ml) y por su débil expresión de NDM-1.

45 Como se esperaba, la especie *K. pneumoniae* productora de OXA-181 se detectó de un modo eficaz en SUPERCARBA. Sin embargo, sorprendentemente, se obtuvo una detección muy débil para la especie *Providencia rettgeri* productora de OXA-181 a pesar de sus altas CMI de carbapenémicos (Tabla 1). Con respecto a *P. rettgeri*, la contribución de las cefalosporinasas AmpC y la impermeabilidad a muchas moléculas β lactámicas puede ser muy importante en comparación con la de las carbapenemasas para proporcionar el nivel de observación *in vivo* de resistencia a carbapenémico.

50 Como se esperaba, los aislados que no expresaban ninguna carbapenemasa (es decir, aislados positivos a AmpC y/o BLEA) se inhibieron en SUPERCARBA (con un límite de detección de >10⁷ UFC/ml). En particular, la cloxacilina ayudó a impedir el crecimiento de aislados que expresaban cefalosporinasas con actividad de sustrato ampliada (Tabla 1). No obstante, entre los 12 aislados no susceptibles a ertapenem (un aislado de *C. freundii* y once de *K. pneumoniae*) en los que la pérdida de porina estaba muy probablemente implicada en la resistencia a ertapenem, se detectaron el 50 % (n = 6) en SUPERCARBA (límite de detección inferior ≤ 10² UFC/ml) (Tabla 1, especies identificadas con "e").

60 La adición de sulfato de zinc fue útil para eliminar parte (hasta el 42 %, n=5) de los aislados de *K. pneumoniae* resistentes a ertapenem no productores de carbapenemasa (19, 20, 21). Se requieren estudios adicionales para investigar el efecto del zinc sobre el perfil de las proteínas de la membrana externa de *K. pneumoniae*.

65

Tabla 1: Sensibilidad de detección del medio SUPERCARBA para 45 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasa y/o BLEA/AmpC.

Cepas	Betalactamasas	CMI (µg/ml) de fármaco ^a :			Límite de Detección más Bajo (UFC/ml)
		IPM	ETP	MEM	
OXA-48					
<i>K. pneumoniae</i> BIC	OXA-48	0,5	2	0,5	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> CHA	OXA-48 + TEM-1	0,38	1	0,5	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> EGY	OXA-48 + CTX-M-15	2	3	2	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BEL	OXA-48	1	4	1	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> RAM	OXA-48	1	4	1	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> LIB	OXA-48	>32	>32	>32	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BEY	OXA-48 + CTX-M-15 + TEM-1	0,38	0,38	0,38	1 X 10 ¹ -1 X 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> DAL	OXA-48 + CTX-M-15 + TEM-1	0,38	2	0,38	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ROB	OXA-48 + CTX-M-15 + TEM-1	0,38	3	0,5	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SCO	OXA-48	0,5	0,75	0,25	1 X 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TUR	OXA-48 + SHV-5	0,5	0,5	0,5	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> BER	OXA-48 + CTX-M-15	0,38	1,5	0,19	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> AME	OXA-48 + CTX-M-24	0,25	0,5	0,19	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> GOG	OXA-48 + CTX-M-24	0,5	1,5	0,25	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> NAA	OXA-48 + CTX-M-24	0,5	2	0,25	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> HAN	OXA-48 + CTX-M-15	3	16	1	1 X 10 ¹ -1 X 10 ²
<i>E. coli</i> BOU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,125	1 X 10 ¹ -1 X 10 ²
<i>E. coli</i> BON	OXA-48 + CTX-M-24+ TEM-1	0,38	0,5	0,19	1 X 10 ²
<i>E. coli</i> BOK	OXA-48 + CTX-M-15	0,25	0,38	0,19	1 X 10 ²
OXA-181					
<i>K. pneumoniae</i> OMA	OXA-181 + CTX-M-15+ OXA-1	0,5	2	0,5	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> HOL	OXA-181 + CTX-M-15	1	4	1	1 X 10 ¹
<i>P. rettgeri</i> RAP	OXA-181 + OXA-1	8	1	2	5 X 10 ²
NDM-1					
<i>K. pneumoniae</i> UK	NDM-1 + CTX-M-15 + CMY-4 + OXA-1	>32	>32	>32	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 6642 GEN	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-10	1	16	3	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 6759 GEN	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-9 + OXA-10 + CMY16	12	>32	>32	1 X 10 ¹

Cepas	Betalactamasas	CMI (µg/ml) de fármaco ^a :			Límite de Detección más Bajo (UFC/ml)
		IPM	ETP	MEM	
OXA-48					
K. <i>pneumoniae</i> 1 OMA	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-9	>32	>32	>32	1 X 10 ¹
K. <i>pneumoniae</i> 2 OLA	NDM-1 + OXA-1	1,5	6	2	1 X 10 ¹
K. <i>pneumoniae</i> 7 AFR	NDM-1 + OXA-1 + CTX-M-15 + CMY-6 + TEM-1	>32	>32	>32	1 X 10 ¹
K. <i>pneumoniae</i> IND	NDM-1 + OXA-1 + CTX-M-15	1	8	4	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> GEN	NDM-1 + OXA-1 + CMY-30 + TEM-1	8	>32	12	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> RIC	NDM-1 + OXA-1 + OXA-10 + CMY-16	1	3	1	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> GUE	NDM-1 + OXA-1 + TEM-1	3	3	2	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> AUS	NDM-1 + CTX-M-15 + TEM-1	6	32	16	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> ALL	NDM-1 + OXA-1 + OXA-2 + CTX-M-15 + TEM-1	4	>32	8	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> IR5	NDM-1 + CTX-M-15 + TEM-1	16	>32	16	1 X 10 ¹
<i>E. cloacae</i> IR38	NDM-1 + CTX-M-15	2	16	2	1 X 10 ¹
<i>P. stuartii</i> NDM	NDM-1 + OXA-1 + CMY-6	12	0,38	1,5	> 5 X 10 ⁷
<i>C. freundii</i> STE	NDM-1 + OXA-1 + OXA-9 + OXA-10 + CTX-M-15 + TEM-1	>32	>32	>32	1 X 10 ¹
KPC-2					
<i>E. coli</i> PSP	KPC-2	0,5	0,5	0,5	1 X 10 ²
<i>E. cloacae</i>	KPC-2	4	6	2	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> COL	KPC-2	4	4	2	1 X 10 ¹
K. <i>pneumoniae</i> COL	KPC-2 + TEM-1 + SHV-1 + CTX-M-15	4	4	32	1 X 10 ¹
VIM o IMP					
<i>E. coli</i> MAD	VIM-1 + CTX-M-3	1,5	0,38	0,5	1 X 10 ⁵
<i>E. coli</i> DIH	VIM-19	8	16	4	1 X 10 ¹
K. <i>pneumoniae</i> MAD	VIM-1 + CTX-M-3	1	0,5	1	1 X 10 ¹
<i>E. coli</i> JAP	IMP-1	0,5	3	0,5	1 X 10 ⁶
K. <i>pneumoniae</i> TUR	IMP-1	1	2	8	1 X 10 ⁶
Controles					
K. <i>pneumoniae</i> KPN ^b	CTX-M-15	0,12	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷ > 6 X 10 ⁷
<i>E. cloacae</i> CLO ^b	CTX-M-15	0,12	0,12	0,12	> 6 X 10 ⁷
<i>E. coli</i> FOR ^b	CTX-M-15	0,12	0,12	0,12	> 4 X 10 ⁷
<i>E. coli</i> E14 ^b	CTX-M-14	0,12	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. cloacae</i> CVB ^b	VEB-1	0,12	0,12	0,12	> 3 X 10 ⁷ > 5 X 10 ⁷
<i>E. coli</i> EVB ^b	VEB-1	0,12	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>P. mirabilis</i> PMA ^c	ACC-1	0,25	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. coli</i> ECA ^c	ACC-1	0,12	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷
K. <i>pneumoniae</i> KDH ^c	DHA-2	0,12	0,5	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. coli</i> MET ^c	Cromosoma que codifica cefalosporinasas de espectro ampliado	0,12	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷

