



Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente en un hospital de alta complejidad

Ana Claudia Ossa-Giraldo, Lina María Echeverri-Toro, Zila Margarita Santos, Mónica Giseth García, Yuli Agudelo, Faiver Ramírez y Sigifredo Ospina

Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection, in a tertiary hospital in Colombia

Introduction: multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MR) is frequently associated with healthcare infections. Its epidemiology is complex and few studies help to understand it. A study about risk factors associated with this type of bacteria is needed. **Objective:** To determine risk factors associated with MR *P. aeruginosa* infection in hospitalized patients from the Hospital Universitario San Vicente Fundación-Medellin. **Materials and Methods:** case-control study to identify risk factors associated with infection by MR *P. aeruginosa*. **Results:** 140 patients were included, 70 in each group. Bivariate analysis found association with previous use of carbapenems (OR 3.12 - IC 1.21 to 8.03, $p = 0.02$), aminoglycosides (OR 5.09 - CI: 1.38 to 18, 77, $p = 0.01$) and days of stay prior to isolation of the organism (OR 1.03 - CI: 1.01-1.05, $p = 0.01$). In multivariate analysis MR *P. aeruginosa* infection was associated with hospital stay (OR 1.03 - IC 1.01 to 1.05), use of aminoglycosides (OR 1.30 to 19.28) and treatment with two or more antimicrobials in the last 30 days (OR 3.09 - CI: 1.26 to 7.58). The risk of developing infection was 3% per day of hospital stay prior to isolation of the agent. **Conclusion:** Developing MR *P. aeruginosa* infection was associated with prior use of antimicrobials and prior hospital stay.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug resistance, risk factors, Colombia.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, multi-resistencia, factores de riesgo, Colombia.

Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia (ACO).
Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Medellín, Colombia (ZMS, MGG).
Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia (LME, YA, SO).
Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia (FR).

Lugar de desarrollo de la investigación: Hospital Universitario de San Vicente Fundación.

Los autores declaran que no hay conflicto de interés alguno en el desarrollo de la investigación.

Fuente de financiamiento: Hospital Universitario de San Vicente Fundación.

Recibido: 2 de abril de 2013
Aceptado: 22 de mayo de 2014

Correspondencia a:
Ana Claudia Ossa Giraldo
ana.ossa@campusucc.edu.co

Introducción

El aislamiento de bacterias resistentes a múltiples clases de antimicrobianos es una realidad del día a día en la práctica clínica. Dos de los factores que han favorecido el aumento de la frecuencia de infecciones por estos microorganismos son el uso indiscriminado de los antimicrobianos y la fácil diseminación de los mecanismos de resistencia entre las bacterias¹⁻³.

Pseudomonas aeruginosa es causa frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, quemados, personas con fibrosis quística y usuarios de unidades de cuidados intensivos (UCI); comúnmente presenta resistencia a varias clases de antibacterianos dificultando el tratamiento y asociándose a tasas mayores de mortalidad e incrementos en el costo de la atención hospitalaria⁴⁻⁶.

Según el estudio SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*) en su reporte de los años 1997 y 2001, América Latina presentó niveles de resistencia antimicrobiana más altos que otras regiones evaluadas como Estados Unidos de América y Europa⁷.

El Programa Europeo para la Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos (EARSS) publicó en 2007, tasas de

resistencia a carbapenémicos mayores a 25% en seis países, teniendo Grecia la mayor tasa de resistencia notificada (51%)⁸.

El panorama de la resistencia en Colombia también es preocupante; el Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín (GERMEN) reportó para el año 2011 tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en UCI de 51,2% a aztreonam, 69,2% a ceftazidima, 72,7% a ciprofloxacina, 68,8% a imipenem, 70,4% a meropenem y 73,2% a gentamicina⁹, siendo este microorganismo el cuarto más aislado en las UCI y salas generales de los hospitales de la ciudad de Medellín, después de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*⁹.

