

REVISIÓN SISTEMÁTICA:

FACTORES ASOCIADOS A COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENEMICOS



RISK FACTORS FOR COLONIZATION OR INFECTION BY CARBAPENEM RESISTANT GRAM NEGATIVE BACTERIA: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE



Autores

Yesid Camilo Hurtado Amézquita

hurtado.yesid@urosario.edu.co

Anamaria Rincón Plazas

rincon.anamaria@urosario.edu.co

Jasmine Padilla Acosta

padilla.acosta@urosario.edu.co

Introducción

Carbapenemes (CP) surgen en los años 90 como alternativa efectiva para el tratamiento de infecciones por gérmenes multirresistentes.

Hoy última línea de tratamiento para múltiples infecciones.

Proliferación de patógenos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos (GNR-CP)

Incremento en morbilidad y mortalidad de pacientes

Altos costos para sistemas de salud

Introducción: Epidemiología

Unión Europea

- 25.000 muertes/año por bacterias resistentes a fármacos
- Alto costo, aumento estancia hospitalaria (1)

Estados Unidos

- 50%-60% de 2 millones de infecciones nosocomiales causados por bacterias multirresistentes (MDR)
- 2004 – 2008: Incremento 0.6% a 5.6% resistencia a *Klebsiella pneumoniae*

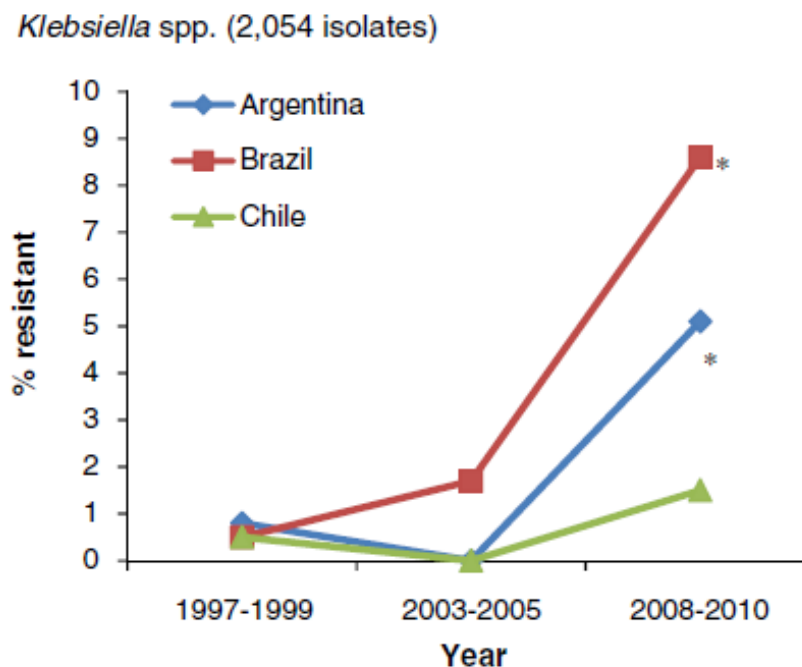
Latinoamérica

- SENTRY- 2001: Tasa resistencia *A. baumannii* 25%. 2005: 40% (12 hospitales colombianos tercer nivel)
 - 2005: Aislamiento primera *Klebsiella pneumoniae* KPC en Colombia
- Sic. Incremento en la resistencia *K. pneumoniae* KPC positivo 1,3% en 2009; aumenta a 6,9% en 2012 ($p < 0,001$) (14)



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

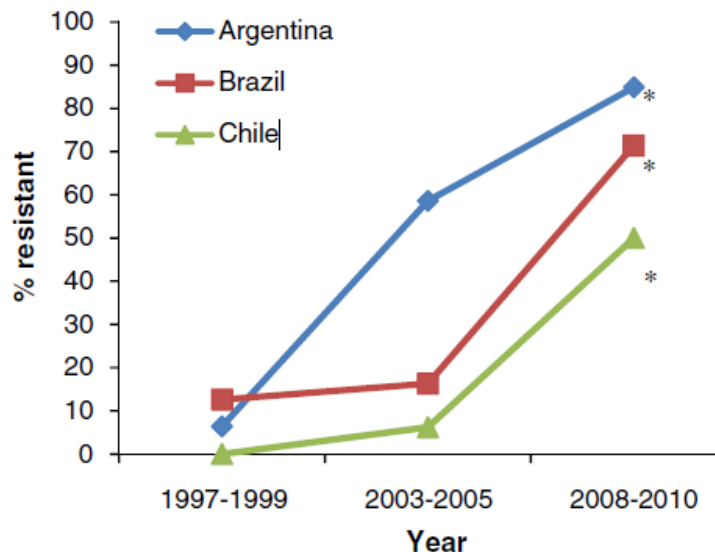
Tendencia de la resistencia a Imipenem 1997 – 2010; *Klebsiella spp.* Latinoamérica



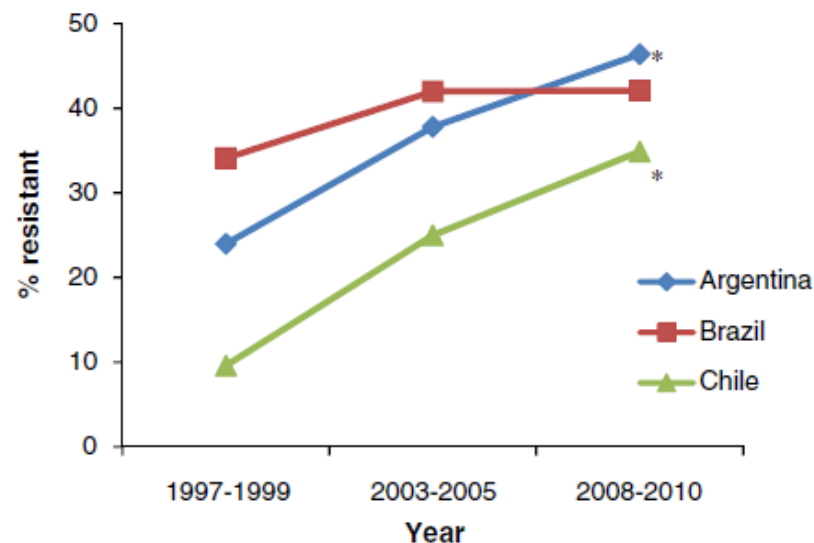
* A trend for imipenem resistance was detected as statistically significant.

Tendencia de la resistencia a Imipenem 1997 – 2010; Bacilos Gram-negativos no fermentadores. Latinoamérica - SENTRY.

