

ARTÍCULO ORIGINAL

Vigilancia activa de la portación de bacilos productores de carbapenemasas por PCR múltiple en tiempo real. Experiencia a cuatro meses de su implementación

Active surveillance of the carriage of carbapenemase-producing bacilli by real-time multiplex PCR. Experience four months after its implementation.

Togneri, Ana María^{1*}; Pérez, Marcela Patricia^{1b}; Pérez Catalán, Sebastián^{1b}; Bastanza Anabela Mailen^{1b}; Re, Wanda Carla Daniela^{2b}; Gañete, Marcelo Alejandro^{3b}; Salas Escalante, Rudy Adhemar^{1b}; Sztokhamer, Daniel Gustavo^{3b}; Sampere, Cecilia Liliana^{3b}; Sablich, Juan Ignacio^{3b}; Aguirre Herguero, Bernardo Nicolas^{3b}; Aguirre Zuñiga, Silvia Vanessa^{3b}; Sanabria, Julieta^{3b}; Pirrone, Claudia Mabel^{1b}; Corral, Pablo Rodrigo Jorge^{1b}; Vindigni, Luis^{1b}.

¹Laboratorio de Bacteriología, Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

²Departamento de Enfermería, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

³Sala de Infectología, Clínica Médica, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁴Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Togneri, Ana María. Laboratorio de Bacteriología, Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita", Fray Mamerto Esquiú 169-1833, Turdera; anatogneri66@hotmail.com, datoswhonet.evita@gmail.com.

Resumen

Introducción: La portación de bacilos productores de carbapenemasas (BPC) en pacientes hospitalizados obliga a realizar una vigilancia activa para contener su diseminación, dadas las escasas opciones terapéuticas de las infecciones por estos microorganismos. Objetivo: Conocer la portación de BPC en los pacientes asistidos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) del Hospital Interzonal de Agudos "Evita" de Lanús. Materiales y Métodos: Durante 4 meses se realizó un estudio descriptivo, prospectivo; con frecuencia semanal, se tomaron hisopados rectales de los pacientes de acuerdo con criterios pautados. Las muestras se estudiaron por PCR múltiple en tiempo real (BD Max™ System, Becton Dickinson, USA), con detección de las enzimas KPC, NDM, VIM/IMP y OXA. La información se recopiló en un formulario, se analizó en hojas de Excel, y se usó χ^2 para determinar las diferencias significativas ($p < 0,05$; programa Epidat 3.0). Resultados: Se realizaron 99 hisopados en 74 pacientes, de los cuales 36 resultaron positivos, lo que representó una portación por BPC del 48,6 %. La distribución porcentual de las distintas carbapenemasas fue la resultante: 40,4 % NDM; 30,7 % OXA; 17,3 % KPC; 5,8 % VIM; 5,8 % IMP/VIM. En 38,9 % de los portadores, se demostró la colonización por más de un tipo de carbapenemasa. La aparición posterior de un foco de infección por un BPC fue mayor en los pacientes colonizados ($p < 0,05$). Conclusiones: Estos datos resultan del primer estudio de vigilancia activa de pacientes colonizados por BPC, mediante PCR en tiempo real. La portación fue del 48,6% y constituye una línea de base para monitorear las acciones de control implementadas.

Palabras clave: portación, carbapenemasa, vigilancia activa, PCR.

Abstract

Introduction: The carriage of carbapenemase-producing bacilli (CPB) in hospitalized patients implies active surveillance to contain their spread, given the few therapeutic options for infections caused by these microorganisms. Objective: To determine the carriage of CPBs in patients hospitalized in the Adult Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital Interzonal de Agudos "Evita" in Lanús, Buenos Aires, Argentina. Materials and Methods: A descriptive, prospective, weekly study was carried out for 4 months. Rectal swabs were taken from the patients according to established criteria. The samples were studied by real-time multiplex PCR (BD Max™ System, Becton Dickinson, USA), with detection of the following enzymes: KPC, NDM, VIM/IMP and OXA. The information was collected in a form, analyzed in Excel sheets, and χ^2 was used to determine the significant differences ($p < 0.05$; Epidat 3.0 program). Results: A total of 99 swabs were obtained from 74 patients; 36 were positive, representing a CPB carriage of 48.6%. The percentage distribution of the different carbapenemases was: 40.4% NDM; 30.7% OXA; 17.3% KPC; 5.8% MIV; 5.8% VIM/IMP. In 38.9% of carriers, colonization by more than one type of carbapenemase was demonstrated. The subsequent appearance of a focus of infection by a CPB was higher in colonized patients ($p < 0.05$). Conclusions: These data result from the first active surveillance study of patients colonized by CPBs, using real-time PCR. Carrying was 48.6% and constitutes a baseline to monitor the control actions implemented.

