

Detección rápida de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopados rectales de pacientes neonatos colonizados

Magda Sánchez^{1*}, Diego Josa M²

Resumen

Objetivo: Detectar la presencia de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopados rectales de neonatos mediante técnica de nefelometría láser y caracterización del tipo de carbapenemasa mediante test inmunocromatográfico.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal. Fueron incluidos 57 neonatos, tamizados al ingreso a UCI, mediante hisopado rectal, procesado por nefelometría láser HB&L Carbapenemase (Alifax®) y caracterización del tipo de carbapenemasa por inmunocromatografía rápida RESIST-3 (Coris BioConcept®).

Resultados: Encontramos un alto porcentaje de colonización rectal (22.9%) correspondiente a 13 hisopados positivos y 44 (77.1%) fueron negativos por nefelometría láser. Por VITEK 2® se obtuvo identificación de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en los 13 aislamientos y el test inmunocromatográfico reveló la presencia de carbapenemasas *blaKPC* en estos aislamientos.

Discusión: Estudios evidencian el aumento de la colonización por microorganismos productores de carbapenemasas en neonatos. Los resultados de este estudio demuestran que un porcentaje significativo de neonatos que ingresan a las Unidades de Cuidado Neonatal se encuentran colonizados con Enterobacterias productoras de carbapenemasas en tracto intestinal. Lo anterior constituye un riesgo potencial para su diseminación y posterior desarrollo de brotes, en donde surge la importancia de implementar estrategias de vigilancia activa como la tamización rectal para la detección oportuna de neonatos colonizados.

Palabras clave: Carbapenemasas, colonización rectal, neonatal, nefelometría, inmunocromatografía, Enterobacterias.

Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal swabs of colonized neonatal patients

Abstract

Objective: To detect the presence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal swabs of neonates by means of laser nephelometry technique and characterization of the type of carbapenemase by immunochromatographic test.

Materials and Methods: Descriptive cross-sectional study. 57 neonatal patients were included; They underwent rectal screening upon admission to the ICU, using swabs which were processed by HB&L Carbapenemase laser nephelometry (Alifax®) and characterization of the type of carbapenemase by RESIST-3 rapid immunochromatography (Coris BioConcept®).

Results: We found a high percentage of rectal colonization (22.9%) corresponding to 13 positive swabs and 44 samples (77.1%) were negative by laser nephelometry. Identification of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* was obtained by VITEK 2® in the 13 isolates and the immunochromatographic test revealed the presence of *blaKPC* carbapenemasas in these isolates.

Discussion: Studies show increased colonization by carbapenemase-producing microorganisms in neonates. The results of this study demonstrate that a significant percentage of neonates who enter Neonatal Care Units are colonized with Enterobacteriaceae that produce carbapenemasas in the intestinal tract. This constitutes a potential risk for its spread and subsequent development of outbreaks, where the importance of implementing active surveillance strategies such as rectal screening for the timely detection of colonized neonates arises.

Key words: Carbapenemasas, rectal colonization, neonate, nephelometry, immunochromatographic assay, Enterobacteria.

1 Laboratorio de Microbiología, Departamento de Laboratorio Clínico, Fundación Cardio Infantil - Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3735-389>

2 Laboratorio de Microbiología, Departamento de Laboratorio Clínico, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-0870-7257>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msanchez@cardioinfantil.org
Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia. Calle 163 a # 13b - 60.
Teléfono fijo: 6672727 extensión 11601/11602 - Celular: 3003791366
Fax: 6672727. Código Postal: 111121

Recibido: 19/05/2020; Aceptado: 02/09/2020

Cómo citar este artículo: M. Sánchez, *et al.* Detección rápida de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopados rectales de pacientes neonatos colonizados. *Infectio* 2021; 25(2): 89-93
<http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.925>

Introducción

Las Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) han tomado gran importancia a nivel mundial debido al aumento en tasas de morbi-mortalidad y en los costos hospitalarios. El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de este tipo de microorganismos multirresistentes^{1, 2, 3}. Tanto en pacientes adultos como en neonatos se ha evidenciado que la exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas o carbapenémicos y la estancia prolongada en unidades de cuidado intensivo (UCI) de adultos o Unidad de Cuidado intensivo Neonatal (UCIN) incrementan el riesgo de colonización por EPC^{4,5,6,7}.