Cepas	Betalactamasas	CMI (µg/ml) de fármaco ^a :			Límite de Detección más Bajo (UFC/ml)
		IPM	ETP	MEM	
	OXA-48				
<i>E. coli</i> SYD ^c	CMY-2	0,12	0,12	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. cloacae</i> ARF ^d	AmpC	0,12	1	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. cloacae</i> BLA ^d	AmpC	0,12	1	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. cloacae</i> CON ^d	AmpC	0,12	1	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>E. cloacae</i> AZA ^d	AmpC	0,12	1	0,12	> 5 X 10 ⁷
<i>K. pneumoniae</i> MEK ^e	CTX-M-15 + SHV-11	1,5	>32	6	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SIM ^e	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-1	8	>31	6	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SHM ^e	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	3	>32	1	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> COO ^e	CTX-M-15 + SHV28	8	>32	4	1 X 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> FOS ^e	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	6	>32	>32	1 X 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> 648236 ^e	SHV-2a	0,25	2	0,38	1 X 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> BER ^e	TEM-1 + SHV-28	1	4	1	1 X 10 ³
<i>K. pneumoniae</i> BED ^e	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-1	1,5	>32	4	1 X 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> SHI ^e	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-1	0,25	1	1	7 X 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> LEG ^e	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-12	0,75	>32	3	2 X 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> ALE ^e	CTX-M-15 + SHV-1	1	>32	4	1 X 10 ⁵
<i>C. freundii</i> MAU ^e	sobreexpresión de AmpC + TEM-3	1	8	1	1 X 10 ⁵

^a Abreviaturas: IMP, imipenem; ETP, ertapenem; MP, meropenem.
^b Aislados susceptibles a ertapenem que producen una BLEA.
^c Aislados susceptibles a ertapenem que producen un alto nivel de AmpC.
^d Susceptibilidad reducida a ertapenem debido a sobreexpresión de AmpC.
^e Susceptibilidad reducida a ertapenem debido a una deficiencia de porina.
 Betalactama de tipo BLEA: CTX-M, TEM, SHV, VEB.
 Betalactama de tipo AmpC de Alto nivel: ACC, DHA, CMY.

5 Los resultados anteriores muestran que el solicitante ha desarrollado un nuevo medio de cultivo, fiable y muy sensible, para detectar aislados de bacterias productoras de carbapenemasa a partir de un conjunto de cepas bien caracterizadas, y preferentemente aislados con una susceptibilidad reducida a carbapenémicos. Casi todos los productores de carbapenemasa de tipo OXA-48, NDM-1 y KPC se detectaron con un límite de detección bajo de 1 x 10¹ a 1 X 10² UFC/ml usando este medio. De hecho, la especificidad y sensibilidad del medio de cultivo de acuerdo con la invención es mucho más elevada que la de los medios ChromID BLEA y CHROMagar-KPC.

Ejemplo 2: estabilidad de almacenamiento del medio de cultivo de agar con SUPERCARBA

Para evaluar la estabilidad de almacenamiento de agar con SUPERCARBA, *E. cloacae* ARF con sobreexpresión de AmpC, se subcultivó diariamente en placas a partir de un solo lote de agar Drigalski SUPERCARBA conservado a 4 C. El crecimiento de *E. cloacae* ARF se inhibió homogéneamente en el agar con SUPERCARBA durante un período de siete días.

Ejemplo 3: detección de productores de carbapenemasa en *Enterobacteriaceae* usando un nuevo medio de exploración**Resumen**

Se ensayó un medio de cultivo basado en agar Drigalski que contenía ertapenem, cloxacilina y sulfato de zinc (medio SUPERCARBA) para explorar *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasa. Las bacterias productoras de OXA-48 (n = 44), NDM (n = 25), VIM/IMP (n = 27) y KPC (n = 18) se detectaron con un límite de detección bajo. Su sensibilidad general (95,6%) era mayor que la de los medios de exploración ChromID BLEA (bioMerieux) y CHROMagar-KPC (CHROMagar) disponibles en la actualidad. El medio SUPERCARBA proporciona una mejora significativa para la detección de los tipos más habituales de productores de carbapenemasa.

Teniendo en cuenta la importancia actual de la detección de los productores de carbapenemasa con precisión, se ha diseñado un nuevo medio de exploración (denominado SUPERCARBA). La lógica del diseño de este medio fue que podría tener la capacidad de detectar productores de carbapenemasa con una resistencia de bajo nivel a carbapenémicos, y ser tan selectivo como fuese posible, inhibiendo el crecimiento de aislados resistentes a carbapenémicos pero no productores de carbapenemasa.

Se ensayaron diferentes concentraciones de diversas moléculas de carbapenémicos, y finalmente se añadió ertapenem a un medio de agar Drigalski a una concentración de 0,25 µg/ml. Se añadió ZnSO₄ (70 µg/ml) para mejorar la expresión de metalo-β-lactamasas por productores de MBL. Se usó cloxacilina (250 µg/ml) que es un inhibidor de cefalosporinas (β lactamasa de tipo AmpC) para impedir el crecimiento de aislados que expresaban alto nivel de expresión de cefalosporinas, tales como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii* y *Serratia marcescens*. Estos aislados son fuentes clínicamente significativas de resistencia a carbapenémicos cuando están asociados con un defecto de permeabilidad de la membrana externa (Girlich, *et al.*, 2009. Antimicrob. Agents Chemother. 53: 832-834, Mammeri *et al.* 2008. FEMS Microbiol. Lett. 282: 238-240).

En el estudio se incluyeron ciento catorce aislados productores de carbapenemasa pertenecientes a diversas especies de enterobacterias de origen mundial, todos tenían un contenido β lactamasa caracterizado a nivel molecular (Tabla 2). Las cepas fueron las siguientes: productores de KPC (n = 18), productores de VIM (n = 12), productores de IMP (n = 15), productores de NDM-1 (n = 25), junto con productores de OXA-48 (n = 41) y OXA-181 (n = 3). Setenta y cinco de estos aislados coexpresaron una BLEA (Tabla 2). Las cepas que no expresaron ninguna carbapenemasa se usaron como controles, que consistían en aislados que mostraban susceptibilidad reducida a ertapenem debido a sobreexpresión de AmpC (n = 10), o a una deficiencia de BLEA (n = 12), y/o de porina. También se incluyeron aislados susceptibles a ertapenem de tipo silvestre, productores de β lactamasa de espectro limitado, productores de BLEA y productores de AmpC a alto nivel como controles (n = 40) (Tabla 2). Usando un inóculo de ~ 2 x 10⁷ UFC/ml (intervalo, 1,5 x 10⁷ a 3,5 x 10⁸ UFC/ml), se realizaron diluciones en serie con factor 10 de los aislados en solución salina normal y 100 µl se sembraron en placas en el medio SUPERCARBA y se comparó con los resultados obtenidos usando CHROMagar KPC y ChromID BLEA. Después de 24 horas de cultivo a 37 °C se contaron las bacterias viables. Los valores de corte de sensibilidad y especificidad se establecieron a 1 x 10³ UFC/ml, es decir, un valor límite de 1 x 10³ UFC/ml y por encima se consideró como "no detectado de un modo eficaz". El límite de detección más bajo de productores de OXA-48, OXA-181, NDM-1 y KPC, varió de 1 x 10¹ a 1 x 10² UFC/ml (Tabla 2). Un solo productor de NDM (aislado de *Providencia stuartii* productor de NDM-1 (Poirel *et al.*, 2011. Antimicrob. Agents Chemother. 55:5403-5407) no se detectó de un modo eficaz en el medio SUPERCARBA (límite de detección de 1 x 10⁷ UFC/ml) (Tabla 2). Su ausencia de detección podría explicarse por sus bajos valores CMI de ertapenem (0,38 µg/ml) y por una expresión probablemente débil del gen *bla*_{NDM-1}, relacionado con la inserción cromosómica del gen *bla*_{NDM-1}. Como se esperaba, también se detectaron *K. pneumoniae* productoras de OXA-181 con el medio SUPERCARBA. El límite de detección más bajo de productores de VIM e IMP varió de 1 x 10¹ a 1 x 10⁶ UFC/ml (Tabla 1). Aunque la adición de sulfato de zinc disminuyó significativamente al límite de detección más bajo para productores de VIM e IMP, algunos productores de VIM e IMP no se detectaron de un modo eficaz en este medio (límite de detección ≥ 1 x 10³ UFC/ml). Como se esperaba, el crecimiento de aislados que no expresaban ninguna carbapenemasa (es decir, productores de AmpC y/o BLEA) se inhibió con el medio SUPERCARBA (con un límite de detección mucho mayor de 1 x 10³ UFC/ml). En particular, la adición de cloxacilina impidió el crecimiento de los aislados que expresaban cefalosporinas (Tabla 2). Como previamente se muestra, el defecto de porina que da como resultado una permeabilidad de la membrana externa disminuida, conduce a una susceptibilidad reducida a ertapenem de *E. coli* y *K. pneumoniae*. En este estudio, entre los 19 aislados no susceptibles a ertapenem, siendo los valores CMI de ertapenem > 0,25 µg/ml (1 *Citrobacter freundii*, 2 *E. coli*, 4 *E. cloacae* y 12 *K. pneumoniae* de aislados) y en los que el defecto de porina estaba implicado en la resistencia a ertapenem, se detectó el 58% (n = 11) por selección en el medio SUPERCARBA (límite de detección inferior <10²