Acinetobacter spp. (1,196 isolates)



P. aeruginosa (2,058 isolates)



SENTRY: Perfil de actividad antimicrobiana evaluada entre los 5 patógenos Gram-negativos más frecuentes en centros médicos Latinoamericanos. 2008-2010

Organism (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC (µg/mL)			% By category ^a	
	50%	90%	Range	Susceptible	Resistant
<i>Acinetobacter</i> spp. ^b (845)					
Piperacillin/tazobactam	>64/4	>64/4	≤0.5/4->64/4	10.2	86.3
Ceftriaxone	>32	>32	≤0.25->32	5.1	55.6
Ceftazidime	>16	>16	≤1->16	12.8	81.7
Cefepime	>16	>16	≤0.12->16	14.8	76.6
Imipenem	>8	>8	≤0.12->8	30.5	67.8
Meropenem	>8	>8	≤0.12->8	30.3	66.1
Ciprofloxacin	>4	>4	≤0.5->4	12.5	87.2
Amikacin	>32	>32	≤0.25->32	29.4	62.6
Gentamicin	>8	>8	≤2->8	37.8	53.3
Tobramycin	8	>16	≤0.12->16	46.6	43.4
Colistin	≤0.5	1	≤0.5->4	98.1	1.2

SENTRY: Perfil de actividad antimicrobiana evaluada entre los 5 patógenos Gram-negativos más frecuentes en centros médicos Latinoamericanos. 2008-2010

Organism (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC (µg/mL)			% By category ^a	
	50%	90%	Range	Susceptible	Resistant
<i>Klebsiella</i> spp. ^d (1052)					
Aztreonam	4	>16	≤0.12-→16	51.5	46.4
Piperacillin/tazobactam	8/4	>64/4	≤0.5-→64/4	60.9	28.8
Cefoxitin	4	>16	≤2-→16	74.6	14.5
Cefuroxime	>16	>16	≤2-→16	45.2	52.3
Ceftriaxone	>8	>8	≤0.25-→8	47.3	52.5
Ceftazidime	2	>16	≤1-→16	54.9	40.0
Cefepime	1	>16	≤0.12-→16	58.8	36.3
Imipenem	0.25	1	≤0.12-→8	92.5	6.2
Meropenem	≤0.12	0.5	≤0.12-→8	92.2	6.5
Ciprofloxacin	0.5	>4	≤0.5-→4	55.9	41.3
Amikacin	2	32	≤0.5-→32	86.8	7.8
Gentamicin	≤2	>8	≤2-→8	63.1	33.0
Tobramycin	1	>16	≤0.12-→16	53.0	40.8
Colistin	≤0.5	≤0.5	≤0.5-→4	97.0	3.0

SENTRY: Perfil de actividad antimicrobiana evaluada entre los 5 patógenos Gram-negativos más frecuentes en centros médicos Latinoamericanos. 2008-2010

Organism (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC (µg/mL)			% By category ^a	
	50%	90%	Range	Susceptible	Resistant
<i>P. aeruginosa</i> (1099)					
Aztreonam	8	>16	0.5->16	52.3	30.5
Piperacillin/tazobactam	16/4	>64/4	≤0.5->64/4	55.6	25.4
Ceftazidime	4	>16	0.25->16	61.1	30.2
Cefepime	8	>16	0.25->16	61.9	21.9
Imipenem	2	>8	≤0.12->8	57.6	27.6
Meropenem	1	>8	≤0.12->8	57.1	34.7
Ciprofloxacin	0.5	>4	≤0.5->4	56.7	41.2
Amikacin	4	>32	≤0.25->32	73.3	23.2
Gentamicin	≤2	>8	≤2->8	63.2	35.2

Colombia, aislamientos más frecuentes en UCI

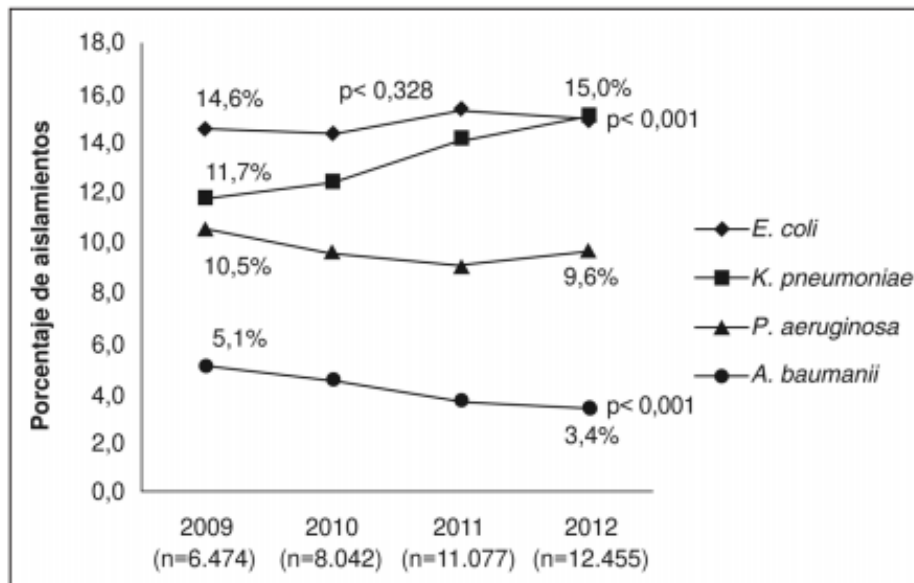
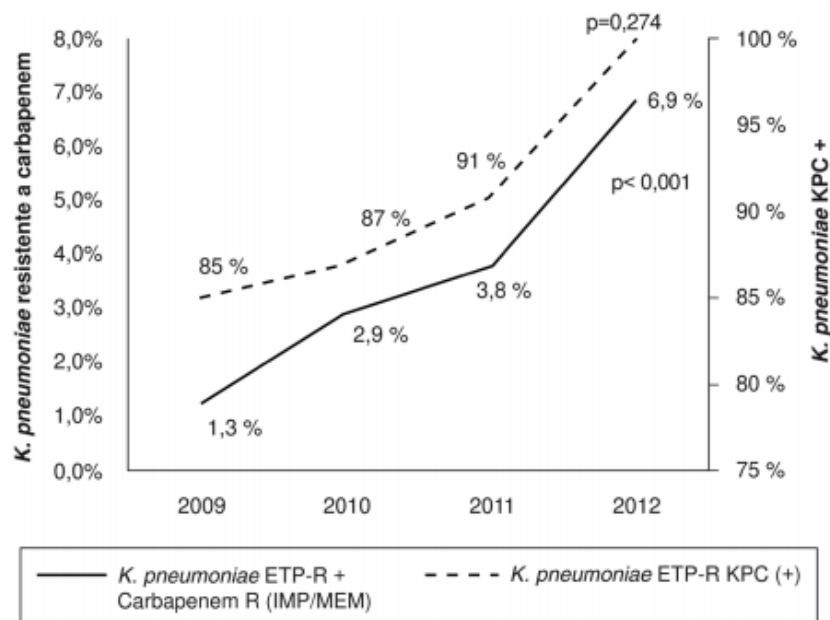


Figura 1. Tendencia de los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en las unidades de cuidados intensivos de 23 clínicas y hospitales de la red de resistencia bacteriana nosocomial (sic.) del CIDEIM. Se calcula el porcentaje de aislamiento de cada microorganismo en relación con el número total de aislamientos en el mismo periodo de estudio.

Tendencia de Resistencia a Carbapenemes Colombia

Figura 3. Tendencias en la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y *K. pneumoniae* KPC + en las unidades de cuidados intensivos de clínicas y hospitales de la red de resistencia bacteriana nosocomial (sic.) del CIDEIM. Se calcula el porcentaje de aislamiento de cada microorganismo en relación con el número total de aislamientos en el mismo periodo de estudio.