Una de las estrategias primordiales de la vigilancia epidemiológica activa, es la búsqueda de pacientes colonizados con EPC a través de la tamización con hisopado rectal. Una vez detectado el paciente portador de EPC, se deben instaurar medidas de aislamiento apropiadas y procedimientos de descolonización, que conlleven a evitar su diseminación y posibles brotes^{8,9,10,11}.

La implementación de técnicas rápidas para la tamización rectal en neonatos recobra gran importancia por el aumento de casos de colonización y su gran potencial de diseminación en el ambiente hospitalario, que pueden desencadenar diferentes tipos de infecciones en el portador o en otros pacientes neonatales, aumentando las tasas de mortalidad¹². Incluso algunos estudios han demostrado que la implementación de estos cultivos de vigilancia activa contribuye a una disminución en el riesgo de infección, en las tasas de morbi-mortalidad y en la estancia hospitalaria^{10,11, 13, 14}.

Para la tamización con hisopados rectales se han desarrollado diferentes métodos basados en agares cromogénicos, pruebas moleculares y técnicas como la nefelometría láser, que realizan la detección de EPC.^{15,16} Adicionalmente, las pruebas

basadas en inmunocromatografía nos permiten diferenciar el tipo de carbapenemasa presente, con una sensibilidad y especificidad reportadas del 100% en diversos estudios comparados con técnicas de biología molecular^{17, 18, 19}.

A nivel mundial, existen pocos estudios de búsqueda y caracterización de EPC en pacientes neonatos o pacientes pediátricos, que demuestren la presencia y las tasas de colonización a nivel intestinal, ya que la mayoría de los estudios se han enfocado en pacientes adultos⁵. De igual forma, en nuestro país, no existen estudios donde se analicen a neonatos portadores o colonizados.

Por lo anterior el objetivo de nuestro trabajo fue detectar la presencia de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopados rectales de neonatos colonizados mediante técnica rápida de nefelometría láser por nefelometría laser HB&L Carbapenemase Kit (Alifax®) y caracterización del tipo de carbapenemasa mediante test inmunocromatográfico RE-SIT-3 O.K.N (Coris BioConcept®).

Materiales y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal. Se estudiaron pacientes neonatos que ingresaron al servicio de UCIN de la Fundación Cardioinfantil, a quienes se les realizó un hisopado rectal para búsqueda de EPC, entre los meses de febrero a abril del año 2019. Criterios de inclusión: neonatos menores a 2 meses de edad, neonato remitido de otra institución e ingreso a UCI neonatal. Criterios de exclusión: neonatos sin orden de tamización, pacientes mayores de 2 meses de edad, paciente sin orden de hospitalización en la institución.

Los hisopados rectales de cada neonato fueron tomados según protocolo institucional con un hisopo de dacrón, introduciendo un centímetro dentro del recto del paciente y tomando partículas de materia fecal y luego se colocaba este

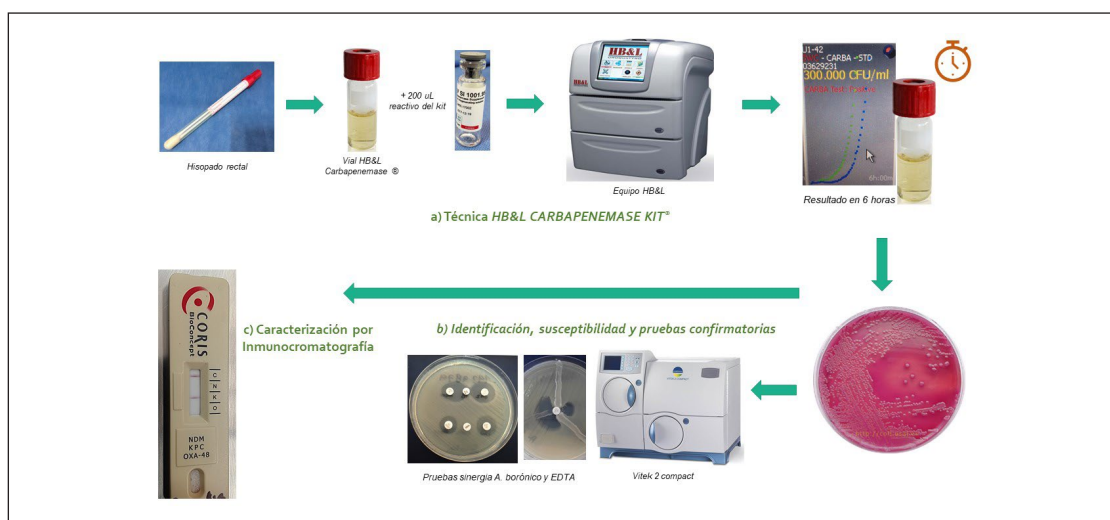


Figura 1. Montaje de hisopados rectales por técnica de nefelometría laser, identificación por sistema automatizado, pruebas fenotípicas confirmatorias (test de Hodge, sinergia con ácido borónico y sinergia con EDTA) y caracterización del tipo de carbapenemasa por ensayo inmunocromatográfico.