Pseudomonas aeruginosa posee varios mecanismos de resistencia, tanto intrínsecos como adquiridos, que actúan independientemente o en conjunto, resultando en la expresión de resistencia frente a varias familias de antibacterianos como los β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas y sulfonamidas¹⁰⁻¹². Entre los mecanismos intrínsecos se encuentran la reducción de la permeabilidad que tiene la membrana plasmática a los antimicrobianos, sumado a la acción de las bombas de expulsión especialmente la bomba *MexAB-OprM* que actúa sobre una amplia gama de fármacos^{11,13}; además, posee una



β -lactamasa cromosómica inducible tipo AmpC, que produce resistencia a piperacilina, aztreonam, ceftazidima y cefepima^{10,11}. También posee β -lactamasas plasmídicas, carbapenemasas tipo metalo- β -lactamasas y una nucleotidil-transferasa y acetil-transferasa que actúan sobre los aminoglucósidos¹¹. Otro mecanismo de resistencia de esta bacteria es la alteración de los sitios blanco de los antimicrobianos como ocurre con las fluoroquinolonas, en los cuales se han observado mutaciones sobre el gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la enzima ADN girasa, además de la alteración de las porinas, que impide la entrada del compuesto al microorganismo¹¹; por ejemplo, la pérdida de la porina *OprD* por mutación, a partir de la cual aparece resistencia a imipenem y una disminución de la sensibilidad a meropenem^{10,11,13}.

En esta bacteria no fermentadora, mecanismos de pan-resistencia como la producción de metalo-carbapenemasas (VIM-2, VIM-8) y serin-carbapenemasas (KPC-2) ya han sido descritos en los hospitales de este país¹⁴⁻¹⁶, limitando el tratamiento de los pacientes a antibacterianos tóxicos y que muestran bajas tasas de curación como son las polimixinas¹⁷. Las medidas enfocadas a intervenir los factores de riesgo asociados a la presencia de multi-resistencia han demostrado ser las más costo efectivas¹⁸⁻²⁰.

El panorama mundial de resistencia bacteriana ha llevado a que se realicen mayores esfuerzos encaminados a la instauración de programas estrictos de control y vigilancia de infecciones, enfocados en disminuir la diseminación de estos microorganismos e impactar de forma positiva los desenlaces como morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada. Debido a esto es importante estudiar y determinar las fuentes, prevalencia y factores de riesgo de las infecciones causadas por estos microorganismos en el ambiente hospitalario de cada institución, para contribuir de manera importante al desarrollo de dichos programas. Atendiendo a estas necesidades, el objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a infección por *P. aeruginosa* multi-resistente (MR) en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación (HUSVF) de la ciudad de Medellín en Colombia.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles no pareado para determinar factores de riesgo asociados a infección por *P. aeruginosa* MR.

La población estuvo conformada por pacientes de cualquier edad y sexo, atendidos en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación de Medellín, en el período comprendido entre 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2010, de quienes se aislara *P. aeruginosa* como causante de infección. A partir de esta población

se seleccionó una muestra por conveniencia de 70 casos y 70 controles.

Se consideró “caso” a aquel paciente hospitalizado en el período de estudio con diagnóstico de infección por *P. aeruginosa* MR de acuerdo al perfil del antibiograma, el cual fue definido como resistencia a carbapenémicos o resistencia a dos o más familias de antibacterianos. Se consideró “control” a aquel paciente con diagnóstico de infección por *P. aeruginosa* sensible.

La identificación de los aislados y la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) fueron realizadas por el equipo automatizado VITEK2 (bioMérieux Inc., USA). Las CIM fueron clasificadas de acuerdo con las directrices del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI por sus siglas en inglés) de 2009.