JUSTIFICACION

PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

- ✓ IDSA (Infectious Diseases Society of America): Tres grandes preocupaciones. *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* ESBL; *Pseudomonas aeruginosa* MDR; *Acinetobacter spp.* resistente a CP.
- ✓ Regreso a la era pre-antibiótica?
- ✓ SENTRY: El 60,1% de los aislamientos de *Acinetobacter spp.* presentaba resistencia a CP. El 50,1% de *E.coli*, 16,7% de *Enterobacter spp.*, 70,7% *Klebsiella spp.* exhibía una concentración inhibitoria mínima (MIC) mayor o igual a 2 mcg/ml para CP
- ✓ Proporción de aislamientos GNR-CP (Meropenem) Brasil 11,1%; Argentina 8,2%; Chile 5%

JUSTIFICACION

IMPACTO ECONÓMICO

- ✓ Promedio de costos hospitalarios posterior al aislamiento en cultivo de *P. aeruginosa* resistente a Imipenem (IRPA): \$251,495 IC 95% (\$205,755–\$297,236)
- ✓ **Versus** \$166,196 IC 95% (\$151,404–\$180,989) en pacientes con *P. aeruginosa* sensible a Imipenem (ISPA) ($p < 0,001$). Lautenbach et al. 2010.
- ✓ Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes, se ha relacionado con aumento de la estancia hospitalaria en 13.4 días en promedio, los costos hospitalarios en 3758 dólares y la tasa de mortalidad en un 28,5%. Lee et al. 2007.

JUSTIFICACION

IMPACTO EN MORBILIDAD

- ✓ Promedio de estancia hospitalaria posterior al aislamiento en cultivo de IRPA fue de 16 días (IC 95% 13–21)
- ✓ **Versus** 9 días en promedio (IC 95%, 8–9) en pacientes con ISPA ($p < 0,001$)

JUSTIFICACION

- ❖ Surge la necesidad de realizar una revisión sistemática en búsqueda de evidencia de alto grado, respecto a los factores que se asocian con la colonización o infección por patógenos Gram-negativos con resistencia a carbapenémicos en el medio hospitalario, incluyendo la familia *Enterobacteriaceae*.
- ❖ **Propósito:** con el fin de proveer información útil para el diseño de estrategias de control de la expansión de estas infecciones y prevenir la inducción o adquisición de multirresistencia nosocomial.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores asociados a colonización o infección por bacterias Gram-negativas resistentes a carbapenémicos, en pacientes adultos hospitalizados por cualquier causa?

Pregunta de investigación

P

- Pacientes adultos (18 más años)
- Hospitalizados (UCI o estancia regular) en cualquier nivel de complejidad y por cualquier causa.
- Nivel mundial.
- Con aislamiento microbiológico comprobado resistente a CP

E

- Factores de riesgo o protectores para adquirir GNR-CP

C

- Pacientes adultos hospitalizados, en similares condiciones a los casos sin evidencia en cultivos de GNR-CP

O

- Infección o colonización por GNR-CP demostrada a través de cultivos con reporte de MIC y test Hodge

Marco teórico: Definiciones

Carbapenémicos

- Antibióticos de amplio espectro
- Betalactámicos
- Mecanismo acción: Impiden síntesis de peptidoglicano (pared celular).
- Blanco de acción: Proteínas de unión a la penicilina (PBP).

Definiciones

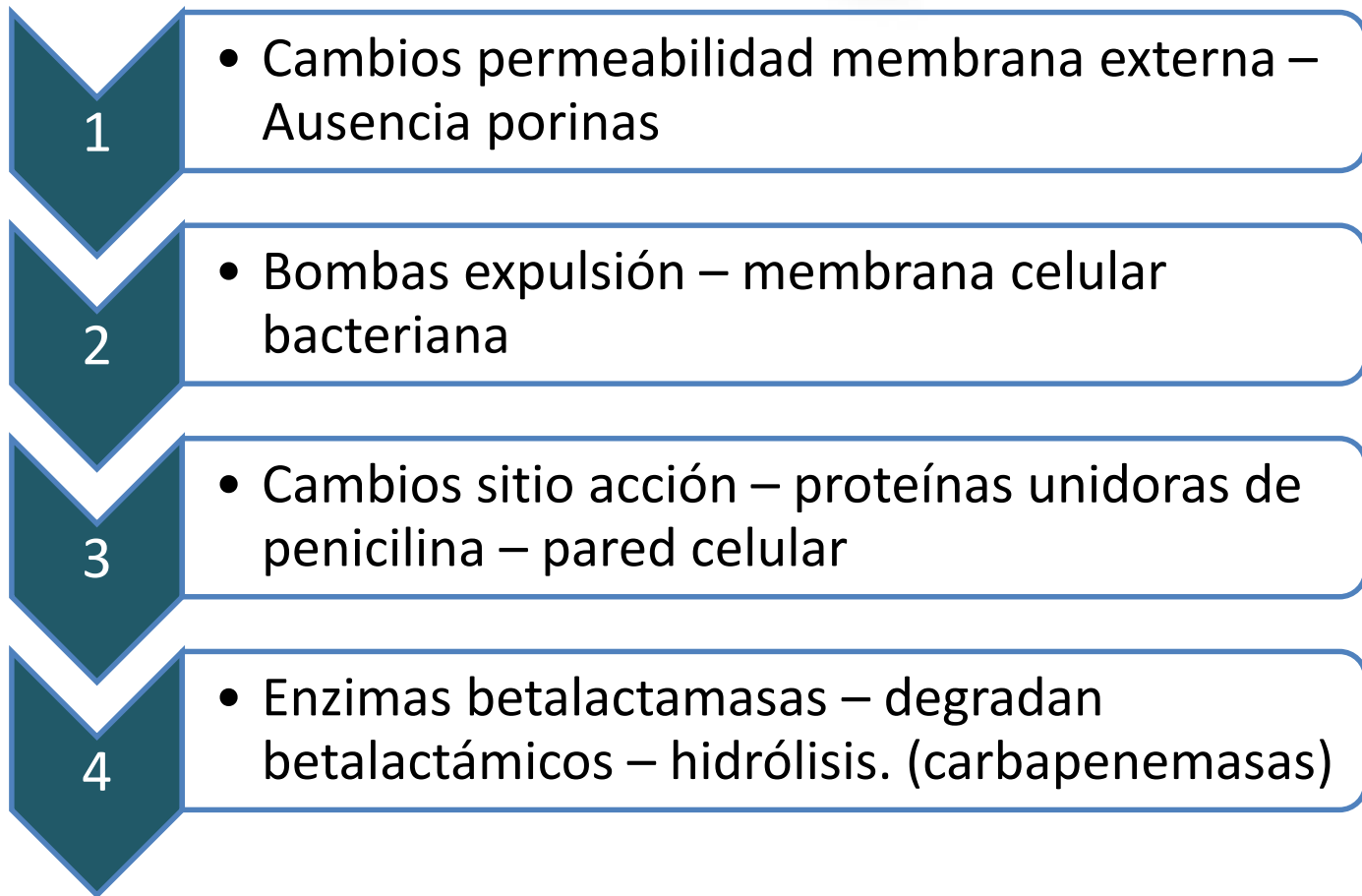
Resistencia Bacteriana

- Capacidad de un germen para resistir los efectos causados por un antibiótico
- Natural y Adquirida
- Fenómeno creciente
- Relacionado con uso indiscriminado de antibióticos