hisopo en el medio de transporte líquido eSwab de COPÁN® para ser llevados al laboratorio de microbiología donde se procesaron de la siguiente manera: -

a) Procesamiento de hisopados rectales por técnica rápida HB&L CARBAPENEMASE KIT (Alifax®)

Se homogeneizó la muestra de hisopado rectal en vortex durante 1 minuto y se agregó 200 uL de muestra al vial con caldo BHI del kit y se adicionó 200 uL del reactivo del kit que consiste en una mezcla de antibióticos y antifúngicos que inhiben la microbiota acompañante. Finalmente, se ingresaron los viales en el equipo automatizado HB&L Light® durante un tiempo de 6 h. Al cabo de este tiempo, se observó el dato de positividad o negatividad que arroja el equipo y un valor del recuento de colonias expresado en UFC/mL. (Figura 1)

b) Pruebas de identificación, susceptibilidad y pruebas confirmatorias

Los viales procesados por el equipo HB&L que arrojaron un resultado positivo se sembraron en agar MacConkey y se incubaron a 37°C por 24 horas. Posteriormente, del crecimiento de colonias, se realizaron pruebas de identificación bacteriana y perfil susceptibilidad con tarjetas AST-272 por sistema automatizado Vitek 2 Compact® (bioMérieux). También se realizó Test de Hodge de acuerdo con las guías de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) y pruebas de sinergia con ácido borónico y con EDTA, según los protocolos del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS). (Figura 1)

c) Caracterización del tipo de carbapenemasa mediante método inmunocromatográfico Lateral Flow RESIST-3 - O.K.N (Coris BioConcept®):

En un tubo de plástico se añade 10 gotas de la solución amortiguadora del kit, se agregaron tres colonias bacterianas con asa desechable según especificaciones del fabricante y se mezclaron homogéneamente. Luego se dispuso 3 gotas de esta suspensión en el pocillo de muestra del cassette. Se dejó correr la muestra por un tiempo máximo de 15 minutos y se realizó la lectura. (Figura 1).

d) Toma de cultivos ambientales de superficies y manos de personal asistencial:

Se realizó toma de muestras ambientales de superficies y de manos de personal asistencial con ayuda de un hisopo estéril y se colocaron dentro de un tubo con caldo tioglicolato. Estos caldos nutritivos llevaron a incubación a 37°C durante 2 horas. Posteriormente se procedió a realizar siembra en agar chocolate y agar sangre, según recomendaciones de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá,

Controles de prueba: Controles positivos: *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705 (blaKPC+), *K. pneumoniae* ATCC BAA 2146 (blaNDM+), y controles negativos *K. pneumoniae* ATCC 700603 y *E. coli* ATCC 25922.

Resultados

Encontramos un alto porcentaje de colonización rectal (22.9%) correspondiente a 13 muestras positivas mediante la técnica de nefelometría laser en un tiempo de 6 horas de incubación, obteniendo recuentos bacterianos comprendidos entre 50 UFC/mL y 10.000.000 UFC/mL. 44 muestras (77.1%) de hisopado rectal fueron negativas por nefelometría láser. El 50.9% (n=29) de los pacientes fueron de sexo femenino y el 49.9% (n=27) de sexo masculino, entre los 12 y los 49 días de vida (M= 24), todos nacidos a pretérmino en otras instituciones y remitidos a la UCIN de Fundación Cardio Infantil. Se describen diferentes condiciones clínicas de los neonatos en la tabla 2.

Por sistema Vitek 2 Compact® se obtuvo identificación de *Klebsiella pneumoniae* en los 13 hisopados rectales positivos por HB&L. El perfil de susceptibilidad realizado con tarjeta AST-272 reveló resistencia a carbapenémicos con MIC mayores a 4mg/dL en imipenem, meropenem y ertapenem. Las pruebas de Test de Hodge y prueba de sinergia con ácido borónico fueron positivos y sinergia con EDTA fue negativa en el 100% de los casos, indicando la presencia de carbapenemasas tipo serina (Tabla 1).