UFC/ml) (Tabla 2). La adición de sulfato de zinc y de cloxacilina fue útil para la prevención del crecimiento de muchos de los aislados resistentes a carbapenémico no productores de carbapenemasa (hasta el 42%, n = 8). Cabe destacar que las especies *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* no productoras de carbapenemasa, crecieron en el medio SUPERCARBA (datos no mostrados). Se obtuvieron resultados similares de crecimiento de bacterias Gram negativas no enterobacterias usando los medios ChromID BLEA y CHROMagar KPC (datos no mostrados). Estos tres medios son adecuados solo para la selección de *Enterobacteriaceae*.

Una comparación de los resultados obtenidos con los medios ChromID BLEA y CHROMagar KPC con los obtenidos con el medio SUPERCARBA mostraron que este último medio de exploración era más eficaz para detectar aislados productores de carbapenemasa (Tablas 2 y 3). De hecho, la sensibilidad del medio SUPERCARBA fue de 95,6%, más alta que la del medio ChromID BLEA (87,7%) y que la del medio CHROMagar KPC (40,3%). Además, las sensibilidades de SUPERCARBA, determinadas para cada una de las clases de productores de carbapenemasa, fue mayor (100%, 90% y 100% para las clases A, B y D, respectivamente) en comparación con las obtenidas para los otros dos medios de exploración (Tabla 3). La especificidad del medio SUPERCARBA también era alta (82,2%). Una mejora adicional del medio SUPERCARBA podría ser la adición de moléculas cromogénicas que permitirían un reconocimiento de especies.

Para evaluar la capacidad de almacenamiento del medio SUPERCARBA, *E. cloacae* ARF que sobreexpresa AmpC se subcultivó diariamente en placas con Drigalski a partir de un solo lote de medio SUPERCARBA conservado a 4 C. El crecimiento de este aislado se inhibió homogéneamente en el agar de SUPERCARBA durante un período de siete días.

Se propone aquí el primer medio de exploración que puede detectar no solo productores de KPC-, MBL-, sino también de OXA-48. Este medio representa una mejora significativa en comparación con los medios de exploración disponibles para detectar productores de carbapenemasa, y particularmente para la detección de productores de OXA-48 que no coexpresan ninguna BLEA. Teniendo en cuenta que el medio SUPERCARBA contiene ertapenem a baja concentración, este puede detectar productores de carbapenemasa con bajo nivel de resistencia a carbapenémicos, que es una situación frecuentemente observada en productores de OXA-48. Además, este medio es útil para seleccionar productores de carbapenemasa específicamente en heces que contienen también una gran cantidad de productores de BLEA cuyo crecimiento se inhibirá. Esta propiedad es particularmente importante, ya que actualmente en todo el mundo se comunican altas tasas de transmisión de BLEA.

Se prepararon medios SUPERCARBA modificados con resultados similares (véanse las tablas 4 a 11).

Tabla 2. Límite de detección del medio SUPERCARBA para 176 aislados de enterobacterias productoras de carbaenemasas y/o BLEA/AmpC en comparación con los obtenidos con los medios ChromID BLEA y CHROMagar KPC. Para cada cepa se proporcionan valores CMI de imipenem, entapenem y meropenem.

Cepas	Contenido lactamasa	CMI			Límite de detección más bajo (UFC/ml)		
		IPM ^a	ETP	MEM	SUPER CARBA	ChromID BLEA	CHROMagar KPC
Carbapenemasas							
Ambler clase A							
(KPC)							
<i>K. pneumoniae</i> 2303	KPC-2 ^b + SHV-11	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> LIE	KPC-2 + TEM-1 + OXA-9	>32	>32	>32	5 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> GES	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11	6	12	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ^{3c}
<i>K. pneumoniae</i> 588	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + OXA-9	24	32	16	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> YC	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + SHV-12 + OXA-9	4	24	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> A28006	KPC-2 + TEM-1 + CTX-M-2 + SHV-11	16	24	32	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> A33504	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + CTX-M-2 + OXA-9	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> MUS	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + SHV-12	0,75	4	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ³
<i>K. pneumoniae</i> KAM	KPC-3 + TEM-1 + SHV-11	8	12	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	5 x 10 ³
<i>E. coli</i> PSP	KPC-2 + TEM-1 + OXA-1	0,5	0,5	0,5	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁴
<i>E. coli</i> DIN	KPC-2 + TEM-1 + OXA-1	1	>32	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> COL	KPC-2 + TEM-1 + CTX-M-9	4	4	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ³
<i>E. coli</i> LIL	KPC-2 + TEM-1 + OXA-9	2	1,5	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> HMG	KPC-2 + TEM-1	24	>32	16	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> CFVL	KPC-2 + TEM-3	4	2	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> HPTU	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11	2	4	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	5 x 10 ⁵
<i>S. marcescens</i> D6403	KPC-2 + TEM-1	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>S. marcescens</i> C7052	KPC-2 + TEM-1 + SHV-12	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
Carbapenemasas							
Ambler clase B							
<i>K. pneumoniae</i> OMA419	NDM-1 + OXA-1	1,5	6	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> K12	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	1	8	4	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> UK	NDM-1 + CTX-M-15 + CMY-4 + OXA-1	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 6642 GEN	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-10	1	16	3	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 6759 GEN	NDM-1 + CTX-M-15 + CMY-16 + OXA-1 + OXA-9 + OXA-10	12	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OMA601	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-9	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 7AFR	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + CMY-6 + OXA-1	0,75	8	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OM2	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-3 + SHV-11 + OXA-1	4	>32	16	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	3 x 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> OM4	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-12 + OXA-9	2	>32	4	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> OM8	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11 + OXA-1	3	4	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> OM13	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28 + OXA-1 + OXA-9	1,5	12	3	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	3 x 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> OM15	NDM-1 + CTX-M-15 + SHV-130 + OXA-1	8	>32	16	3 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OM16	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-181	4	24	8	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	4 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> OM19	NDM-1 + SHV-38 + CMY-16 + OXA-10	0,75	2	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁴
<i>E. coli</i> GJE	NDM-1 + TEM-1 + OXA-1	3	3	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁵
<i>E. coli</i> AUS	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15	6	32	16	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹

Cepas	Contenido lactamasa	CMI			Limite de detección más bajo (UFC/ml)		
		IPM ^a	ETP	MEM	SUPER CARBA	ChromID BLEA	CHROMagar KPC
Carbapenemasas							
Ambler clase A							
(KPC)							
<i>E. coli</i> IR5	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15	16	>32	16	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> GEN	NDM-1 + TEM-1 + CMY-30 + OXA-1	8	>32	12	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> RIC	NDM-1 + CMY-16 + OXA-1 + OXA-10	1	3	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁵
<i>E. coli</i> ALL	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-2	4	>32	8	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> OM20	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15	2	>32	8	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> IR38	NDM-1 + CTX-M-15	2	16	2	1 x 10 ¹	3 x 10 ²	4 x 10 ¹
<i>P. stuartii</i> PS1	NDM-1 + CMY-6 + OXA-1	12	0,38	1,5	1 x 10 ⁷	1 x 10 ³	1 x 10 ¹
<i>C. freundii</i> STE	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + VIM-4 + OXA-1 + OXA-9 + OXA-10 + OXA-181	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 0404024	VIM-1	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 0511135	VIM-1 + SHV-12	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 0404020	VIM-1 + SHV-5	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ENN	VIM-1 + SHV-5	0,5	1,5	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> MAD	VIM-1 + CTX-M-3	1	0,5	1	1 x 10 ¹	3 x 10 ¹	2 x 10 ⁴
<i>E. coli</i> DIH	VIM-19	8	16	4	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> 0404018	VIM-1 + CMY-6	3	1,5	1	5 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1008077	VIM-1 + TEM-1 + CTX-M-15	>32	4	4	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> MAD	VIM-1 + CTX-M-3	1,5	0,38	0,5	1 x 10 ⁵	1 x 10 ¹	2 x 10 ⁵
<i>E. cloacae</i> KAR	VIM-1 + SHV-70	1	0,38	0,5	1 x 10 ⁶	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 1008029	VIM-1 + CTX-M-3	>32	>32	>32	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>S. marcescens</i> 1008091	VIM-1 + CTX-M-15	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> TUR	IMP-1	1	2	8	1 x 10 ⁵	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 0709121	IMP-1	1,5	3	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 0709124	IMP-1 + TEM-15	8	3	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> 0709125	IMP-1 + TEM-1 + SHV-12	1,5	4	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ³
<i>K. pneumoniae</i> 0709127	IMP-1 + TEM-1	0,5	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i> TWA	IMP-8	1	1	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> TAW	IMP-8 + SHV-12	0,5	0,5	0,5	4 x 10 ²	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> JAP	IMP-1	0,5	3	0,5	1 x 10 ⁴	1 x 10 ¹	2 x 10 ⁵
<i>E. coli</i> TWA	IMP-8 + SHV-12	6	8	3	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> 1108013	IMP-1 + TEM-1	0,5	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁶
<i>E. cloacae</i> TWA	IMP-8	1,5	1	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>E. cloacae</i> TAW	IMP-8 + SHV-12	0,75	0,5	0,5	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 1008079	IMP-1	8	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> 1008187	IMP-1 + CTX-M-15	8	>32	4	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ⁴
<i>S. marcescens</i> 0911033	IMP-1	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
Carbapenemasas							
Ambler Clase D							
<i>K. pneumoniae</i> BIC	OXA-48	0,5	2	0,5	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸	5 x 10 ⁶
<i>K. pneumoniae</i> BEL	OXA-48	1	4	1	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁶

Cepas	Contenido lactamasa	CMI				Limite de detección más bajo (UFC/ml)				
		IPM ^a	ETP	MEM	SUPER CARBA	ChromID BLEA	CHROMagar KPC	ChromID BLEA	KPC	
Carbapenemasas										
Ambler clase A										
(KPC)										
<i>K. pneumoniae</i> RAM	OXA-48	1	4	1	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> LIB	OXA-48	16	16	16	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	5 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> BOU	OXA-48	0,38	0,5	0,25	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> SCO	OXA-48	0,5	0,75	0,25	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> LOU	OXA-48	4	16	0,5	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> TIK	OXA-48	0,75	2	0,38	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> OM14	OXA-48 + TEM-1	0,5	1	0,38	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	5 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> CHA	OXA-48 + TEM-1	0,38	1	0,5	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> EGY	OXA-48+ CTX-M-15	2	3	2	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>K. pneumoniae</i> ROU	OXA-48+ CTX-M-15	0,5	1,5	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> BEY	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15	0,38	0,38	0,38	5 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>K. pneumoniae</i> DAL	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15	0,38	2	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	4 x 10 ⁵	
<i>K. pneumoniae</i> BAJ	OXA-48+ TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,5	1,5	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> BEN	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,38	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> DUW	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	32	32	32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>K. pneumoniae</i> SIC	OXA-48 + CTX-M-15 + SHV-28	0,25	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> AEL	OXA-48 + CTX-M-15 + SHV-28 + OXA-1	0,5	6	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	5 x 10 ²	
<i>K. pneumoniae</i> AMS	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,5	2	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> ELK	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11	0,5	3	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> VER	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11	0,38	2	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> VSG	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,75	3	0,75	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> HPA	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	1,5	>32	12	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> OM11	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-14	0,5	0,75	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	5 x 10 ¹	
<i>K. pneumoniae</i> DIA	OXA-48 + TEM-1 b + CTX-M-15 + SHV-11 + OXA-1	>32	>32	>32	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>E. coli</i> ROB	OXA-48	0,5	0,75	0,25	2 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> HAN	OXA-48 + CTX-M-15	3	16	1	5 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	3 x 10 ⁵	
<i>E. coli</i> BOU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,125	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> OM3	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15	0,5	1	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> OM22	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15	0,5	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> BER	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15	0,38	1,5	0,19	5 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> AME	OXA-48 + CTX-M-24	0,25	0,5	0,19	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> ZAN	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-14	0,38	8	0,75	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> BON	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-24	0,38	0,5	0,19	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. coli</i> BOK	OXA-48+ CTX-M-15	0,25	0,38	0,19	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	
<i>E. cloacae</i> TUR	OXA-48 + SHV-5	0,5	0,5	0,5	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>E. cloacae</i> 501	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15	1	16	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>E. cloacae</i> BEU	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-12	0,5	8	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	
<i>C. koseri</i> ROU	OXA-48	0,38	2	0,38	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>C. koseri</i> VER	OXA-48	0,75	2	0,38	1 x 10 ¹	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> HOL	OXA-181 + CTX-M-15	1	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	

Cepas	Contenido lactamasa	CMI			Limite de detección más bajo (UFC/ml)			
		IPM ^a	ETP	MEM	SUPER CARBA	ChromID BLEA	CHROMagar KPC	
Carbapenemasas								
Ambler clase A								
(KPC)								
<i>K. pneumoniae</i> OMA	OXA-181 + CTX M-15 + OXA-1	0,5	2	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>P. reffgeri</i> RAP	OXA-181 + OXA-1	8	1	2	5 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
Productores no carbapenemasa								
<i>K. pneumoniae</i> 7725	SHV-1	0,19	0,006	0,032	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> 0227	SHV-1	0,19	0,008	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> 648236 ^d	SHV-2a	0,25	2	0,38	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> 1022	SHV-2a + SHV-28	0,5	0,016	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> BER ^b	SHV-28 + TEM-1	1	4	1	1 x 10 ²	1 x 10 ³	1 x 10 ³	1 x 10 ³
<i>K. pneumoniae</i> KPN	CTX-M-15	0,12	0,012	0,012	1 x 10 ⁷	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> 10112	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	0,5	0,016	0,023	6 x 10 ⁷	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> 1025	CTX-M-14 + TEM-1 + SHV-11	0,12	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> MEK ^a	CTX-M-15 + SHV-11	1,5	>32	6	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SHM ^d	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-1	8	>32	6	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> SIM ^d	CTX-M-15+TEM-1 + SHV-11	3	>32	3	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> COO ^d	CTX-M-15 + SHV-28	8	>32	4	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> FOS ^b	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	6	>32	>32	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BED ^d	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	1,5	>32	4	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SHI ^d	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	0,25	1	1	7 x 10 ⁴	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> LEG ^d	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-12	0,75	>32	3	2 x 10 ⁴	2 x 10 ¹	2 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ALE ^d	CTX-M-15 + SHV-1	1	>32	4	1 x 10 ⁵	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> KDH ^e	DHA-2	0,12	0,5	0,12	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 6252	(tipo silvestre)	0,12	0,004	0,008	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 6367	(tipo silvestre)	0,19	0,006	0,012	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1082	TEM-1	0,19	0,019	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1034	TEM-1 + SHV-38	0,19	0,006	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1048	TEM-1 + SHV-2a	0,19	0,006	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1008	CTX-M-1 + TEM-1	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 10122	CTX-M-1 + TEM-1	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1020	CTX-M-1 + TEM-1	0,19	0,023	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 10121	CTX-M-2	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1023	CTX-M-2 + TEM-1	0,12	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> E14	CTX-M-14	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> FOR	CTX-M-15	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1033	CTX-M-15	0,19	0,012	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> EVB	VEB-1	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1092	OXA-1	0,12	0,19	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> ECA	ACC-1	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	5 x 10 ⁵	5 x 10 ⁵	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> SYD	CMY-2	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> MET	Cromosoma que codifica cefalosporinasa de espectro ampliado	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸

Cepas	Contenido lactamasa	CMI				Límite de detección más bajo (UFC/ml)		
		IPM ^a	ETP	MEM	SUPER CARBA	ChromID BLEA	CHROMagar KPC	KPC
Carbapenemasas								
Ambler clase A								
(KPC)								
<i>E. coli</i> MAR ^e	sobreexpresión de AmpC	16	>32	2	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> HB4 ^d	(OmpC-, OmpF-)	0,12	1	0,25	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. aerogenes</i> 1009	TEM-24	0,19	0,12	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. aerogenes</i> 1085	TEM-24	0,12	0,19	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 7746	(tipo silvestre)	0,38	0,064	0,032	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 7725	(tipo silvestre)	0,19	0,008	0,012	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 5434	(tipo silvestre)	0,38	0,016	0,032	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 1012	TEM-1 + SHV-12	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 1072 ^e	TEM-1 + OXA-1	0,38	0,5	0,064	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> CLO	CTX-M-15	0,12	0,12	0,12	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 10111 ^e	TEM-1 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,094	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 1027	TEM-1 + CTX-M-15	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> CVB	VEB-1	0,12	0,12	0,12	1 x 10 ⁴	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> 1019 ^e	TEM-1	0,25	1	0,094	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> ARF ^e	sobreexpresión AmpC	0,12	1	0,12	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> BLA ^e	sobreexpresión AmpC	0,12	1	0,12	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> CON ^e	sobreexpresión AmpC	0,25	4	0,25	1 x 10 ⁷	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. cloacae</i> AZA ^e	sobreexpresión AmpC	0,12	1	0,12	1 x 10 ⁷	1 x 10 ⁶	1 x 10 ⁶	> 1 x 10 ⁸
<i>C. freundii</i> 7767	(tipo silvestre)	0,25	0,008	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>C. freundii</i> 10107	TEM-1 + SHV-12	0,38	0,016	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>C. freundii</i> 1003	CTX-M-15 + TEM-1	0,38	0,016	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>C. freundii</i> 10135	CTX-M-15	0,38	0,016	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>C. freundii</i> MAU ^e	sobreexpresión AmpC + TEM-3	1	8	1	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>S. typhimurium</i> 1081	CTX-M-1	0,25	0,19	0,032	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>P. mirabilis</i> 1031	CTX-M-14 + TEM-1 + SHV-11	1,5	0,047	0,032	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>P. mirabilis</i> PMA	ACC-1	0,25	0,094	0,064	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸

^a Abreviaturas : IMP, imipenem; ETP, ertapenem; MP, meropenem.

^b El nombre de β lactamasa en negrita corresponde a carbapenemasa.

^c Los recuentos UFC subrayados se consideran como resultados negativos (valores límite establecidos a ≥ 1 x 10³ UFC/ml).

^d Susceptibilidad reducida a ertapenem debido a deficiencia de purina.

^e Susceptibilidad reducida a ertapenem debido a sobreexpresión de AmpC

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de medios SUPERCARBA, ChromID BLEA y CHROMagar KPC^a

	SUPERCARBA	ChromID BLEA	CHROMagar KPC
SN (%) ^a	95,6	87,7	40,3
SP (%)	82,2	24,2	85,5
SN clase A ^b	100	100	66,7
SN clase B	90	98	55,8
SN clase D	100	70	13,6

^a Abreviaturas: SN, sensibilidad; SP especificidad.

^b La sensibilidad se determinó para cada clase de carbapenemasa Ambler: la clase A son las de tipo KPC, la clase B de tipo VIM, IMP y NDM mientras que la clase D son las de tipo OXA-48.

Tabla 4 Límite de detección de medio SUPERCARBA para 21 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasa y/o BLEA/AmpC en comparación con los obtenidos con SUPERCARBA modificado, es decir con agar de Tripticasa de soja complementado con vancomicina (20 µg/ml) y anfotericina B (30 µg/ml) reemplazando el agar Drigalski. Para cada cepa se proporcionan los valores CMI de imipenem, ertapenem y meropenem.

Cepas	Contenido lactamasa	MIC (µg/ml)		Límite de detección más bajo (UFC/ml)	
		IPM ^a	ETP	SUPERCARBA ETP Cloxa-Zinc	SUPERCARBA modificado con TSA-Vanco-Anfo
Carbapenemasas Ambler clase A					
<i>K. pneumoniae</i> MUS	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + SHV-12	0,75	4	1 x 10 ¹ 1 x 10 ¹	1 x 10 ¹ 1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> HPTU	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11	2	4	1,5	
Carbapenemasas Ambler clase B					
<i>K. pneumoniae</i> OMA419	NDM-1 + OXA-1	1,5	6	2	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OM2	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-3 + SHV-11 + OXA-1	0,75	8	1,5	1 x 10 ¹
<i>P. stuartii</i> PS1	NDM-1 + CMY-6 + OXA-1	12	0,38	1,5	1 x 10 ³
<i>E. coli</i> JAP	IMP-1	0,5	3	0,5	2 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TAW	IMP-8 + SHV-12	0,75	0,5	0,5	2 x 10 ²
Carbapenemasas Ambler clase D					
<i>K. pneumoniae</i> SCO	OXA-48	0,5	0,75	0,25	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BEN	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,38	1	0,25	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> ROB	OXA-48	0,5	0,75	0,25	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> AME	OXA-48 + CTX-M-24				1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TUR	OXA-48 + SHV-5	0,25	0,5	0,19	1 x 10 ¹
<i>C. koseri</i> VER	OXA-48	0,5	0,5	0,5	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> HOL	OXA-181 + CTX-M-15	0,75	2	0,38	1 x 10 ²
<i>P. reffergi</i> RAP	OXA-181 + OXA-1	1	4	2	1 x 10 ¹
Productores no carbapenemasas		8	1		5 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> 7725	SHV-1	0,19	0,006	0,032	> 1 x 10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i> 648236 ^d	SHV-2a				3 x 10 ²
<i>E. coli</i> 1034	TEM-1 + SHV-38	0,25	2	0,38	> 1 x 10 ⁸

Cepas	Contenido lactamasa	MIC (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)	
		IPM ^a	ETP	MEM	SUPERCARBA	SUPERCARBA
<i>E. coli</i> 1008	TEM-1 + CTX-M-1	0,19	0,006	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> HB4 ^d	(OmpC-, OmpF-)	0,19	0,016	0,016	1 x 10 ⁷	1 x 10 ⁷
<i>C. freundii</i> MAU ^e	sobreexpresión de AmpC + TEM-3	0,12	1	0,25	1 x 10 ⁵	1 x 10 ¹
		1		8		

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de SUPERCARBA y SUPERCARBA modificado con TSA-Vanco-Anfo reemplazando el agar Drigalski

	Medio de detección	
	SUPERCARBA Drig-ETP Cloxa -Zinc	SUPERCARBA modificado con TSA-Vanco- Anfo
SN (%) ^a	86,7	93,3
SP(%)	66,7	50

^aAbreviaturas: SN sensibilidad; SP especificidad.

Tabla 6 Límite de detección de medio SUPERCARBA para 40 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasa y/o BLEA/AmpC en comparación con los obtenidos con SUPERCARBA modificado, es decir con doripenem 0,012, 0,024 o 0,048 µg/ml reemplazando a ertapenem. Para cada cepa se proporcionan los valores CMI de imipenem, ertapenem y meropenem.