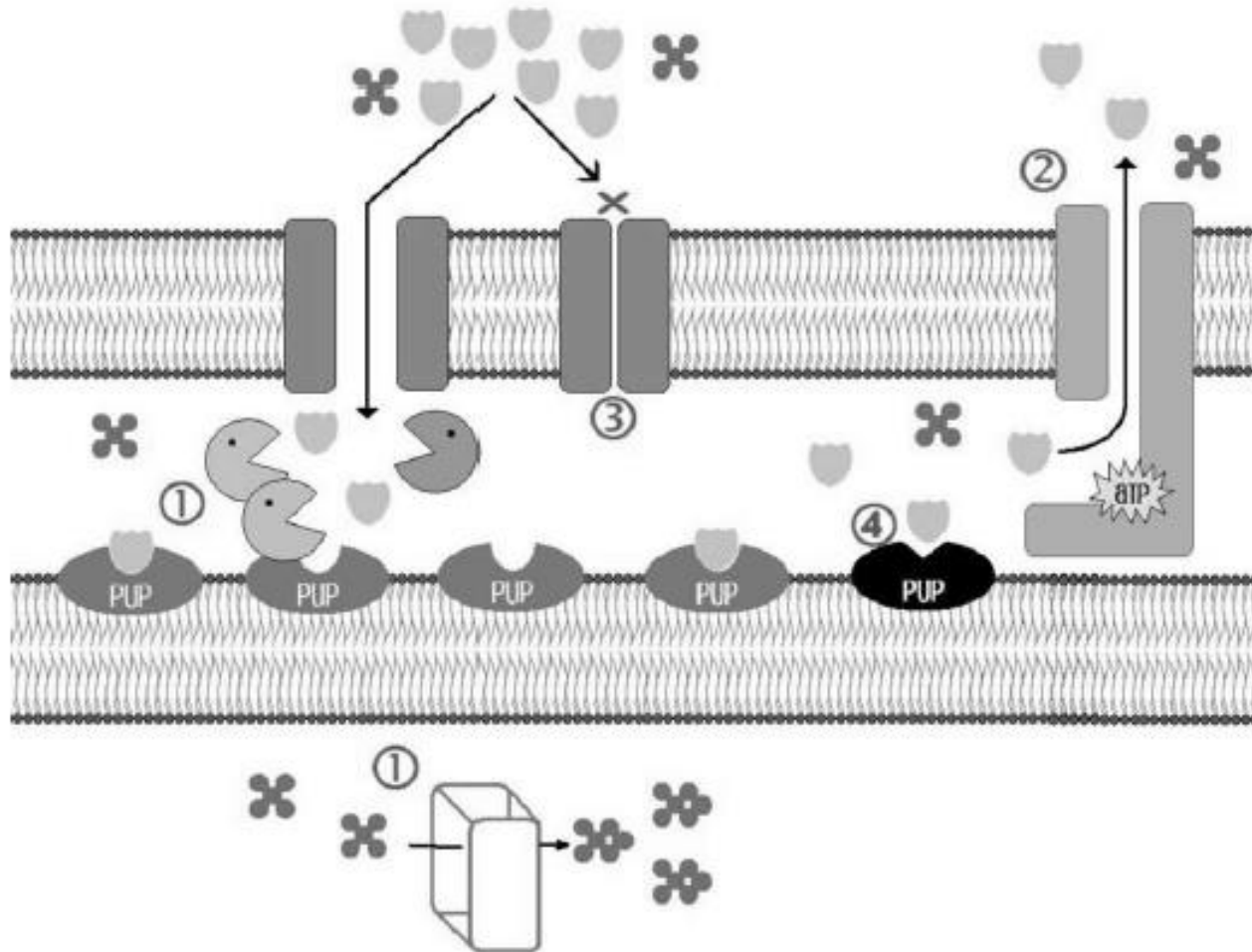
Resistencia a Carbapenémicos

- Resistencia a betalactámicos, monobactámicos y cefalosporinas, con nivel de resistencia intermedio a los carbapenemes.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

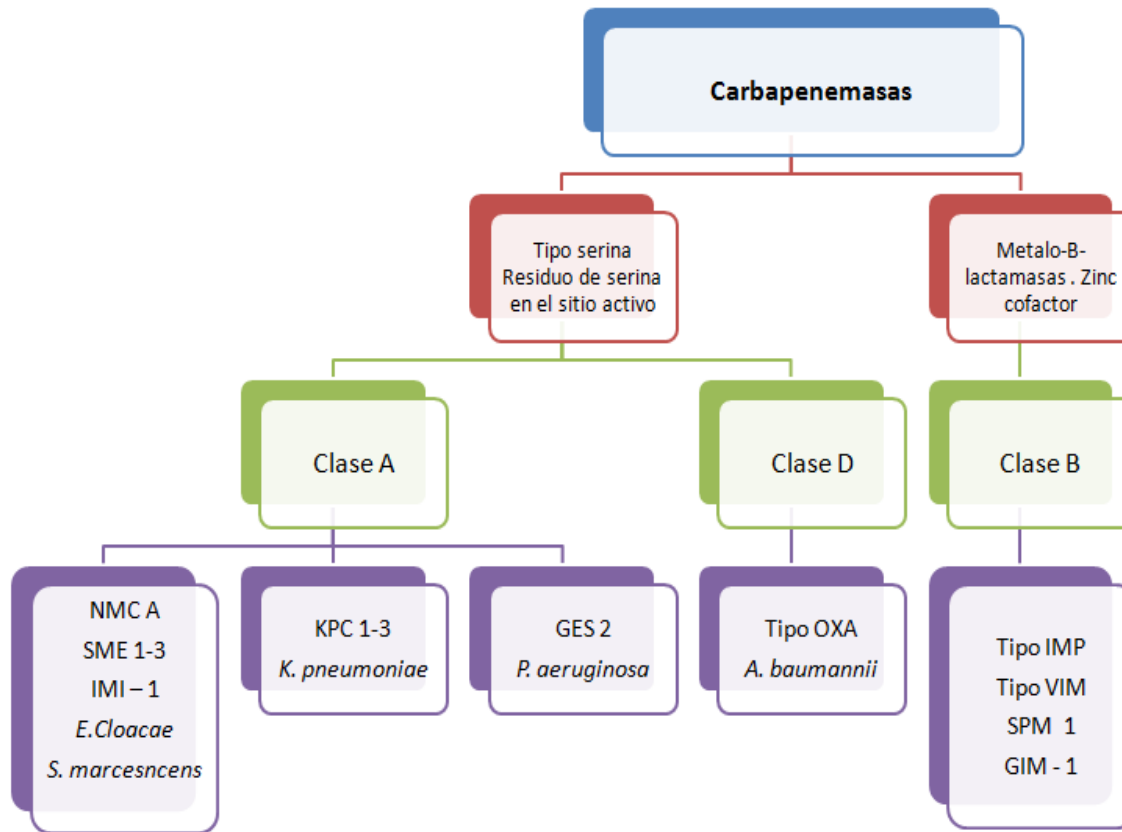


MECANISMOS DE RESISTENCIA



1. Enzimas modificadoras
2. Bombas de expulsión
3. Cierre de porinas
4. Proteínas de unión a penicilina (PUP)

CLASIFICACION DE CARBAPENEMASAS AMBLER



OBJETIVO GENERAL

- Identificar los principales factores de riesgo o protectores relacionados con la colonización o infección por bacterias Gram-negativas resistentes a carbapenémicos, en pacientes adultos hospitalizados, mediante una revisión sistemática de la literatura.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar los tipos de estudios publicados en torno a GNR-CP
- Describir las tendencias de las publicaciones
- Describir variables sociodemográficas que se asocien con infección o colonización por un GNR-CP.
- Evaluar cuáles son las variables incluidas en los estudios con mayor frecuencia
- Identificar los factores de riesgo que sean potencialmente modificables para prevenir la colonización o infección por GNR-CBP.
- Identificar factores protectores para colonización o infección por GNR-CBP.

METODOLOGÍA

✓ DISEÑO DE ESTUDIO:

Revisión sistemática (RS)

✓ UNIDAD DE ANÁLISIS

Artículos publicados entre el 01/01/2004 y 15/04/15, estudios observacionales analíticos

METODOLOGÍA

Fuentes de Información:

- PubMed
- Embase
- Scielo
- BVS (Biblioteca virtual de la salud)
- Literatura gris (Repositorios-Open grey).