Tabla 1. Aislamientos de hisopados rectales de pacientes neonatos que ingresaron a UCIN y resultados de las pruebas fenotípicas confirmatorias (test de Hodge, sinergia con ácido borónico y sinergia con EDTA) y tipo de carbapenemasa presente detectada por ensayo inmunocromatográfico.

Aislamiento	Edad neonato (días)	ID Microorganismo	TH	Sinergia AB	Sinergia EDTA	Inmunocromatografía RESIST-3		
						KPC	NMD	OXA 48
1	49	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
2	20	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
3	16	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
4	17	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
5	20	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
6	26	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
7	23	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
8	18	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
9	18	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
10	27	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
11	20	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
12	19	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg
13	12	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	-	Pos	Neg	Neg

TH: test de Hodge; AB: ácido borónico. Pos: Positivo; Neg: Negativo.

Por técnica inmunocromatográfica *RESIST-3 – O.K.N (Coris BioConcept®)* se evidenció la producción de carbapenemasas tipo *blaKPC* en los 13 aislamientos positivos (100%), ninguno para *NDM* (0%) y ninguno para *OXA-48* (0%) (Tabla 1).

Los resultados positivos se informaron inmediatamente y el comité de infecciones tomó las medidas necesarias para evitar la diseminación de EPC: a) aislamiento inmediato de los neonatos colonizados, b) toma de cultivos ambientales de superficies, cultivos de manos del personal asistencial, c) limpieza y desinfección de la UCI neonatal, d) descolonización de los neonatos con aseo del área perianal con toallitas de clorhexidina acuosa al 2% según recomendaciones de la FDA (Food and Drug Administration)^{20, 21} e) restricción de ingreso de nuevos pacientes a la UCI neonatal.

Los cultivos de superficies y cultivos de manos del personal asistencial de la UCIN fueron negativos a las 72 horas de incubación.

Discusión

Nuestro estudio demuestra que un porcentaje significativo de neonatos que ingresan a las UCIN se encuentran colonizados con EPC en tracto intestinal, convirtiéndose en un riesgo potencial para su diseminación y llegar a desencadenar diferentes cuadros de infección en el portador o en otros pacientes, debido a su alta transmisibilidad.^{1, 12.}

Dentro del ambiente hospitalario, especialmente en una unidad de cuidado intensivo, es de alerta la circulación de estos microorganismos, pues las condiciones de los pacientes, tales como dispositivos médicos, trasplantes de órganos y en especial el estado de inmunosupresión, son propicias para que se desarrolle una infección posterior.^{12, 22, 23, 24} De igual forma, la hospitalización previa o la estancia en UCI son unos factores de riesgo muy importantes relacionados a mayor colonización por microorganismos multirresistentes.^{6, 12, 23}

En los neonatos que se encuentran en UCIN, el riesgo de morbi-mortalidad es aún más alto, por el gran compromiso de su estado inmunológico. Los últimos estudios muestran que los aislamientos de EPC en niños de los Estados Unidos, aumentó del 1,2% en el año 2001 a 4,6% en el 2011.^{12, 25, 26}

Aunque a nivel mundial no existen muchos estudios de EPC en la población neonatal, los datos epidemiológicos, los factores de riesgo y los resultados de EPC en población pediátrica sugieren un comportamiento muy similar al estudiado en adultos, ya que se han reportado brotes por diferentes tipos de carbapenemasas, como el caso en una UCIN de California causado por *blaIMP*, en una UCIN en España por *blaVIM* y en una UCIN de Nepal *blaNDM*.^{12, 25, 27, 28, 29.} En Colombia también existe reportes de brotes en UCIN causados por *K. pneumoniae* productora de *blaNDM*, en el año 2011, los cuales pertenecían al clon ST1043^{30.}

Tabla 2. Características clínicas de los 57 pacientes neonatos incluidos en el estudio.