Keywords: carriage, carbapenemase, active surveillance, PCR.

Introducción

Desde la aparición de las primeras enzimas que hidrolizan a las cefalosporinas de amplio espectro, conocidas como *betalactamasas de espectro extendido* (BLEE), el aumento de las resistencias en las enterobacterias se ha incrementado hecho que implicó un aumento del consumo de carbapenemes. Con la aparición de nuevas enzimas denominadas *carbapenemasas* por su capacidad de romper la molécula de los carbapenemes, este grupo de antibióticos ha perdido su eficacia para el tratamiento de las infecciones severas por bacilos gram negativos (BGN).¹

Entre los enterobacteriales, las carbapenemasas representan el mecanismo de resistencia más importante, ya que estas enzimas se encuentran codificadas en elementos genéticos móviles como plásmidos o transposones, en general asociados con otros genes de resistencia, y dan como resultado la aparición de aislados multirresistentes o panresistentes, con la capacidad de diseminarse intra e interespecie, a la vez que facilitan la transmisión a modo de brote.

Hay diferentes clases de carbapenemasas definidas según su estructura molecular y su actividad hidrolítica; las de mayor prevalencia en clínica humana se agrupan en tres clases²:

- clase A o serino enzimas: principalmente enzimas del tipo KPC;
- clase B, o metalo-beta-lactamasas (MBL): principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM;
- clase D, oxacilinasas, principalmente OXA-48 y derivadas.

Si bien su presencia confiere un perfil de multirresistencia en los aislados que las portan, la diferenciación del tipo de enzima involucrada permite elegir una estrategia diferente frente al diseño del esquema terapéutico.

Varias publicaciones evidencian el aumento de la colonización por microorganismos productores de carbapenemasas en pacientes hospitalizados, principalmente en unidades de cuidado intensivos (UCI). Sumado esto al potencial riesgo para su diseminación y posterior desarrollo de brotes, se hace necesario implementar estrategias de vigilancia activa como la tamización rectal para la detección oportuna y precoz de pacientes colonizados, y contener su diseminación, considerando las importantes implicancias clínicas, epidemiológicas, y las escasas opciones terapéuticas para la infección por estos microorganismos.^{3,4}

Los factores de riesgo asociados a la adquisición de enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC) son la hospitalización prolongada, la estadía en la UCI, los procedimientos invasivos, la inmunosupresión y la terapia antibiótica previa. A su vez, un paciente colonizado con una EPC está en riesgo de padecer una infección por EPC, y se ha demostrado que esta bacteriemia tiene una mortalidad un 10 % mayor respecto de una bacteriemia causada por una enterobacteria sin este mecanismo de resistencia. En este sentido, en 2014, Gianella y col. diseñaron un *score*, *Gianella Risk Score*, para determinar la probabilidad de predecir la aparición de bacteriemia en pacientes con colonización rectal previa.^{5,6}

Dada la importancia de la detección precoz de pacientes

colonizados con bacilos negativos productores de carbapenemasas, el objetivo de este estudio es detectar la presencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas (BPC) mediante hisopados rectales de los pacientes asistidos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) del Hospital Interzonal de Agudos (HIGA) “Evita” de Lanús.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, con frecuencia semanal, para detectar la portación de BPC en los pacientes asistidos en la UCIA del HIGA “Evita” de Lanús. Se tomaron muestras mediante hisopados rectales, sin materia fecal visible, de los pacientes, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes internados en UCIA con internación ≥ 7 días, procedentes de la comunidad y sin antecedentes de internación.
- 2) Pacientes con < 7 días de internación, que hubieran sido derivados de otras instituciones y que presentaran alguna de las siguientes características:
 - 2.a) ≥ 48 h de internación, en cualquier sector;
 - 2.b) que provinieran de centros de cuidados de adultos mayores;
 - 2.c) que hubieran recibido tratamiento antibiótico en los 6 meses previos a la internación;
 - 2.d) que ingresasen y presentasen antecedentes de internación previa en la UCIA del HIGA “Evita” en los últimos 6 meses.