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda, con base en la pregunta de investigación PECO se seleccionaron:

Palabras clave y MeSh:

- Risk Factor
- Resistance
- Carbapenem
- Gram negative bacteria.

Términos DeCS

- Factores de riesgo
- Resistencia
- Carbapenem
- Bacterias gram negativas

Ejemplo Motor de Búsqueda

- ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR ("risk"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "risk factor"[All Fields]) AND resistance[All Fields] AND ("carbapenems"[MeSH Terms] OR "carbapenems"[All Fields] OR "carbapenem"[All Fields]) AND ("gramme negative bacteria"[All Fields] OR "gram-negative bacteria"[MeSH Terms] OR ("gram-negative"[All Fields] AND "bacteria"[All Fields]) OR "gram-negative bacteria"[All Fields] OR ("gram"[All Fields] AND "negative"[All Fields] AND "bacteria"[All Fields]) OR "gram negative bacteria"[All Fields])

Criterios de Inclusión

- ✓ Estudios observacionales analíticos
- ✓ En seres humanos
- ✓ Adultos (18 o más años)
- ✓ Sobre factores asociados al desarrollo de resistencia a carbapenémicos
- ✓ Publicados desde el 01/01/2004 al 15/04/2015
- ✓ Estudios sin restricción de idioma
- ✓ El método de diagnóstico y evaluación de resistencia en los estudios debía ser claro, a través de antibiograma o mediante técnicas in vitro (Test de Hodge)

Criterios de Exclusión

- Estudios calificados por al menos uno de los revisores como mala, media o calidad metodológica no clasificable, de acuerdo a las herramientas FLC- Osteba y Newcatle-Ottawa.

Revisión Sistemática

Protocolo

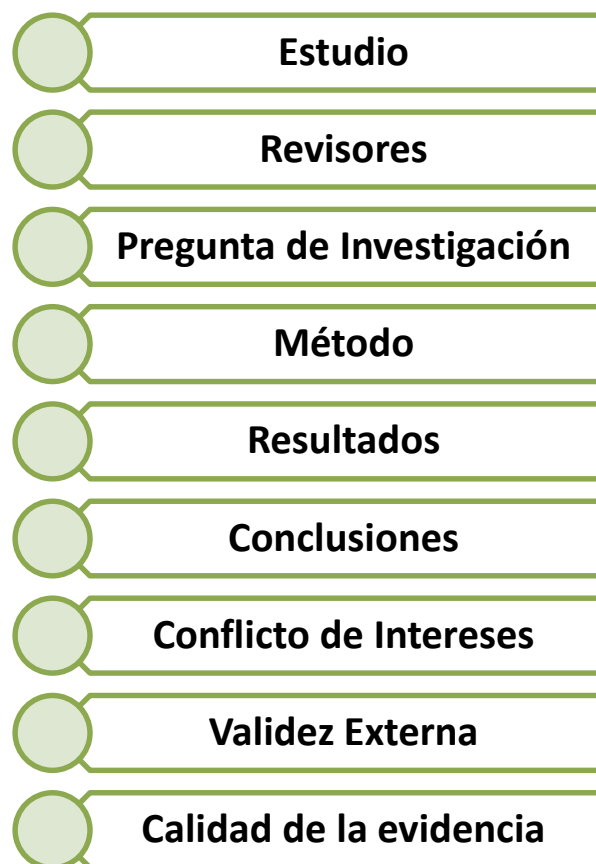
- 3 Evaluadores/revisores independientes.

Instrumento

- Fichas de lectura crítica (FLC) Osteba
- Escala de Newcastle–Ottawa (NOS)

FLC Osteba – Fichas de lectura crítica

- Desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco
- Versión 2.0 es una aplicación web gratuita
- Cada ficha contiene 10 áreas



FLC Osteba – Fichas de lectura crítica

10-Calidad del estudio

Éste es un resumen de lo que has contestado hasta ahora

Pregunta investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Resultados Los resultados están bien descritos, son útiles y precisos.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable

Teniendo en cuenta tus respuestas a las 6 áreas que aparecen en esta pantalla, valora la calidad de la evidencia aportada por el estudio que has analizado. A modo de orientación, considera las siguientes sugerencias.

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad Alta	Calidad Media	Calidad Baja
Resto criterios Regular	Calidad Media	Calidad Media	Calidad Baja
Resto criterios Mal	Calidad Baja	Calidad Baja	Calidad Baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas			

La calidad de la evidencia es

☐ Alta ☒ Media ☐ Baja ☐ No clasificable

ESCALA DE NEWCASTLE OTTAWA

3 Dominios

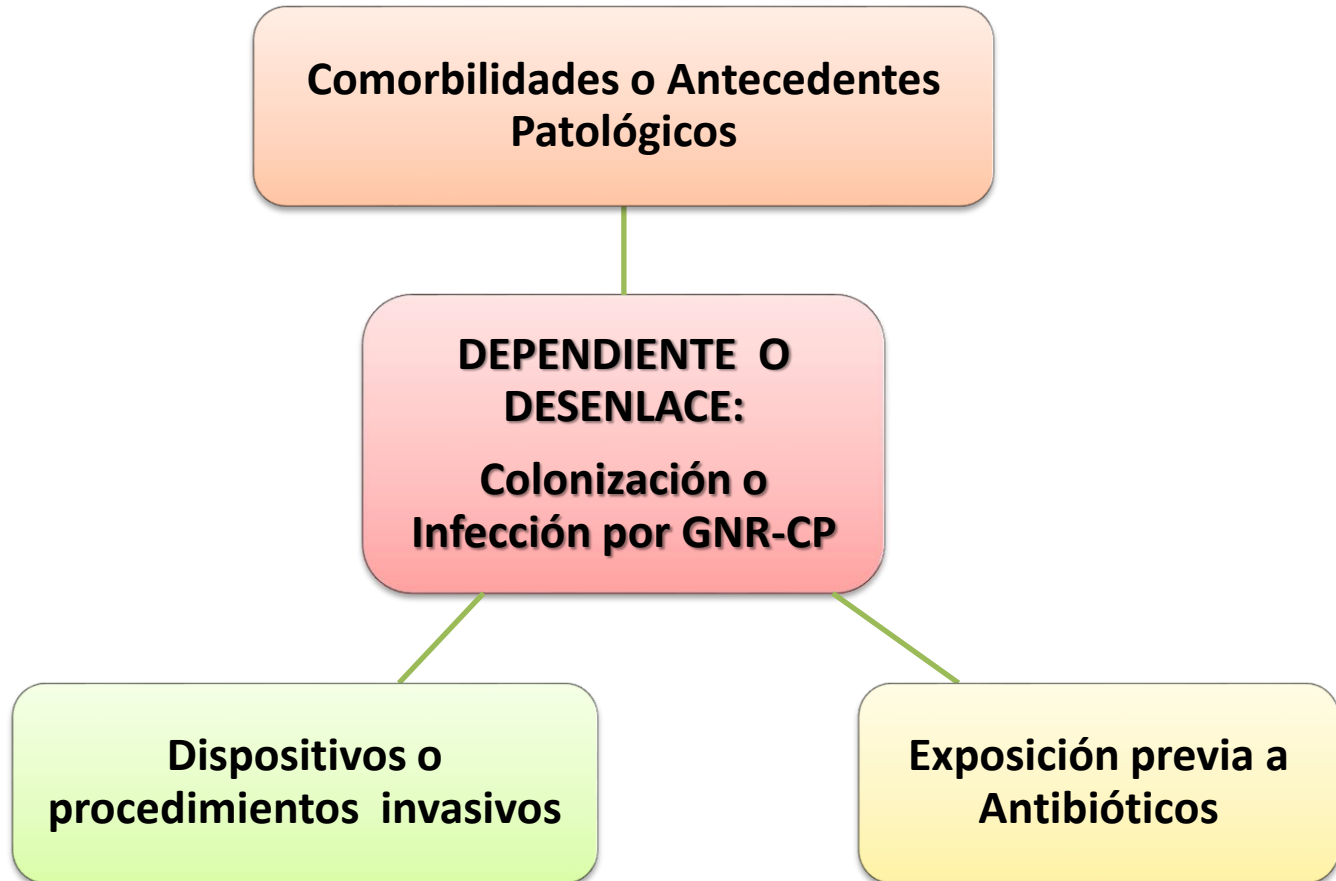
- **SELECCIÓN**
- **COMPARABILIDAD**
- **EXPOSICIÓN O DESENLACE**

Calidad alta 7 a 9 estrellas

Calidad moderada 4 y 6 estrellas

Calidad pobre entre 1 y 3 estrellas.