Características clínicas	Total (n = 57) n (%)
Sexo,	n (%)
masculino	34 (59.7)
femenino	23 (40.3)
Edad, días promedio	21 (59, 8)
Entre 1 a 15 días	15 (26.4)
Entre 16 a 30 días	35 (61.4)
Mayor a 30 días	7 (12.2)
Comorbilidades, n (%)	
Asfisia del nacimiento	7 (12.1)
Absceso cerebral feomicotico	3 (5.4)
Ataque cianotico del recién nacido	1 (1.8)
Atresia de la válvula pulmonar	3 (5.4)
Bronquiolitis aguda	3 (5.4)
Coartación de la aorta	3 (5.4)
Conducto arterioso	8 (14.3)
Enterocolitis necrotizante	3 (5.4)
Ictericia	3 (5.4)
Causa de hospitalización	
Bajo peso al nacer	44 (88.7)
Prematuro	13 (11.3)
Malformaciones congénitas	18 (31.6)
Sepsis neonatal	3 (5.4)
Otras apneas del recién nacido	3 (5.4)
Peso al nacer n (%)	
500 a 1000 g	8 (14.0)
1000 a 2000 g	38 (66.7)
Más de 2000	11 (19.3)
Malformaciones congénitas, n (%)	
Si	18 (31.6)
No	39 (69.4)
Exposición previa a antibióticos n (%)	
Si	3 (5.4)
No	54 (94.6)
Desenlace, n (%)	
No infectados	56 (98.2)
Infectados	1 (1.8)
Tiempo de estancia en UCI neonatal	
Menor a 5 días	3 (5, 4)
Entre 5 a 15 días	24 (42, 2)
Mayor a 15 días	30 (52, 4)

En este estudio se logró demostrar que, además del alto porcentaje de colonización intestinal por EPC, *Klebsiella pneumoniae* productora de *blaKPC* es la principal Enterobacteria encontrada en neonatos, siendo detectada en el 22.9% de las tamizaciones que realizamos. De igual manera, se evidencia que la estrategia de tamización con hisopado rectal es muy útil para lograr su detección, como lo reportan Wiener y Buehlmann.^{31, 32, 33}

Ben David y Kochar reportan una disminución en la incidencia de EPC, cuando incluyeron cultivos de vigilancia rectal, al ingreso del paciente y semanalmente, en sus programas de control de infecciones^{31, 34, 35, 36, 37.} Además, es de suma importancia articular un programa de control de infecciones, donde el primer paso sea identificar rápidamente un paciente portador de EPC, seguido del inicio de medidas efectivas de aislamiento de pacientes y estrictos protocolos de limpieza y desinfección. De igual forma, se debe contar con un equipo de trabajo coordinado, con comunicación efectiva y en tiempo real.³¹

En nuestro estudio, nosotros nos apoyamos con metodologías rápidas como la nefelometría laser para la oportuna detección de EPC en pacientes colonizados y también técnicas como la inmunocromatografía como método de confirmación del tipo de carbapenemasa presente, ambas metodologías con muy buena sensibilidad y especificidad frente a otros metodologías, ofreciéndonos múltiples ventajas en cuanto a rapidez, tiempo de detección, facilidad de montaje, y son costo-efectivas, según demostrado en estudios de comparación con otras técnicas en agar y pruebas moleculares.³⁸

Es importante la implementación de estrategias de vigilancia activa como la tamización rectal para la detección oportuna de pacientes neonatos portadores de EPC en las unidades de cuidado intensivo neonatal y servicios de pediatría, apoyados con un programa de control de infecciones y con barreras de contención adecuadas, mediante el uso de nuevas tecnologías y metodologías rápidas, costo efectivas y asequibles, para lograr esa rápida detección y por ende un control en la diseminación y propagación de EPC.