Criterio de exclusión: cualquier paciente que no cumpliera alguno de los criterios establecidos o con hisopado positivo en el corte semanal previo.

Para la investigación de la portación de BPC, se usó la metodología PCR múltiple en tiempo real empleando el equipo automatizado BD Max™ System (Becton Dickinson, USA, registro en ANMAT PM 634-526), respetando las indicaciones del fabricante. El sistema permite detectar la producción de carbapenemasas y, simultáneamente, discrimina el tipo de enzima presente dentro de las más frecuentes descritas en clínica: KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), NDM (*New Delhi metallo- β -lactamase*), VIM (*Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*) / IMP (*imipenemase*) y OXA-48like (*oxacillina-se-48 like variants*), sin llegar a la identificación bacteriana.

Se construyó una ficha para la recolección de datos clínicos y epidemiológicos. Se registraron los datos demográficos, el motivo de ingreso, las enfermedades de base/comorbilidades de los pacientes incluidos y el tiempo de internación hasta el último hisopado. Se registró la aparición de un foco de infección por BPC posterior a la detección de la colonización, de acuerdo con los resultados de los estudios microbiológicos realizados en los pacientes con signos clínicos de infección.

La información recopilada se analizó mediante el uso de hojas de cálculo Excel; se aplicó el estadístico χ^2 para analizar las diferencias significativas ($p < 0,05$) con el programa Epidat 3.0.

El período de estudio comprendió desde el 9/9/2021 al 5/1/2022.

Consideraciones éticas

El estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética en Investigación del hospital. Este proyecto se enmarca como práctica epidemiológica obligatoria en establecimientos de salud, en el contexto de vigilancia de brotes epidémicos o de infecciones intrahospitalarias, por lo que no se requiere de consentimiento informado. No se realizó ningún procedimiento que no estuviese dentro de los estándares de atención. Al analizar los datos recopilados, se respetó la confidencialidad de la identidad del paciente, a partir de la codificación alfanumérica de la misma.

Resultados

En los cuatro primeros meses del inicio de la vigilancia, se realizaron 99 hisopados rectales en 74 pacientes; 36 resultaron positivos, lo que representó una tasa de portación de BPC del 48,6 % (36/74).

La distribución porcentual de las distintas carbapenemasas detectadas (n=52) resultó: 40,4 % NDM (21); 30,7 % OXA (16); 17,3 % KPC (9); 5,8 % VIM (3); 5,8 % IMP/VIM (3), lo que implica que en el 52 % de los casos la carbapenemasa involucrada fue una metalo-carbapenemasa (MBL). La frecuencia de aparición durante la vigilancia se muestra en la Figura 1.

En 14 de 36 pacientes con hisopado positivo (38,9 %), se demostró que la colonización era causada por más de un tipo de enzima, con la siguiente distribución (n): NDM-OXA (10), KPC-NDM-VIM/IMP (1), NDM-OXA-KPC (1), KPC-VIM (1) y NDM-VIM/IMP (1). (Figura 2).

El tiempo hasta el resultado, desde la recepción de la muestra, promedió las 3 h, por lo que se pudo tener el dato el mismo día del hisopado.

La vigilancia activa incluyó a 74 pacientes internados en

UCIA, con una edad media [rango] de 60 años (23-93), de los cuales el 69,3% (52) eran varones.