VARIABLES



ANEXOS: TABLA CODIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	SIGLA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION	
Sexo		Cualitativa	Nominal	1. 2.	Femenino Masculino
Antecedente de enfermedad pulmonar	EP	Cualitativa	Nominal		0. si 1. no
Antecedente de neoplasias/cáncer	CA	Cualitativa	Nominal		0. si 1. no
Antecedente diabetes	DM	Cualitativa	Nominal		0. si 1. no
Antecedente enfermedad hepática	EH	Cualitativa	Nominal		0. si 1. no
Antecedente enfermedad neurológica	EN	Cualitativa	Nominal		0.si 1. no
Antecedente enfermedad renal	ER	Cualitativa	Nominal		0.si 1. no
Estancia en UCI	UCI	Cualitativa	Nominal		0.si 1. no
Hospitalización	HOS	Cualitativa	Nominal		0.si 1. no
Terapia inmunosupresora	TI	Cualitativa	Nominal		0. si 1. no

ANEXOS: TABLA CODIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	SIGLA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION
Catéter venoso central	CVC	cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Cirugía	QX	Cualitativa	Nominal	0. si 1. no
Diálisis	DL	Cualitativa	Nominal	0. si 1. no
Sonda nasogástrica	SNG	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Sonda vesical	SV	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Traqueostomía	TQ	Cualitativa	Nominal	0. si 1. no
Ventilación mecánica	VM	Cualitativa	Nominal	0. si 1. no

ANEXOS: TABLA CODIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	SIGLA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION
Exposición previa a aminoglucósidos	AG	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a carbapenemes	CP	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a cefalosporinas de tercera generación	C3	Cualitativa	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a cefalosporinas segunda generación	C2	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a cefepime	CF	Cualitativa	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a colistina	CS	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a glicopéptidos	GP	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a linezolid	LZ	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a metronidazol	MZ	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a penicilina con inhibidor	PI	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a quinolonas	QL	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no

Calidad del dato

TIPO DE SESGO	ESTRATEGIA CONTROL
SELECCIÓN	Evaluación independiente por tres revisores, con previa estandarización y entrenamiento de la calificación de los estudios con cada una de las herramientas de selección. Búsqueda sin límite de idioma.
INFORMACION	Uso de instrumentos aceptados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios. Evaluación independiente por tres revisores.
CONFUSION	Exclusión de la revisión sistemática de los artículos en los que se identifiquen o sospechen sesgos que puedan comprometer la validez de los resultados. Evaluar dentro de la preselección las estrategias aplicadas para el control de las posibles variables confusión en los estudios.
PUBLICACIÓN	Búsqueda de literatura gris. Búsqueda en todas las bases de datos posibles.

Consideraciones éticas

- Según la resolución 8430 de 1993, artículo 11 se clasifica esta investigación «sin riesgo».
- Se basa en fuentes secundarias: revisión de artículos de literatura publicada.
- Se mantiene el respeto por los autores de los estudios
- Se realizó un análisis serio sin manipulación de los datos obtenidos

FLUJOGRAMA SELECCIÓN DE ARTICULOS

Búsqueda inicial (todas las bases de datos): 1683 referencias

Artículos seleccionados por base de datos con revisión de resúmenes

Pubmed: 87 artículos

Embase: 22 artículos

Scielo: 1 artículo

Scopus: 20 artículos

BVS: 1 artículo

Literatura gris: 1 artículo

Artículos repetidos excluidos:

n= 21

Artículos después de remover duplicados

n= 111

Artículos excluidos – los artículos no cumplen criterios de inclusión

n= 46

Artículos seleccionados para paso a los instrumentos

n= 65

Artículos excluidos:

Calificación regular n= 20

Calificación mala n= 9

Artículos seleccionados para análisis cualitativo

Calificación de alta calidad n = 36

RESULTADOS

Antecedentes	Factor de riesgo	Sin evidencia de asociación	Factor Protector	Subtotal de estudios
Estancia en uci	14	4	0	18
Estancia hospitalaria	4	10	0	14
Enfermedad pulmonar	3	8	1	12
Enfermedad neurológica	4	5	1	10
Enfermedad renal	2	9	0	11
Enfermedad renal aguda	2	0	0	2
Enfermedad renal crónica	1	5	0	6
Enfermedad hepática	1	7	1	9
Diabetes	1	15	0	16
Cáncer	1	13	2	16
Quimioterapia	1	2	0	3
Esteroides	1	2	0	3
Sexo masculino	4	10	0	14

RESULTADOS

Procedimientos invasivos	Factor de riesgo	Sin evidencia de asociación	Factor Protector	Subtotal de estudios
Catéter venoso central	6	10	0	16
Ventilación mecánica	8	8	0	16
Cateterismo vesical	8	8	0	16
Cirugía	3	9	1	13
Diálisis	4	2	0	6
Traqueostomía	2	3	0	5
Sonda nasogástrica	3	0	0	3
Endoscopia	2	1	0	3
Gastrostomía	1	0	0	1

RESULTADOS

Exposición previa a antibióticos	Factor de riesgo	Sin evidencia de asociación	Factor Protector	Subtotal de estudios
Carbapenémicos	20	1	0	21
Quinolonas	16	6	1	23
Glicopéptidos	13	3	0	16
Aminoglucósidos	4	11	0	15
Cefepime	6	1	0	7
Cefalosporinas de 3 generación	2	5	0	7
Cefalosporinas de 2 generación	1	6	0	7
Piperacilina Tazobactam	3	3	0	6
Ampicilina Tazobactam	2	2	0	4
Metronidazol	4	2	0	6
Colistina	4	0	0	4
Linezolid	2	0	0	2

RESULTADOS: SEXO

Sexo Masculino	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	1.44	[0.88 - 2.35]	0.08
Eagye, 2009	240	0.96	[0.49 – 1.86]	0.893
Hussein, 2013	317	1.3	[0.8 - 2.2]	0.27
Khetam, 2009	461	1.5	[0.9 – 2.4]	0.11
Lautenbach, 2010	2542	1.37	[1.03 – 1.81]	0.03
Lee, 2004	520	1.49	[0.94 – 2.37]	0.11
Linares, 2011	99	2	[0.75 - 5.2]	0.16
Orsi, 2011	100	1.77	[0.74 - 4.20]	NS
Orsi, 2013	143	1.79	[0.77 – 4.15]	0.13
Park, 2010	78	4.2	[1.5 – 12.2]	0.008
Park, 2011	99	4.5	[1.7 - 11.7]	0.002
Teena, 2013	274	1.60	[0.92 – 2.78]	0.094
Tuona, 2007	77	1.30	[0.45 – 3.85]	0.418