Cepas	Contenido β lactamasa	CMI (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)			
		IPM ^a	ETP	MEM	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	DORI 0,048 Cloxa Zinc	DORI 0,024 Cloxa Zinc	DORI 0,012 Cloxa Zinc
Carbapenemasas Ambler clase B								
<i>E. coli</i> JAP	IMP-1	0,5	3	0,5	<u>1 x 10⁴</u>	8 x 10 ⁴	8 x 10 ⁴	4 x 10 ²
<i>E. cloacae</i> TAW	IMP-8 + SHV-12	0,75	0,5	0,5	1 x 10 ²	1 x 10 ²	3 x 10 ¹	1 x 10 ¹
Carbapenemasas Ambler clase D								
<i>K. pneumoniae</i> BEL	OXA-48	1	4	1	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SCO	OXA-48	0,5	0,75	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ROU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	1,5	0,25	1 x 10 ¹	<u>1 x 10⁴</u>	1 x 10 ¹	<u>4 x 10⁴</u>
<i>K. pneumoniae</i> BAJ	OXA-48+ TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,5	1,5	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BEN	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,38	1	0,25	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SIC	OXA-48 + CTX-M-15 + SHV-28	0,25	1	0,25	1 x 10 ¹	2 x 10 ²	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> AMS	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,5	2	0,38	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ELK	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11	0,5	3	0,38	1 x 10 ¹	2 x 10 ²	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> VSG	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,75	3	0,75	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> ROB	OXA-48	0,5	0,75	0,25	2 x 10 ¹	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> BOU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,125	2 x 10 ¹	<u>1 x 10⁴</u>	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> AME	OXA-48 + CTX-M-24	0,25	0,5	0,19	2 x 10 ¹	<u>2 x 10⁶</u>	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> BON	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-24	0,38	0,5	0,19	1 x 10 ¹	<u>2 x 10⁵</u>	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TUR	OXA-48 + SHV-5	0,5	0,5	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>C. koseri</i> VER	OXA-48	0,75	2	0,38	1 x 10 ¹	3 x 10 ²	3 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> HOL	OXA-181 + CTX-M-15	1	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> OMA	OXA-181 + CTXM-15 + OXA-1	0,5	2	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	4 x 10 ¹
Productores no carbapenemasas								
<i>K. pneumoniae</i> 7725	SHV-1	0,19	0,006	0,032	<u>≥ 1 x 10⁸</u>	<u>≥ 1 x 10⁸</u>	<u>≥ 1 x 10⁸</u>	2 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> 648236 ^d	SHV-2a	0,25	2	0,38	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹

Cepas	Contenido β lactamasa	CMI (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)			
		IPM ^a	ETP	MEM	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	DORI 0,048 Cloxa Zinc	DORI 0,024 Cloxa Zinc	DORI 0,012 Cloxa Zinc
<i>K. pneumoniae</i> BER ^d	SHV-28 + TEM-1	1	4	1	1 x 10 ²	1 x 10 ²	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> 1025	CTX-M-14 + TEM-1 + SHV-11 DHA-2	0,12	0,016	0,016	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> KDH ^e		0,12	0,5	0,12	1 x 10 ²	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> 1034	TEM-1 + SHV-38	0,19	0,006	0,016	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> 1048	TEM-1 + SHV-2a	0,19	0,012	0,016	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	1 x 10 ⁵
<i>E. coli</i> 10121	CTX-M-2	0,19	0,016	0,016	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	3 x 10 ⁵
<i>E. coli</i> SYD	CMY-2	0,12	0,012	0,012	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	3 x 10 ³
<i>E. coli</i> MAR ^e	sobreexpresión de AmpC	16	> 32	2	1 x 10 ²	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	6 x 10 ²
<i>E. coli</i> HB4 ^d	(OmpC-, OmpF-)	0,12	1	0,25	1 x 10 ¹	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{1 \times 10^4}{10^8}$	6 x 10 ²
<i>E. aerogenes</i> 1085	TEM-24	0,12	0,19	0,023	10 ⁸ > 1 x	$\frac{10^8 > 1}{x}$	$\frac{10^8 > 1}{x}$	2 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> 5434	(tipo silvestre)	0,38	0,016	0,032	≥ 1 x 10 ⁸	1 x 10 ⁶	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> CVB	VEB-1	0,12	0,12	0,12	1 x 10 ⁴	≥ 1 x	1 x 10 ⁵	6 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> CON ^e	sobreexpresión de AmpC	0,12	1	0,12	1 x 10 ⁷	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	6 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> BLA ^e	sobreexpresión de AmpC	0,12	1	0,12	1 x 10 ⁷	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	1 x 10 ⁷	1 x 10 ²
<i>C. freundii</i> 7767	(tipo silvestre)	0,25	0,008	0,016	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	1 x 10 ²
<i>C. freundii</i> 10107	TEM-1 + SHV-12	0,38	0,016	0,023	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	2 x 10 ²
<i>C. freundii</i> 10135	CTX-M-15	0,38	0,016	0,023	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	3 x 10 ¹
<i>C. freundii</i> MAU ^e	sobreexpresión de AmpC + TEM-3	1	8	1	1 x 10 ⁵	5 x 10 ²	3 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>S. typhimurium</i> 1081	CTX-M-1	0,25	0,19	0,032	≥ 1 x 10 ⁸	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	$\frac{> 1 \times 10^8}{10^8}$	4 x 10 ¹

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de SUPERCARBA, y SUPERCARBA modificado con doripenem 0,012, 0,024, o 0,048 µg/ml reemplazando a ertapenem 0,25 µg/ml.^a

	Media de detección			
	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	DORI 0,048 Cloxa Zinc	DORI 0,024 Cloxa Zinc	DORI 0,012 Cloxa Zinc
SN (%) ^a	94,7	73,7	94,7	94,7
SN clase D	100	76,5	100	94,1
SP (%)	76,2	80,9	76,2	14,3

^a Abreviaturas: SN sensibilidad; SP especificidad.
^b La sensibilidad se determinó para cada clase de carbapenemasa Ambler.

Tabla 8. Límite de detección de medio SUPERCARBA para 60 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasa y/o BLEA/AmpC en comparación con los obtenidos con SUPERCARBA, es decir con oxacilina reemplazando a cloxacilina. Para cada cepa se proporcionan los valores CMI de imipenem, ertapenem y meropenem.

Cepas	Contenido lactamasa	CMI (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)	
		IPM ^a	ETP	MEM	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	ETP Oxa Zinc
Carbapenemasas Ambler clase A (KPC)						
<i>K. pneumoniae</i> MUS	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + SHV-12	0,75	4	1,5	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> HPTU	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11	2	4	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
Carbapenemasas Ambler clase B						
<i>K. pneumoniae</i> OMA419	NDM-1 + OXA-1	1,5	6	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OM2	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-3 + SHV-11 + OXA-1	0,75	8	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>P. stuartii</i> PS1	NDM-1 + CMY-6 + OXA-1	12	0,38	1,5	$\frac{1 \times 10^7}{10^7}$	$\frac{\geq 5 \times 10^7}{10^7}$
<i>E. coli</i> JAP	IMP-1	0,5	3	0,5	$\frac{1 \times 10^4}{1 \times 10^4}$	4 x 10 ⁴
<i>E. cloacae</i> TAW	IMP-8 + SHV-12	0,75	0,5	0,5	$\frac{1 \times 10^2}{1 \times 10^2}$	2 x 10 ¹
Carbapenemasas Ambler clase D						
<i>K. pneumoniae</i> BEL	OXA-48	1	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SCO	OXA-48	0,5	0,75	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ROU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	1,5	0,25	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BAJ	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15				1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BEN	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,5	1,5	0,38	10 ¹	10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SIC	OXA-48 + CTX-M-15 + SHV-28	0,38	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> AMS	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,25	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ELK	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11	0,5	2	0,38	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> VSG	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,5	3	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> ROB	OXA-48	0,75	3	0,75	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> BOU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,25	2 x 10 ¹	6 x 10 ¹
<i>E. coli</i> AME	OXA-48 + CTX-M-24	0,5	0,75	0,125	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> BON	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-24	0,25	0,5	0,19	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TUR	OXA-48 + SHV-5	0,38	0,5	0,19	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>C. koseri</i> VER	OXA-48	0,5	0,5	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> HOL	OXA-181 + CTX-M-15	0,75	2	0,38	1 x 10 ¹	2 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OMA	OXA-181 + CTX-M-15 + OXA-1	1	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>P. rettgeri</i> RAP	OXA-181 + OXA-1	0,5	2	0,5	1 x 10 ¹	3 x 10 ¹
		8	1	2	5 x 10 ²	5 x 10 ¹
Productores no carbapenemasas						
<i>K. pneumoniae</i> 7725	SHV-1	0,19	0,006	0,032	$\geq 1 \times 10^8$	$\frac{\geq 1 \times 10^8}{10^8}$
<i>K. pneumoniae</i> 648236 ^d	SHV-2a	0,25	2	0,38	1 x 10 ²	3 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BER ^d	SHV-28 + TEM-1	1	4	1	1 x 10 ²	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> 1025	CTX-M-14 + TEM-1 + SHV-11	0,12	0,016	0,016	$> 1 \times 10^8$	$\frac{\geq 1 \times 10^8}{10^8}$