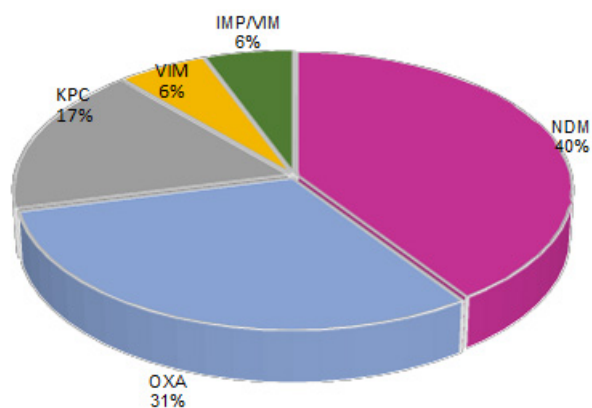
El motivo de ingreso a la UCIA fue (n=74): cardiopatía / infarto agudo (24); neumonía (12); sepsis (11); insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (7); pos-quirúrgico (7), politrauma (7), accidente cerebrovascular (3), peritonitis terciaria (2), absceso de órgano profundo (1); edema agudo de pulmón (1); sin datos (2). En 26 pacientes (26/74), lo que equivale al 35 %, el motivo de internación se asoció a un proceso infeccioso.

El 89,2 % de los pacientes (n=66) presentó al menos una comorbilidad/enfermedad de base. La frecuencia de aparición fue: hipertensión arterial [HTA] (13); diabetes [DIA] más HTA (9); tumor sólido/enfermedad oncohematológica [TS-EOH] (8); enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] (8); insuficiencia renal [IR] más HTA (6); insuficiencia renal crónica [IRC] (4); DIA (4); cardiopatía (3); EPOC más HTA (2); EPOC más DIA (2); IR más DIA (1); infección por virus VIH más DIA y lupus (1); HIV (1); accidente cerebrovascular (1) y otros (3).

El tiempo promedio de internación desde el ingreso al hospital hasta el último hisopado realizado [rango] en la población negativa resultó de 12,64 [3-32] días; para el grupo de pacientes colonizados, el promedio de días de internación [rango] fue de 17,4 días [1-53].

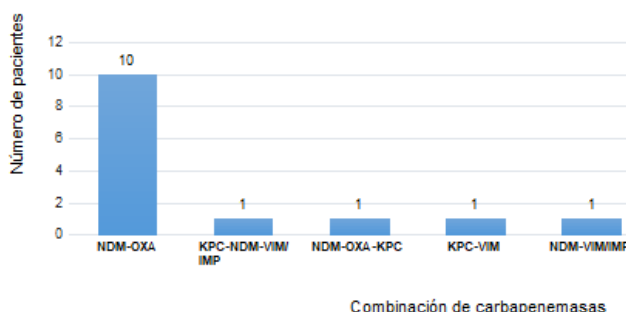
Se investigó la aparición de un foco de infección por un BPC, con confirmación bacteriológica, con posterioridad a la vigilancia intensificada de portadores de BPC. La misma se documentó en 9 de los 36 pacientes colonizados (33,3 %) y en 3 de los 38 pacientes no colonizados (7,9 %), dato que resultó significativo (p<0,05). La infección ocurrió entre los 4 y 22 días posteriores al hisopado de vigilancia intensificada en los pacientes colonizados, y entre 2 a 27 días en los no portadores.

Figura 1. Distribución porcentual de las 52 carbapenemasas de acuerdo con el tipo de enzima durante los meses de la vigilancia.



► KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; VIM, *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*, NDM, *New Delhi metallo-β-lactamase*, OXA-48 like, *oxacillinase-48 like variants*; IMP, *imipenemase*.

Figura 2. Distribución de la combinación de carbapenemasas en los 14 pacientes colonizados con más de un tipo de enzima durante los meses de la vigilancia.



► La barra indica el número de pacientes colonizados por la misma combinación de carbapenemasas; KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; VIM, *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*; NDM, *New Delhi metallo-β-lactamase*; OXA-48 like, *oxacillinase-48 like variants*; IMP, *imipenemase*.

Las acciones generadas a partir de la detección del paciente colonizado incluyeron: maximizar la aplicación de los criterios de aislamiento de contacto; intensificar la higiene de manos y la hospitalaria; adecuar el tratamiento empírico inicial (TEI) en forma individual ante la aparición de un foco de infección; hacer seguimiento de facilidades compartidas al egreso de la UCIA; coordinar con el área de admisión del hospital a efectos de optimizar el uso de las camas disponibles en las salas de internación al egreso del paciente.