RESULTADOS: ESTANCIA HOSPITALARIA

Estancia Hospitalaria	n	OR	IC 95%	p
Baran, 2007	123	1.043	[1.03 - 1.084]	0.032
Branco, 2006	224	1.56	[0.89 - 2.73]	0.07
Jeona, 2008	184	1.02	[1 - 1.03]	0.012
Lautenbach, 2010	2542	1.28	[0.94 - 1.73]	0.1
Nouer, 2005	42	11	[2.37 - 51.10]	0.0009
Pinar, 2008	170	1.027	[1.002 - 1.054]	0.034
Schechner, 2005	70	2.37	[0.82 - 6.8]	0.106
Schwaber, 2008	163	9.9	[2.7 - 36.4]	0.001
Swaminathan, 2013	208	0.94	[0.86 - 1.01]	0.09
Tuona, 2007	77	0.64	[0.22 - 1.82]	0.277

RESULTADOS: ESTANCIA EN UCI

Estancia en UCI	n	OR	IC 95%	p
Baran, 2007	123	3.100	[1.398 — 6.873]	0.005
Branco, 2006	324	1.58	[0.99 - 2.54]	0.07
Eagye, 2009	240	0.99	[0.95 – 1.03]	0.735
Guilherme, 2009	245	3.54	[1.29 - 9.73]	0.03
Hussein, 2013	317	3.1	[1.7 - 5.6]	<0.001
Hyle, 2010	124	4.6	[2.0 – 10.3]	0.003
Jeona, 2008	184	1.60	[0.70 – 3.66]	0.261
Khetam, 2009	461	5.2	[3.1 – 8.5]	0.001
Kofteridis, 2014	244	12.19	[2.19 - 66.67]	0.004
Kwak, 2005	150	1.75	[0.62 – 4.97]	0.493
Lautenbach, 2010	2542	1.80	[1.37 – 2.38]	0.001
Lee, 2004	520	36.46	[19.28 – 68.96]	<0.0001
Linares, 2011	99	4.152	[1.322 – 13.041]	0.015
Murat, 2010	720	1.92	[1.440 – 2.576]	0.001
Orsi, 2013	143	4.17	[1.82 – 9.54]	0.001
Schwaber, 2008	163	9.6	[1.0 – 92.8]	0.05
Shilo, 2013	262	2.49	[1.18 – 5.37]	0.015
Teena, 2013	274	2.16	[1.22 – 3.83]	0.007
Tuona, 2007	77	4.55	[1.45 – 14.29]	0.006

RESULTADOS: ENFERMEDAD PULMONAR

Enfermedad Pulmonar	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	1.03	[0.54 - 1.91]	0.51
Jeona, 2008	184	0.7	[0.21 - 2.35]	0.565
Khetam, 2009	461	0.59	[0.3 - 1.1]	0.17
Kwak, 2005	150	0.55	[0.16 - 1.96]	0.485
Lee, 2004	520	0.97	[0.45 - 2.08]	1
Liew, 2013	80	3.61	[0.64 - 20.5]	0.15
Liu, 2012	75	21	[2.95 - 154.92]	0.002
Nouer, 2005	42	1.39	[0.20 - 9.45]	1
Park, 2010	76	5	[1.5 - 17.0]	0.01
Park, 2011	99	7,9	[2.5 - 25.0]	< 0.001
Schechner, 2005	70	2.05	[0.46 - 9.1]	0.435
Schwaber, 2008	163	0.2	[0.1 - 1.1]	0.07
Swaminathan, 2013	208	5.19	[1.07 - 25.31]	0.04

RESULTADOS: ENFERMEDAD RENAL

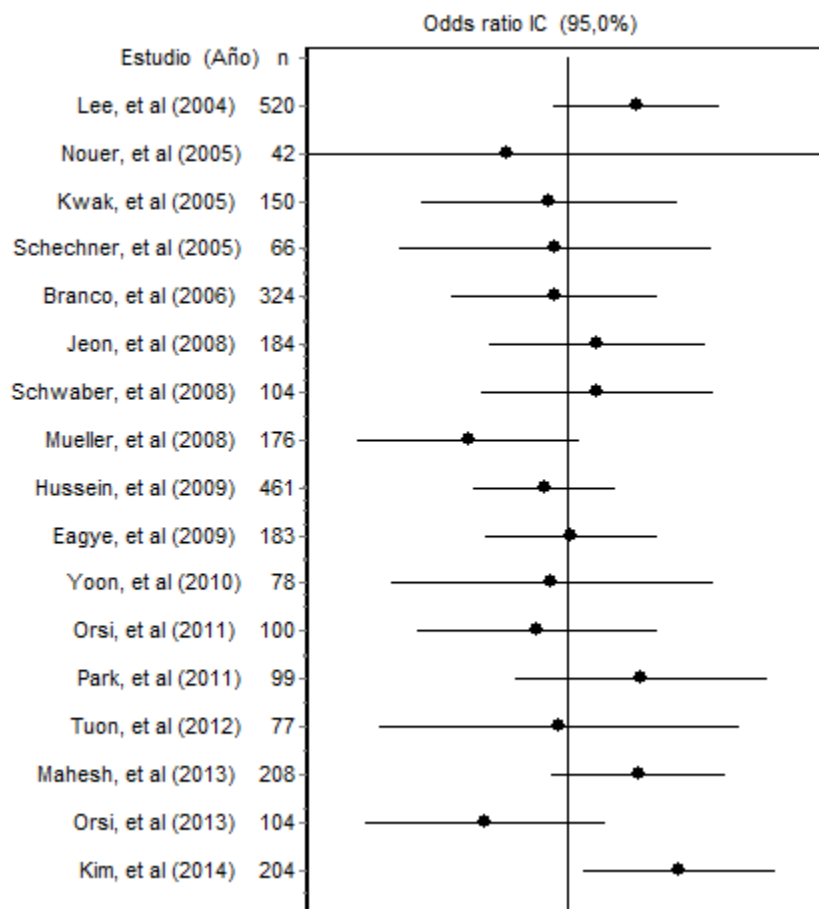
Enfermedad Renal Aguda	n	OR	IC 95%	p
Orsi, 2011	100	3.80	[1.27 - 11.37]	0.008
Orsi, 2013	143	6.23	[2.21 – 17.55]	0.001

Enfermedad Renal Crónica	n	OR	IC 95%	p
Hussein, 2013	317	1.7	[1 - 2.8]	0.041
Kofteridis, 2014	244	2.21	[1.05 - 4.68]	0.037
Liew, 2013	80	6.69	[0.69 - 64.7]	0.1
Orsi, 2011	100	1.23	[0.44 - 3.41]	NS
Tuona, 2007	77	4.93	[0.974 – 24.99]	0.039

RESULTADOS: ENFERMEDAD HEPÁTICA

Enfermedad Hepática	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	1.09	[0.53 - 2.24]	0.46
Eagye, 2009	240	1.25	[0.07 – 21.15]	0.875
Hussein, 2013	317	2.7	[1.2 - 6]	0.018
Jeona, 2008	184	1.68	[0.75 – 3.79]	0.209
Kwak, 2005	150	1.30	[0.31 – 5.40]	0.548
Lautenbach, 2010	2542	2.01	[0.89 – 4.09]	0.07
Lee, 2004	520	1.25	[0.61 – 2.55]	0.67
Orsi, 2011	100	1.44	{0.58 - 3.54} NS	
Orsi, 2013	143	0.24	[0.06 – 0.90]	0.01
Schwaber, 2008	163	0.2	[0.02 – 3.0]	0.25