Los datos se tomaron de la historia clínica del paciente. Las variables evaluadas fueron: presencia de co-morbilidades, tratamiento inmunosupresor o procedimiento quirúrgico durante la hospitalización, quemadura como causa de la hospitalización, muestra biológica en la que se aisló *P. aeruginosa*, estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) al momento del aislamiento u ocho días antes del mismo, uso de dispositivos médicos al momento del aislamiento o 48 h antes (ventilación mecánica, catéter vesical, catéter vascular central), uso de antimicrobianos por más de 48 h en los últimos 30 días, uso de dos o más antimicrobianos por más de 48 h en los últimos 30 días, presencia de infección asociada al cuidado de la salud y tiempo de estancia hospitalaria previa al aislamiento de *P. aeruginosa*.

Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Para la descripción epidemiológica y clínica de la muestra estudiada se utilizó distribución de frecuencias. Para determinar los factores asociados con la probabilidad de adquirir infección por *P. aeruginosa* resistente, se hizo un análisis de casos y controles, evaluando previamente la presencia de interacción entre los posibles factores de riesgo. Para esto se hizo una regresión logística múltiple con aquellas variables independientes con una $p \leq 0,25$ en el análisis bivariado o que a criterio de los investigadores pudieran ser factores de riesgo de acuerdo a la literatura revisada. Los resultados son expresados como razón de disparidad (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados

En total se evaluaron 140 pacientes, 70 en cada grupo. Las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de los casos y los controles se presentan en la Tabla 1. El grupo de pacientes con aislamiento de



P. aeruginosa MR (casos), tuvo como sistema más frecuentemente comprometido el urinario, estuvo expuesto en una mayor proporción a tratamiento antibacteriano con carbapenémicos y aminoglucósidos por más de 48 h en los últimos 30 días, recibió en mayor proporción dos o más antibacterianos en el mes previo y tuvo una mayor estancia hospitalaria previa al aislamiento.

En el análisis bivariado los factores asociados al desarrollo de infección por *P. aeruginosa* MR que alcanzaron significancia estadística fueron: el uso previo de carbapenémicos (OR 3,12- IC 1,21-8,03, p: 0,02), aminoglucósidos (OR 5,09- IC: 1,38-18,77, p: 0,01) y el tiempo de estancia previo al aislamiento (OR 1,03- IC: 1,01-1,05, p: 0,01) (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* sensible y multi-resistente

Variable	Pacientes con <i>P. aeruginosa</i> sensible (n = 70)	Pacientes con <i>P. aeruginosa</i> multi-resistente (n = 70)	p
Edad en años, media (DE)	43,11 (25,69)	43,54 (24,08)	0,06
Sexo, mujer (%)	16 (23)	26 (37)	0,85
Co-morbilidades (%)			
Enfermedad pulmonar crónica	2 (3)	4 (6)	0,40
Enfermedad renal crónica	9 (13)	11 (16)	0,63
Diabetes mellitus	9 (13)	10 (14)	0,80
Trasplante de órgano sólido	0 (0)	1 (1)	0,31
Neoplasia maligna	7 (10)	8 (11)	0,78
VIH/SIDA	0 (0)	2 (3)	0,15
Inmunosupresión por ME durante la hospitalización (%)	3 (4)	3 (4)	1,00
Quemadura como causa de hospitalización (%)	5 (7)	7 (10)	0,55
Cirugía durante la hospitalización (%)	44 (63)	45 (64)	0,86
Muestra biológica donde se hizo el aislamiento (%)			
Sangre	15 (21)	9 (13)	0,18
Orina	1 (1)	21 (30)	<0,05
Tejido	17 (24)	13 (19)	0,41
Hueso	12 (17)	8 (11)	0,33
Pus	8 (11)	6 (9)	0,57
Líquido peritoneal	8 (11)	6 (9)	0,57
Secreción respiratoria	3 (4)	6 (9)	0,30
Lavado broncoalveolar	3 (4)	2 (3)	0,65
Líquido pleural	1 (1)	0 (0)	0,32
Punta de catéter	1 (1)	0 (0)	0,32
Uso de dispositivos médicos al momento del aislamiento o en las últimas 48 h (%)			
Catéter venoso central	19 (27)	22 (31)	0,58
Sonda vesical	26 (37)	26 (37)	1,00
Ventilación mecánica	11 (16)	11 (16)	1,00
Uso de antimicrobiano por más de 48 h en los 30 días previos (%)			
Cualquier antimicrobiano	37 (53)	41 (59)	0,49
Carbapenémico (MEM /IMP)	7 (10)	18 (26)	0,01
Fluoroquinolonas	2 (3)	3 (4)	0,65
Piperacilina/tazobactam	15 (21)	16 (23)	0,84
Aminoglucósidos	3 (4)	13 (19)	0,01
Uso de dos o más antimicrobianos	10 (14)	24 (34)	0,01
Otras características			
Infección asociada al cuidado de la salud	48 (69)	52 (74)	0,45
Estancia en UCI al momento del aislamiento (%)	18 (26)	19 (27)	0,85
Estancia hospitalaria previa al aislamiento, medias (DE)	10,84 (13,14)	22,23 (27,53)	0,01