Discusión

Las EPC han tomado gran importancia mundialmente debido al aumento en las tasas de morbimortalidad y en los costos hospitalarios. El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de este tipo de microorganismos multirresistentes. 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 estadía prolongada en UCI de adultos o neonatal, incrementan el riesgo de colonización por EPC. Una de las estrategias primordiales de la vigilancia epidemiológica activa es la búsqueda de pacientes colonizados con BPC, a través de la realización de hisopado rectal. Una vez detectado el paciente portador, se deben instaurar medidas de aislamiento apropiadas y procedimientos que conduzcan a evitar su diseminación y causar brotes.⁷⁻¹⁰

Para la detección de BPC con hisopados rectales, se han desarrollado diferentes métodos fenotípicos, pruebas moleculares y técnicas como la nefelometría láser. Adicionalmente, las pruebas basadas en inmunocromatografía permiten diferenciar el tipo de carbapenemasa presente, con una sensibilidad y especificidad del 100 %, comparadas con técnicas de biología molecular.¹⁰⁻¹²

Los métodos de detección fenotípicos se basan en el empleo de medios de cultivo selectivos que permitan recuperar bacilos resistentes y evitar el crecimiento de la microbiota sensible. En los últimos años, se han desarrollado medios cromogénicos. La especificidad no siempre es tan alta, por lo que cualquier crecimiento debe ser confirmado. Esta aproximación genera aumento de la carga de trabajo que supone la confirmación de estos aislamientos e incrementa el tiempo hasta la obtención del resultado.¹²

Dentro de los métodos confirmatorios, existen diferentes pruebas fenotípicas (test de Hodge modificado, medición de la hidrólisis de los carbapenemes por espectrofotometría, métodos basados en la inhibición específica de las diferentes clases de carbapenemasas, métodos colorimétricos basados en el cambio de pH y método de inactivación de carbapenémicos). Estos varían en su sensibilidad y especificidad, en su capacidad de discriminar la clase de enzima involucrada, y la mayoría adiciona un día más de trabajo hasta obtener el resultado a las 24 h necesarias para el crecimiento bacteriano a partir del hisopado rectal.

Por lo expuesto, se plantean escenarios donde se requiere la implementación de técnicas moleculares, más aún ante la

reciente emergencia de mecanismos mixtos de resistencia que involucran en forma simultánea más de un tipo de carbapenemasa en la misma bacteria o en la misma muestra.¹⁴

Los métodos moleculares, en sus distintos formatos, permiten la identificación rápida del microorganismo resistente a través de la detección de genes de resistencia al antibiótico implicado. Esto tiene una importancia crucial en algunas situaciones de control epidemiológico de la infección, especialmente en el caso de brotes nosocomiales. Su principal ventaja es la posibilidad de dar un resultado entre 2-3 horas tras la toma de la muestra, pues detecta los genes de resistencia desde la muestra primaria sin necesidad de esperar el crecimiento del cultivo. Es importante resaltar su mayor sensibilidad y enfatizar la posibilidad de aplicación directa sobre la muestra clínica, lo cual es fundamental para tomar decisiones de control de infecciones. Como inconvenientes, podemos mencionar que solo identifica aquellos genes de resistencia diseñados en el ensayo y que pueden requerir de un cultivo posterior para la realización de estudios de sensibilidad antibiótica o de tipificación molecular. El mayor costo económico de las pruebas moleculares, respecto de los métodos basados en el cultivo, que implica una inversión para que el laboratorio disponga de esta metodología, debe ser analizado en un contexto global, dado que permite un mejor cuidado de los pacientes. Esto se traduce en una disminución de la transmisión de BPC, del número de infecciones por bacterias multirresistentes, del consumo de antibióticos, de la estadía hospitalaria y, consecuentemente, en una reducción en la morbimortalidad y en el costo de los cuidados sanitarios.^{7,11}

A través de este estudio, se pudo determinar y considerar como datos relevantes que: a) en los pacientes colonizados, el porcentaje de infección por BPC fue significativamente mayor respecto de los no colonizados; b) el tiempo promedio de internación fue mayor por cinco días; c) en el 38,9 % de los casos, la colonización se debió a más de un tipo de carbapenemasa; d) se detectó un incremento de la cantidad de enzimas involucradas al final del período de vigilancia; e) las metalcarbapenemasas fueron las enzimas predominantes, dato que complejiza la instauración del tratamiento en relación con los recursos disponibles.