Bibliografía

- Santolin C, Sesma AC, Llansa MA, et al. Colonización rectal por bacilos Gram negativos multirresistentes: importancia de la detección precoz durante la hospitalización. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 2017, vol. 51, núm. 4, pp. 675-680
- McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann A-C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One* 2017. 12:12
- Tischendorf J, Almeida de Avila R, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. A systematic review. *Am J Infect Control*. (2016). Pp. 539-543.
- Tischendorf J, de Ávila RA, Safdar N. Riesgo de infección después de la colonización con Enterobacteriaceae resistente a carbapenem: una revisión sistemática. *J Infect Control*. 2016; 44 (5): 539-43.
- Clock SA, Ferng YH, Tabibi S, et al. Colonization With Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Bacilli at Neonatal Intensive Care Unit Discharge. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):219-226.
- Ulu-Kilic A, Alp E, Percin D, et al. Risk factors for carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in pediatric units. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(10):1361-1364.
- Mary Dias, Juveyriya Saleem. Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2019) 18:12.
- Gutiérrez C, Labarca J, Román JC, et al. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (1): 103-106
- Quiñonero A, Martínez-Martínez L. Non-molecular detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates. *J Infect Chemother*. 2017 Jan;23(1):1-11
- Yin L, He L, Miao J, et al. Actively surveillance and appropriate patients placements' contact isolation dramatically decreased Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae infection and colonization in pediatric patients in China. *Hosp Infect*. 2020;S0195-6701(20)30130-4.
- Nogueira Buonora S, Passos Souza CL, Simões Júnior R, et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2019 Sep; 52
- Chiotos K, Han J, Tamma P. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Jan; 18(1): 2.
- Roberts a,b, D. Limmathurotsakul a,f, P. Turner c, et al. Antimicrobial-resistant Gram-negative colonization in infants from a neonatal intensive care unit in Thailand. *J Hosp Infect.*, 2019 Oct;103:151-155.
- Singh NP, Choudhury DD, Gupta K, et al. Predictors for gut colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neonates in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2018;46(6):e31-e35.
- Alizadeh N, Rezaee MA, Kafil HS, et al. Detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by chromogenic screening media. *J Microbiol Methods*. 2018 Oct;153:40-44.
- Marani S, Pedna MF. Evaluation of the HB&L Carbapenemase and Extended Spectrum Beta Lactamase-AmpC Automated Screening Kits for the Rapid Detection of Resistant Enterobacteriaceae in Rectal Swabs. 2017; DOI: 10.4081/mm.2017.6709
- Hamprecht A, Vehreschild JJ, Seifet H. Rapid detection of NDM, JPC and OXA-48 carbapenemases directly from positive blood cultures using a new multiplex immunochromatographic
- Wareham DW, Abdul Momin MHF. Rapid detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: evaluation of the Resist-3 O.K.N. (OXA-48, KPC, NDM) lateral flow multiplexed assay. *J Clin Microbiol*.2019 55:1223- 1225
- Rösner S, Kamalanabhaiah S, Küster U, et al. Evaluation of a novel immunocromatografía lateral flow assay for rapid detection of OXA-18, NDM, KPC and VIM carbapenemases in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *L.Clin Microbiol*; 2019 Mar;68(3):379-381.
- Castaño LM, Henao C, Osorio AC. Uso de clorhexidina y su papel preventivo en la prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociado a cateteres en los recién nacidos. *Medicina y laboratorio*. 2015; 21: 5 - 6.
- Quach C, Milstone AM, Perpete C, Chlorhexidine bathing in a tertiary care neonatal intensive care unit; impact on central line as-associated bloodstream infection. *Infect control hosp epidemiol*. 2014; 35:158 - 163
- Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1274-83.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Nov; 60(5):1124-30.
- Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1099-106.
- Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(6):852-9.
- Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R, Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Children, United States, 1999-2012 *Emerg Infect Dis*. 2015 Nov; 21(11): 2014-2021.
- Kehl SC, Dowzicky MJ. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1286-93.
- Limbago B, Rasheed JK, Anderson KF, et al. IMP-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec; 49(12): 4239-4245.
- Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, et al. Outbreak of VIM-1-carbapenemase-producing Enterobacter cloacae in a pediatric intensive care unit. 2010 Dec;29(12):1144-6.
- Escobar-Pérez JA, Olarte-Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama-Márquez IA, Garzón-Aguilar MI, Martínez-de la Barrera L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1957- 60. <https://doi.org/10.1128/AAC.01447-12>
- Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):60-7.
- Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients during a national outbreak. *J Hosp Infect*. 2010 Apr;74(4):344-9
- Buehlmann M, Fankhauser H, Laffer R, Bregenzer T, Widmer AF. The inguinal skin: an important site of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr;31(4):427-8.
- Rösner S, Kamalanabhaiah S, Küster U, et al. Evaluation of a novel immunocromatografía lateral flow assay for rapid detection of OXA-18, NDM, KPC and VIM carbapenemases in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *L.Clin Microbiol*; 2019 Mar;68(3):379-381.
- Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, Won S, et al. Successful control of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr;31(4):341-7.
- Kochar S, Sheard T, Sharma R, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:447-52
- Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, et al. Epidemiological Surveillance of Bacterial Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit Mater Sociomed. 2014; 26(1): 7-11
- Josa DF, Bustos G, Torres IC, Esparza S G. Evaluación de tres métodos de tamizaje para detección de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas en hisopados rectales. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(3):253-261. doi:10.4067/s0716-10182018000300253