MEM: meropenem IMP: imipenem, ME: medicamentos.



Tabla 2. Análisis bivariado de los factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* multi-resistente

Variable	<i>P. aeruginosa</i> sensible (n = 70)	<i>P. aeruginosa</i> multi-resistente (n = 70)	OR	IC 95%	p
Sexo mujer	16	26	1,99	0,95 - 4,18	0,07
Co-morbilidades					
Enfermedad pulmonar crónica	2	4	2,06	0,36 - 11,63	0,41
Enfermedad renal crónica	9	11	1,26	0,49 - 3,27	0,63
Diabetes mellitus	9	10	1,13	0,43 - 2,97	0,80
Neoplasia maligna	7	8	1,16	0,40 - 3,40	0,78
Quemadura como causa de hospitalización	5	7	1,44	0,44 - 4,79	0,55
Cirugía durante la hospitalización	44	45	1,06	0,53 - 2,12	0,86
Uso de antimicrobiano por más de 48 h en los 30 días previos					
Cualquier antimicrobiano	37	41	1,26	0,64 - 2,45	0,49
Carbapenémico (MEM/IMP)	7	18	3,12	1,21 - 8,03	0,02
Fluoroquinolonas	2	3	1,52	0,25 - 9,40	0,65
Piperacilina/tazobactam	15	16	1,09	0,49 - 2,41	0,84
Aminoglucósidos	3	13	5,09	1,38 - 18,77	0,01
Uso de dos o más antimicrobianos	10	24	3,13	1,36 - 7,19	0,01
Uso de dispositivos médicos al momento del aislamiento o en las últimas 48 h					
Catéter venoso central	19	22	1,23	0,59 - 2,55	0,58
Sonda vesical	26	26	1,00	0,51 - 1,98	1,00
Ventilación mecánica	11	11	1,00	0,40 - 2,48	1,00
Otras características					
Infección asociada al cuidado de la salud	48	52	1,32	0,63 - 2,76	0,45
Estancia en UCI al momento del aislamiento	18	19	1,08	0,51 - 2,28	0,85
Estancia hospitalaria previo aislamiento, media días (DE)	10,84 (13,14)	22,23 (27,53)	1,03	1,01 - 1,05	0,01

MEM: meropenem IMP: imipenem.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* multi-resistente

Variable	Coficiente	Error estándar	Test de Wald	OR	IC 95%
Sexo femenino	0,84	0,41	4,07	2,31	1,02 - 5,2
Estancia hospitalaria previa al aislamiento	0,03	0,01	7,04	1,03	1,01 - 1,05
Aminoglucósido por más de 48 h en los 30 días previos	1,13	0,46	6,08	3,09	1,26 - 7,58
Uso de dos o más antimicrobianos por más de 48 h en los 30 días previos	1,48	0,71	4,37	4,4	1,1 - 17,65

Valor de p de Hosmer-Lemeshow: 0,72, H: horas.