Cepas	Contenido lactamasa	CMI (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)	
		IPM ^a	ETP	MEM	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	ETP Oxa Zinc
<i>K. pneumoniae</i> BED ^d	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	1,5	32	> 4	1 x 10 ¹	4 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ALE ^d	CTX-M-15 + SHV-1	1	32	> 4	1 x 10 ⁵	1 x 10 ⁵
<i>K. pneumoniae</i> KDH ^e	DHA-2	0,12	0,5	0,12	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> 6367	(tipo silvestre)	0,19	0,006	0,012	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1082	TEM-1	0,19	0,019	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1034	TEM-1 + SHV-38	0,19	0,006	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1048	TEM-1 + SHV-2a	0,19	0,012	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 1008	TEM-1 + CTX-M-1	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>E. coli</i> 10121	CTX-M-2	0,19	0,016	0,016	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> FOR	CTX-M-15	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> EVB	VEB-1	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> 1092	OXA-1	0,12	0,19	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> ECA	ACC-1	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	5 x 10 ³
<i>E. coli</i> SYD	CMY-2	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> MET	Cromosoma que codifica cefalosporinas de espectro ampliado	0,12	0,012	0,012	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> MAR ^e	sobreexpresión de AmpC	16	32	> 2	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> HB4 ^d	(OmpC-, OmpF-)	0,12	1	0,25	1 x 10 ¹	> 1 x 10 ⁸
<i>E. aerogenes</i> 1085	TEM-24	0,12	0,19	0,023	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> 5434	(tipo silvestre)	0,38	0,016	0,032	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> CLO	CTX-M-15	0,12	0,12	0,12	1 x 10 ⁷	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> 10111 ^e	TEM-1 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,094	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> CVB	VEB-1	0,12	0,12	0,12	1 x 10 ⁴	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> ARF ^e	sobreexpresión de AmpC	0,12	1	0,12	1 x 10 ⁷	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> BLA ^e	sobreexpresión de AmpC	0,12	1	0,12	> 1 x 10 ⁷	1 x 10 ¹
<i>C. freundii</i> 7767	(tipo silvestre)	0,25	0,008	0,016	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸
<i>C. freundii</i> 10107	TEM-1 + SHV-12	0,38	0,016	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>C. freundii</i> 10135	CTX-M-15	0,38	0,016	0,023	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>C. freundii</i> MAU ^e	sobreexpresión de AmpC + TEM-3	1	8	1	1 x 10 ⁵	1 x 10 ¹
<i>S. typhimurium</i> 1081	CTX-M-1	0,25	0,19	0,032	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>P. mirabilis</i> 1031	CTX-M-14 + TEM-1 + SHV-11	1,5	0,047	0,032	> 1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹
<i>P. mirabilis</i> PMA	ACC-1	0,25	0,094	0,064	> 1 x 10 ⁸	> 1 x 10 ⁸

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad de SUPERCARBA, ETP-Oxa-Zinc.^a

	Medio de detección	
	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	ETP Oxa -Zinc
SN (%) ^a	88	88
SN clase A ^b	100	100
SN clase B	40	40
SN clase D	100	100
SP (%)	82,8	80

^a Abreviaturas: SN sensibilidad; SP especificidad.

^b La sensibilidad se determinó para cada clase de carbapenemasa Ambler.

Tabla 10. Límite de detección de medio SUPERCARBA (Drigalski + ETP + Cloxa + Zinc) para 51 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasa y/o BLEA/AmpC en comparación con los obtenidos con

SUPERCARBA modificado que contenía agar de Tripticasa desoja reemplazando agar Drigalski complementado con vancomicina (20 µg/ml) y ETP + Cloxa + Zinc. Para cada cepa se proporcionan los valores CMI de imipenem, ertapenem y meropenem.

Cepas	Contenido lactamasa	CMI (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)	
		IPM ^a	ETP	MEM	(SUPERCARBA) ETP Cloxa Zinc	SUPERCARBA modificado con ETP- Cloxa Zinc- Vanco
Carbapenemasas						
Ambler clase A						
(KPC)						
<i>K. pneumoniae</i> MUS	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11 + SHV-12	0,75	4	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> HPTU	KPC-2 + TEM-1 + SHV-11	2	4	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
Carbapenemasas						
Ambler clase B						
<i>K. pneumoniae</i> OMA419	NDM-1 + OXA-1	1,5	6	2	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> OM2	NDM-1 + TEM-1 + CTX-OM2					
<i>P. stuartii</i> PS1	M-3 + SHV-11 + OXA-1	0,75	8	1,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> JAP	NDM-1 + CMY-6 + OXA-1	12	0,38	1,5	$\frac{1 \times 10^7}{1 \times 10^4}$	1 x 10 ²
<i>E. coli</i> JAP	IMP-1	0,5	3	0,5	$\frac{1 \times 10^4}{1 \times 10^2}$	3 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TAW	IMP-8 + SHV-12	0,75	0,5	0,5	1 x 10 ²	2 x 10 ²
Carbapenemasas						
Ambler clase D						
<i>K. pneumoniae</i> BEL	OXA-48	1	4	1	1 x 10 ¹ 1 x	1 x 10 ¹ 1 x
<i>K. pneumoniae</i> SCO	OXA-48	0,5	0,75	0,25	10 ¹	10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ROU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	1,5	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BAJ	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,5	1,5	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> BEN	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-28	0,38	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> SIC	OXA-48 + CTX-M-15 + SHV-28	0,25	1	0,25	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> AMS	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,5	2	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> ELK	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11	0,5	3	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> VSG	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-15 + OXA-1	0,75	3	0,75	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> ROB	OXA-48	0,5	0,75	0,25	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> BOU	OXA-48 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,125	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> AME	OXA-48 + CTX-M-24	0,25	0,5	0,19	2 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. coli</i> BON	OXA-48 + TEM-1 + CTX-M-24	0,38	0,5	0,19	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>E. cloacae</i> TUR	OXA-48 + SHV-5	0,5	0,5	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>C. koseri</i> VER	OXA-48	0,75	2	0,38	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>K. pneumoniae</i> HOL	OXA-181 + CTX-M-15	1	4	1	1 x 10 ¹	1 x 10 ²
<i>K. pneumoniae</i> OMA	OXA-181 + CTX-M-15 + OXA-1	0,5	2	0,5	1 x 10 ¹	1 x 10 ¹
<i>P. rettgeri</i> RAP	OXA-181 + OXA-1	8	1	2	5 x 10 ²	1 x 10 ¹

Cepas	Contenido lactamasa	CMI (µg/ml)			Límite de detección más bajo (UFC/ml)	
		IPM ^a	ETP	MEM	(SUPERCARBA)	SUPERCARBA
Productores no carbapenemasas						
<i>K. pneumoniae</i> 7725	SHV-1	0,19	0,006	0,032	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>K. pneumoniae</i> 648236 ^d	SHV-2a	0,25	2	0,38	1×10^2	3×10^1
<i>K. pneumoniae</i> BER ^d	SHV-28 + TEM-1	1	4	1	1×10^2	1×10^1
<i>K. pneumoniae</i> BED ^d	CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11	1,5	32	> 4	1×10^1	1×10^1
<i>K. pneumoniae</i> ALE ^d	CTX-M-15 + SHV-1	1	32	> 4	1×10^5	1×10^1
<i>E. coli</i> 1034	TEM-1 + SHV-38	0,19	0,006	0,016	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> 1048	TEM-1 + SHV-2a	0,19	0,012	0,016	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> 1008	TEM-1 + CTX-M-1	0,19	0,016	0,016	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> 10121	CTX-M-2	0,19	0,016	0,016	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> FOR	CTX-M-15	0,12	0,012	0,012	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> EVB	VEB-1	0,12	0,012	0,012	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> ECA	ACC-1	0,12	0,012	0,012	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> SYD	CMY-2	0,12	0,012	0,012	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> MET	Cromosoma que codifica cefalosporinas de espectro ampliado	0,12	0,012	0,012	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> MARE	sobreexpresión de AmpC	16	32	> 2	1×10^2	$> 1 \times 10^8$
<i>E. coli</i> HB4d	(OmpC-, OmpF-)	0,12	1	0,25	1×10^1	1×10^1
<i>E. aerogenes</i> 1085	TEM-24	0,12	0,19	0,023	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>E. cloacae</i> CLO	CTX-M-15	0,12	0,12	0,12	1×10^7	$> 1 \times 10^8$
<i>E. cloacae</i> 10111 ^e	TEM-1 + CTX-M-15	0,5	0,75	0,094	$> 1 \times 10^8$	2×10^7
<i>E. cloacae</i> CVB	VEB-1	0,12	0,12	0,12	1×10^4	$> 1 \times 10^8$
<i>E. cloacae</i> CONe	sobreexpresión de AmpC	0,12	1	0,12	1×10^7	1×10^7
<i>E. cloacae</i> BLAe	sobreexpresión de AmpC	0,12	1	0,12	1×10^7	2×10^7
<i>C. freundii</i> 10107	TEM-1 + SHV-12	0,38	0,016	0,023	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>C. freundii</i> 10135	CTX-M-15	0,38	0,016	0,023	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$
<i>C. freundii</i> MAUe	sobreexpresión de AmpC + TEM-3	1	8	1	1×10^5	1×10^1
<i>S. typhimurium</i> 1081	CTX-M-1	0,25	0,19	0,032	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^8$