Si bien en este estudio se puso mayor énfasis en las instancias de incorporar la técnica de PCR-RT por el sistema BD-MaxTM y en las estrategias para consolidar un equipo de trabajo, y no, en un análisis de costos, nuestros datos demostraron que los pacientes colonizados tuvieron una internación cinco días mayor; si multiplicamos el costo de cada día de internación en la UCIA por el número de pacientes BPC-positivos, se obtiene una estimación aproximada del potencial ahorro que implica disponer de una metodología que detecte al paciente colonizado en tiempo real, pues el resultado está disponible en 2-3 h y permite implementar acciones de contención, como las aquí mencionadas. Por este motivo, no debe ser valorada como un gasto generado por el laboratorio.

La existencia de pacientes colonizados con BPC es una de las principales vías de propagación de las bacterias multirresistentes, por eso su contención es una prioridad asistencial y de salud pública. Consideramos que los estudios de vigilancia activa en forma permanente son imprescindibles para una detección precoz de la colonización por estas bacterias, principalmente en los centros hospitalarios de mayor complejidad.

Los datos aquí presentados son el resultado del primer estudio prospectivo de vigilancia activa de pacientes colonizados por BPC durante 4 meses mediante PCR múltiple en tiempo real. Los resultados obtenidos en horas posteriores a la toma de la muestra permitieron implementar acciones de contención inmediatas. La tasa de colonización fue del 48,6%, hecho que, si bien supera lo publicado por otros autores, constituye una línea de base para monitorear las acciones de control implementadas.

Fuentes de apoyo

Los reactivos empleados para la vigilancia fueron cedidos, sin costo alguno para la institución, por la firma Becton Dickinson, USA, la cual no tuvo ninguna otra forma de participación en la investigación. Los investigadores no recibieron ningún incentivo a cambio.

Conflictos de interés

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimiento

A la Dra. Isabel Desimone, por apoyar la realización de este estudio.

Referencias bibliográficas

- Nastro M, de Gregorio S, Rodríguez H, Farina J, Foccoli M, Vay C, et al. Enterobacterias portadoras de KPC en un hospital universitario. *AMA* 2016;129(2):10-12.
- Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of Beta-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(3):969-76. DOI: 10.1128/AAC.01009-09
- Ocampos Ugarte J, Vivian Estela Takahasi Alvarez. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int* 2015;2(2):33-42. DOI: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2015.02(02)33-042.
- Echavarría G, Guevara Nuñez D, Bertona E, de Paulis A, Predari S, Benchetrit G. Colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC en un hospital universitario. *Medicina* 2017;77(2):105-10. PMID: 28463215.
- Giannellas M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(12):1357-62. DOI: 10.1111/1469-0691.12747
- Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis* 2018;66(8):1204-10. DOI: 10.1093/cid/cix991.
- Quintás Viqueira A, Hernández Milán B, Soler Francés MV. Enterobacte-

- rias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico. *Acta Pediatr Esp* 2016; 74(8):183-7. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:78685223>.
- Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Muñoz Rubio E, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas A, Ramos-Martínez A. Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(2):122-9. DOI: 10.37201/req/086.2019
 - Josa-Montero D, Yusef-Mejía S, Forero A, Leal R, Rojas J, Esparza G. Colonización rectal por *Enterobacteriales* productoras de múltiples carbapenemasas: Reporte de un caso de coproducción. *Infectio* 2021;25(3):193-6. ID: biblio-1250092.
 - Sánchez M, Josa D. Detección rápida de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopados rectales de pacientes neonatos colonizados. *Infectio* 2021;25(2):89-93.
 - Bou Arevalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015. SEIMC. [Internet]. [Consultado 01/02/2022]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf>
 - Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(10):667-75. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.12.013
 - Josa D, Bustos G, Torres I, Esparza G. Evaluación de tres métodos de tamizaje para detección de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en hisopados rectales. *Rev Chilena Infectol* 2018;35(3):253-61. DOI: 10.4067/s0716-10182018000300253.
 - Programa Nacional de Control de Calidad en bacteriología. INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Alerta epidemiológica emergencia de *Enterobacteriales* doble productores de carbapenemasas. Boletín Informativo nro.4-abril 2021. [Internet]. [Consultado 20/12/2022]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/05/Alerta-epidemiol%C3%B3gica-dobles-productores-de-carbapenemasa-COVID-19-v4.pdf>.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.