En el análisis multivariado se encontró significancia estadística con la estancia hospitalaria (OR 1,03- IC 1,01-1,05) y el uso de aminoglucósidos (OR 1,30-19,28) o de dos o más antibacterianos en los últimos 30 días (OR 3,09- IC: 1,26-7,58) (Tabla 3). En este análisis se encontró que el riesgo de desarrollar una infección por *P. aeruginosa* MR es de 3% por cada día de estancia hospitalaria previo al aislamiento de la bacteria; sin embargo, no hubo asociación alguna con las co-morbilidades estudiadas, con el uso de dispositivos, con el sitio de adquisición

de la infección, ni con la estancia en UCI al momento del aislamiento; así como tampoco hubo asociación con el uso de fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam ni carbapenémicos.

Discusión

A nivel global *P. aeruginosa* MR es causa importante de infecciones asociadas al cuidado de la salud. Al igual que lo descrito en otros estudios, el uso de antimicrobia-



nos y la estancia hospitalaria prolongada son factores de riesgo para desarrollar procesos infecciosos por esta bacteria en la población estudiada^{21-24,29-31}. Adicionalmente, encontramos que por cada día de estancia el riesgo calculado para adquirir una infección por este microorganismo es de 3%, sin asociarse con mayor estancia hospitalaria después del aislamiento microbiológico, contrario a lo reportado por otros autores²⁶.

En el presente estudio se evaluó el uso de varios grupos de antimicrobianos en el mes previo al aislamiento del microorganismo MR y sólo se encontró significancia estadística en el análisis bivariado, con el uso de carbapenémicos y aminoglucósidos; sin embargo, en el análisis multivariado, el uso de aminoglucósidos fue el único relacionado con el desarrollo de infección por *P. aeruginosa* MR, hallazgo descrito por otros autores^{25,26}. Esto es debido probablemente a que estos antimicrobianos tienen un impacto en la microbiota normal de los pacientes, predisponiendo para la adquisición de nuevas cepas o aumentando la expresión de microorganismos resistentes ya albergados por los mismos, además hay que tener en cuenta que el uso de aminoglucosidos en microorganismos MR, no se realiza en monoterapia y encontramos que el estar expuesto a dos o más antibacterianos sí favorece el desarrollo de infecciones por esta bacteria.

La asociación descrita entre el uso de antimicrobianos y la presencia de *P. aeruginosa* MR, refuerza la importancia que tiene la implementación de políticas hospitalarias encaminadas al control del uso de antimicrobianos, que buscan disminuir la incidencia de infecciones por este tipo de bacterias^{27,28}. En Colombia no son muchos los estudios que hayan valorado objetivamente el riesgo de multi-resistencia en nuestros hospitales. Villegas y cols., encontraron que en un brote de *P. aeruginosa* MR en un centro oncológico, el uso de ventilación mecánica y el tiempo de estancia, fueron los factores de riesgo más importantes; en el análisis multivariado la exposición a antimicrobianos no alcanzó significancia estadística⁶.

La presencia de dispositivos invasores como catéter venoso central, tubo oro-traqueal y sondas urinarias, han sido una constante dentro de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones por bacterias MR, no sólo por *P. aeruginosa*, sino también por *K. pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*^{30,32}. En nuestro estudio, la presencia de estos dispositivos invasores no se asoció con mayor riesgo de multi-resistencia; esto puede ser explicado por las políticas adoptadas por nuestra institución para el adecuado manejo y cuidado de estos dispositivos.

Este estudio tiene varias limitaciones. El tamaño de la muestra posiblemente le da bajo poder para detectar diferencias entre los dos grupos respecto al uso previo de carbapenémicos, como se ha reportado en otros estudios^{26,30}. El diseño se limita a un estudio epidemiológico,

donde los mecanismos de resistencia y la clonalidad no fueron analizados, pudiendo ser que los factores de riesgo para cada uno de ellos fueran diferentes; sin embargo, en la literatura la consideración de multi-resistencia por su expresión fenotípica (*in vitro*) es comúnmente usada independientemente al mecanismo de resistencia^{27,31-33}.