Tabla 11. Sensibilidad y especificidad de medios de exploración SUPERCARBA y SUPERCARBA modificado.

	Medio de detección	
	ETP Cloxa Zinc (SUPERCARBA)	Supercarba modificado
SN (%) ^a	92	100
SP (%)	80,8	77

^a Abreviaturas: SN sensibilidad; SP especificidad.

Referencias

- 5 A lo largo de esta solicitud, diversas referencias describen el estado de la técnica a la cual pertenece esta invención. Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en la presente divulgación.
- 10 1. Castanheira, M., L. M. Deshpande, D. Mathai, J. M. Bell, R. N. Jones, y R. E. Mendes. 2011. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 1274-1278.
- 15 2. Fukigai, S., J. Alba, S. Kimura, T. Iida, N. Nishikura, Y. Ishii, K. Yamaguchi. 2007. Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Japan. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 29: 306-310.
3. Lee, K., Y. S. Lim, D. Yong, J. H. Yum, y Y. Chong. 2003. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo-β-lactamase-producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J. Clin. Microbiol.* 10: 4623-4629.
- 20 4. Nordmann, P., G. Cuzon, y T. Naas. 2009. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect. Dis.* 9: 228-236.
5. Nordmann, P., L. Poirel, M. A. Toleman, y T. Walsh. 2011. Does broad-spectrum resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J. Antimicrob.*

Chemother. 66: 689-692.

6. Poirel, L., A. Ros, A. Carrër, N. Fortineau, A. Carricajo, P. Berthelot, y P. Nordmann. 2011. Cross-border transmission of OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* from Morocco to France. *J. Antimicrob. Chemother.* 66: 1181-1182.
- 5 7. Psychogiou, M., P. T. Tassios, A. Avlami, I. Stefanou, C. Kosmidis, E. Platsouka, O. Paniara, A. Xanthaki, M. Toutouza, G. L. Daikos, ay L. S. Tzouvelekis. 2008. Ongoing epidemic of blaVIM-1-positive *Klebsiella pneumoniae* in Athens, Greece: a prospective survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 59-63.
8. Cuzon, G., T. Naas, P. Bogaerts, Y. Glupczynski, T. D. Huang, y P. Nordmann. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 3463-3464.
- 10 9. Maltezou, H. C., P. Giakkoupi, A. Maragos, M. Bolikas, V. Raftopoulos, H. Papahatzaki, G. Vrouhos, V. Liakou, y A. C. Vatopoulos. 2009. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J. Infect.* 58: 213-219.
- 15 10. Carrër, A., L. Poirel, H. Eraksoy, A. A. Cagatay, S. Badur, y P. Nordmann. 2008. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2950-2954.
11. Carrër, A., L. Poirel, M. Yilmaz, O. A. Akan, C. Feriha, G. Cuzon, G. Matar, P. Honderlick, y P. Nordmann. 2010. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey. and beyond. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 1369-1373.
- 20 12. Carrër, A., N. Fortineau, and P. Nordmann. 2010. Use of ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* 48: 1913-1914.
13. Landman, D., J. K. Salvani, S. Bratu, y J. Quale. 2005. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. *J. Clin. Microbiol.* 43: 5639-5641.
- 25 14. Poirel, L., J. D. Pitout, y P. Nordmann. 2007. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol.* 2: 501-512.
15. Queenan, A. M., y K. Bush. 2007. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 20: 40-458.
- 30 16. Réglie-Poupet, H., T. Naas, A. Carrer, A. Cady, J. M. Adam, N. Fortineau, C. Poyart, y P. Nordmann. 2008. Performance of chromID ESBL, a chromogenic medium for detection of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *J. Med. Microbiol.* 573: 310-315.
17. Samra, Z., J. Bahar, L. Madar-Shapiro, N. Aziz, S. Israel, y J. Bishara. 2008. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* 46: 3110-3111.
- 35 18. Bratu, S., M. Mooty, S. Nichani, D. Landman, C. Gullans, B. Pettinato, U. Karumudi, P. Tolaney, y J. Quale. 2005. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, Nueva York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3018-3020.
19. Doumith, M., M. J. Ellington, D. M. Livermore, y N. Woodford. 2009. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J. Antimicrob. Chemother* 63: 659-667.
- 40 20. Girlich, D., L. Poirel, y P. Nordmann. 2009. CTX-M expression and selection of ertapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 832-834.
21. Jacoby, G. A., D. M. Mills, y N. Chow. 2004. Role of β -lactamases and porins in resistance to ertapenem and other β -lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 3203-06.

REIVINDICACIONES

1. Un medio de cultivo que comprende un carbapenémico, un activador de carbapenemasa que es un catión divalente, y una penicilina de tipo M,
5 en el que dicha penicilina de tipo M se selecciona del grupo que consiste en cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, metilcilina, nafcilina y mezclas de las mismas, y en el que dicho catión divalente es zinc.
2. El medio de cultivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la concentración de carbapenémico en el medio de cultivo está comprendida entre 0,005 a 4 µg/ml.
10
3. El medio de cultivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el carbapenémico se selecciona del grupo que consiste en ertapenem, biapenem, doripenem, imipenem, meropenem, tebipenem, panipenem y mezclas de los mismos.
- 15 4. El medio de cultivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el carbapenémico es ertapenem y la concentración de ertapenem está comprendida entre 0,1 a 1 µg/ml, preferentemente comprendida entre 0,2 y 0,5 µg/ml.
- 20 5. El medio de cultivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el carbapenémico es doripenem y la concentración de doripenem está comprendida entre 0,01 a 0,1 µg/ml, preferentemente entre 0,015 y 0,05 µg/ml.
6. El medio de cultivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del activador de carbapenemasa en el medio de cultivo está comprendida entre 30 y 100 µg/ml.
- 25 7. El medio de cultivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la concentración del activador de carbapenemasa está comprendida entre 50 y 80 µg/ml.
8. El medio de cultivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la penicilina de tipo M es cloxacilina.
30
9. El medio de cultivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración de la penicilina de tipo M en el medio de cultivo está comprendida entre 100 y 500 µg/ml.
- 35 10. El medio de cultivo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la concentración de la penicilina de tipo M está comprendida entre 200 y 300 µg/ml.
11. El medio de cultivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el carbapenémico es ertapenem, el catión divalente es zinc y la penicilina de tipo M es cloxacilina.
- 40 12. Un método para detectar bacterias resistentes a carbapenémico en una muestra de ensayo que comprende las siguientes etapas sucesivas:
- 45 a) inocular un medio de cultivo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con dicha muestra de ensayo,
b) incubar dicho medio de cultivo en condiciones adecuadas para el crecimiento de bacterias resistentes a carbapenémico,
c) detectar las colonias formadas en dicho medio de cultivo correspondientes a bacterias resistentes a carbapenémico.
- 50 13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha muestra de ensayo es una muestra de heces.