Otro aspecto a tener en cuenta es que existen múltiples definiciones de MR descritas y algunos consensos, habiendo adoptado para este estudio la definición de MR como la falta de sensibilidad a dos o más familias de antibacterianos o a carbapenémicos³³⁻³⁷; esto posiblemente influyó en no encontrar asociación entre la MR y otros factores de riesgo que han sido descritos en estudios donde la MR es considerada como resistencia a tres o más familias de antibacterianos.

En conclusión, en la población estudiada, el desarrollar infección por *P. aeruginosa* MR está directamente relacionado con el uso previo de antimicrobianos, principalmente aminoglucósidos, y con el tiempo de estancia hospitalaria previo a la infección, lo cual es congruente con lo descrito en la literatura científica.

Resumen

Introducción: *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente (MR) es causa frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud, su epidemiología es compleja y hay pocos estudios que permitan comprenderla. El estudio de los factores de riesgo asociados a este tipo de bacterias es necesario para la implementación de estrategias de control de las mismas. **Objetivo:** Determinar factores de riesgo asociados a infección por *P. aeruginosa* MR en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación-Medellín. **Materiales y Métodos:** Estudio analítico con abordaje como casos y controles para determinar factores de riesgo asociados a infección por *P. aeruginosa* MR. **Resultados:** Se incluyó un total de 140 pacientes, 70 en cada grupo. En el análisis bivariado se encontró asociación con el uso previo de carbapenémicos (OR 3,12- IC 1,21-8,03; p: 0,02), aminoglucósidos (OR 5,09- IC: 1,38-18,77; p: 0,01) y el tiempo por día de estancia previo al aislamiento (OR 1,03- IC: 1,01-1,05; p: 0,01). En el análisis multivariado hay asociación entre la estancia hospitalaria (OR 1,03- IC 1,01-1,05), el uso de aminoglucósidos (OR 1,30-19,28) y el uso de dos o más antimicrobianos en los últimos 30 días (OR 3,09- IC: 1,26-7,58) con el desarrollo de infecciones por *P. aeruginosa* MR. El riesgo de desarrollar una infección por esta bacteria fue de 3% por cada día de estancia hospitalaria previo al aislamiento. **Conclusión:** El desarrollar infección por *P. aeruginosa* MR se asoció con el uso previo de antimicrobianos y con el tiempo previo de estancia hospitalaria.



Referencias bibliográficas

- 1.- Giske C G, Monnet D L, Cars O, Carmeli Y. ReAct-Action on antibiotic resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813-21.
- 2.- Tan T Y, Hsu L Y, Koh T H, Ng L S, Tee N W, Krishnan P, et al. Antibiotic resistance in gram-negative bacilli: a Singapore perspective. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 819-25.
- 3.- OMS. WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance, *who/cds/csr/drs/2001/en*. [sede web]. Suiza: 2001. [Consultado el 12 de septiembre de 2012] Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/
- 4.- Rioua M, Carbonnellea S, Avrainia L, Mesarosa N, Pirnaye J P, Bilocq F, et al. In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of Intensive Care Unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy. *Int J Antimicrob Ag* 2010; 36: 513-22.
- 5.- Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. Shadow epidemic the growing menace of drug resistance 2005. GAARD report. [sede web]. USA: 2005. [Consultado el 19 agosto de 2012] Disponible en: http://www.tufts.edu/med/apua/about_us/publications.shtml
- 6.- Cortés J A, Cervo S I, Urdaneta A M, Potdevin G, Arroyo P, Villegas M, et al. Identifying and controlling a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a Latin-American cancer centre and its associated risk factors. *Braz J Infect Dis* 2009; 13: 99-103.
- 7.- Sader H S, Jones R N, Gales A C, Silva J B, Pignatari A C, Grupo SENTRY. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004; 8: 25-79.
- 8.- Programa Europeo para la Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos. Reporte anual 2007 [sede web]. Holanda: EARSS; Octubre de 2008. [Consultado el 16 de agosto de 2012] Disponible en: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf.
- 9.- Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín. Perfiles de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* [sede web]. Medellín: Germen; 2011 Disponible en: <http://www.grupogermen.org>. [accedido el 19 de agosto de 2012].
- 10.- Pier G B, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. En Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, eds. Capítulo 219. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. An Imprint of Elsevier; 2010.
- 11.- Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (6): 304-12.
- 12.- Ray G T, Baxter R, DeLorenze G N. Hospital-Level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 441-9.
- 13.- Maseda H, Sawada I, Saito K, Uchiyama H, Nacre T, Nomura N. Enhancement of the mexAB-oprMEfflux pump expression by a quorum-sensing autoinducer and its cancellation by a regulator, MexT, of the *mexEF-oprN* efflux pump operon in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (4): 1320-8.
- 14.- Cuzon G, Naas T, Villegas M V, Correa A, Quinn J P, Nordmann P. Wide dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing beta-lactamase blaKPC-2 gene in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5350-3.
- 15.- Villegas M V, Lolans K, del Rosario Olivera M, Suárez CJ, Correa A, Queenan A M, et al. Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 226-9.
- 16.- Crespo M P, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann M E, Turtton J, Glover J, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5094-101.
- 17.- Tzouveleki L S, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios P T, Daikos G L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707.
- 18.- Jacoby T S, Kuchenbecker R S, Dos Santos R P, Magedanz L, Guzzato P, Moreira L B J. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *Hosp Infect* 2010; 75: 23-7.
- 19.- Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, Narusawa S, Koseki T, Mouri A, et al. A permission system for carbapenem use reduced incidence of drug-resistant bacteria and cost of antimicrobials at a general hospital in Japan. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 93-104.
- 20.- Chen Y C, Sheng W H, Wang J T, Chang S C, Lin H C, Tien K L, et al. Effectiveness and limitations of hand hygiene promotion on decreasing healthcare-associated infections. *PLoS One* 2011; 6: 27163.
- 21.- Kumar S H, De A S, Baveja S M, Gore M A. Prevalence and risk factors of metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species in burns and surgical wards in a tertiary care hospital. *J Lab Physicians* 2012; 4: 39-42.
- 22.- Rubio-Pérez I, Martín-Pérez E, García D D, Calvo M L, Barrera E L. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J* 2012; 5. doi: 10.3402/ehth.v5i0.11589. Epub 2012 Jul 18.
- 23.- Vardi M, Kochavi T, Denekamp Y, Bitterman H. Risk factors for urinary tract infection caused by *Enterobacteriaceae* with extended-spectrum beta-lactamase resistance in patients admitted to internal medicine departments. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 115-8.
- 24.- Gedik H. Does antimicrobial use increase the rate of antimicrobial resistance? A one year experience. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30: 198-202. doi: 10.4103/0255-0857.96692.
- 25.- Fortaleza C M, Freire M P, Filho D de C, de Carvalho Ramos M. Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 901-6.
- 26.- Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 43-8.
- 27.- Charbonneau P, Parienti J J, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 778-84.
- 28.- Livermore D M. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 450-9.
- 29.- Paterson D L. Collateral damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 341-5.
- 30.- Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 666-71.
- 31.- Tumbarello M, Repetto E, Treccarichi EM, Bernardini C, De Pascale G, Parisini A, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 1740-9.
- 32.- Dent L L, Marshall D R, Pratap S, Hulette R B. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 196.
- 33.- Ortega B, Groeneveld A B, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 825-31.



- 34.- Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske C G, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-81.
- 35.- Ren C L, Konstan M W, Yegin A, Rasouliyan L, Trzaskoma B, Morgan W J, et al. Multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and lung function decline in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 293-9.
- 36.- Erdem I, Kucukercan M, Ceran N. *In vitro* activity of combination therapy with cefepime, piperacillin-tazobactam, or meropenem with ciprofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Chemotherapy* 2003; 49: 294-7.
- 37.- Shanthi M, Sekar U. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections among hospitalized patients: risk factors and outcomes. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 638-40.