RESULTADOS: DIABETES MELLITUS



RESULTADOS: ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

Enfermedad Neurológica	n	OR	IC 95%	p
Kim, 2014	204	0.50	[0.28 – 0.89]	0.021
Kofteridis, 2014	244	2.18	[1.24 - 3.85]	0.007
Nouer, 2005	42	0.42	[0.07–2.30]	0.45
Orsi, 2011	100	0.56	[0.21 - 1.43]	NS
Orsi, 2013	143	0.44	[0.17 – 1.33]	0.045
Park, 2010	78	6.4	[1.7–23.3]	0.007
Park, 2011	99	6.2	[2.2 - 17.6]	0.001
Schechner, 2005	70	0.98	[0.35 – 2.77]	0.974
Schwaber, 2008	163	6.7	[2.1 – 21.4]	0.001
Swaminathan, 2013	208	0.9	[0.47 – 1.72]	0.74

RESULTADOS: ONCOLÓGICAS

Cáncer	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	1.31	[0.52 - 3.13]	0.34
Eagye, 2009	240	0.78	[0.29 – 2.05]	0.608
Hussein, 2013	317	1.9	[1.1 - 3.3]	0.031
Jeona, 2008	184	1.00	[0.49 – 2.06]	1
Khetam, 2009	461	0.88	[0.5 – 1.5]	0.78
Kwak, 2005	150	1.75	[0.62 – 4.97]	0.248
Lautenbach, 2010	2542	0.57	[0.35 – 0.88]	0.009
Lee, 2004	520	0.87	[0.54 – 1.40]	0.65
Nouer, 2005	42	1.20	[0.28 – 5.07]	1.00
Park, 2010	78	0.7	[0.2 – 2.4]	0.76
Park, 2011	99	1.0	[0.4 - 2.4]	1
Schechner, 2005	70	1.33	[0.41 – 4.36]	0.634
Schwaber, 2008	163	1.7	[0.5 – 5.7]	0.37
Swaminathan, 2013	208	0.82	[0.28 – 2.42]	0.72
Tuona, 2007	77	1.97	[0.52 – 7.39]	0.24

RESULTADOS: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS – CATETER VENOSO CENTRAL

Catéter Venoso Central	n	OR	IC 95%	p
Eagye, 2009	240	1.32	[0.56 – 3.10]	0.524
Hussein, 2013	317	2.7	[1.6 - 4.6]	<0.001
Hyle, 2010	124	10.0	[3.0 – 33.1]	< 0,001
Jeona, 2008	184	1.20	[0.52 – 2.76]	0.670
Khetam, 2009	461	2.1	[1.2 – 3.6]	0.006
Kwak, 2005	150	0.72	[0.31 – 1.68]	0.452
Linares, 2011	99	2.152	[0,650 -7,124]	0.209
Nouer, 2005	42	2.78	[0.73 – 10.50]	0.13
Orsi, 2011	100	0.94	[0.40 - 2.18]	NS
Orsi, 2013	143	1.97	[0.82 – 4.74]	0.067
Park, 2010	78	5.3	[1.4 – 19.9]	0.02
Park, 2011	99	6.1	[2.4 - 15.5]	<0.001
Schechner, 2005	70	0.61	[0.17 – 2.20]	0.547
Swaminathan, 2013	208	0.77	[0.12 – 5.08]	0.79
Teena, 2013	274	0.62	[0.30 – 1.27]	0.18
Tuona, 2007	77	1.89	[0.53 – 6.67]	0.25

RESULTADOS: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS – VENTILACIÓN MECÁNICA

Ventilación Mecánica	n	OR	IC 95%	p
Hussein, 2013	317	1.8	[1.1 - 2.9]	0.016
Hyle, 2010	124	5.8	[2.1 – 16.2]	0.05
Jeona, 2008	184	0.91	[0.38 – 2.18]	0.823
Khetam, 2009	461	2.3	[1.3 – 3.7]	0.001
Kwak, 2005	150	0.84	[0.29 – 2.44]	0.753
Linares, 2011	99	3.752	[1.322 - 10.647]	0.013
Murat, 2010	720	1.5	[1.032 – 2.361]	0.035
Nouer, 2005	42	0.68	[0.15 – 3.11]	0.72
Orsi, 2011	100	0.96	[0.42 - 2.21]	NS
Orsi, 2013	143	2.00	[0.85 – 4.71]	0.058
Park, 2010	78	15.6	[0.9 – 825.2]	0.07
Park, 2011	99	17.5	[4.6 - 67.2]	<0.001
Schwaber, 2008	163	5.2	[0.9 – 30.7]	0.07
Swaminathan, 2013	208	11.53	[1.59 – 83.88]	0.02
Teena, 2013	274	3	[1.77 – 5.50]	0.001
Tuona, 2007	77	2.56	[0.87 – 7.69]	0.070

RESULTADOS: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS – CATETERISMO VESICAL

Sonda Vesical	n	OR	IC 95%	p
Eagye, 2009	240	2.51	[1.21 – 5.20]	0.013
Jeona, 2008	184	0.84	[0.37 – 1.91]	0.674
Kwak, 2005	150	0.57	[0.23 – 1.37]	0.204
Liew, 2013	80	11.24	[1.08 -117.62]	0.04
Nouer, 2005	42	1.80	[0.49 – 6.62]	0.37
Orsi, 2011	100	1.70	[0.59 - 4.85]	NS
Orsi, 2013	143	14.3	[1.81 – 113.2]	0.001
Park, 2010	78	12.8	[3.8 – 42.8]	<0.001
Park, 2011	99	6.6	[2.6 - 16.8]	<0.001
Prabaker, 2012	180	9.3	[3.0 – 28.5]	0.001
Schechner, 2005	70	0.64	[0.20 – 2.10]	0.568
Schwaber, 2008	163	6.0	[2.0 – 18.2]	0.002
Shilo, 2013	262	2.09	[1.2 – 3.63]	0.008
Swaminathan, 2013	208	1.6	[0.44 – 5.73]	0.47
Teena, 2013	274	1.5	[0.64 – 3.50]	0.34
Tuona, 2007	77	2.00	[0.50 – 8.33]	0.259

RESULTADOS: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS – CIRUGÍA

Cirugía	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	1.59	[1.00 - 2.53]	0.03
Jeona, 2008	184	1.17	[0.54 – 2.59]	0.686
Kofteridis, 2014	244	4.05	[1.09 - 14.93]	0.036
Kwak, 2005	150	0.90	[0.40 – 2.04]	0.804
Lee, 2004	520	1.96	[1.26 – 3.04]	0.004
Nouer, 2005	42	3.45	[0.82 – 14.50]	0.13
Orsi, 2011	100	2.21	[0.86 - 5.63]	0.048
Orsi, 2013	143	0.37	[0.17 – 0.83]	0.01
Park, 2010	78	0.9	[0.4 – 2.4]	>0.99
Park, 2011	99	1.7	[0.7 - 4.0]	0.27
Schwaber, 2008	163	0.8	[0.2 – 3.2]	0.76
Shilo, 2013	262	3.94	[1.85 – 8.37]	0.0002
Tuona, 2007	77	1.03	[0.30 – 3.53]	0.604

RESULTADOS: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Diálisis	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	6.62	[2.08 - 21.0]	0.001
Hussein, 2013	317	6.5	[3 - 13.9]	<0.001
Murat, 2010	720	2.943	[1.798 - 4.817]	<0.01
Nouer, 2005	42	10.80	[1.07 - 109]	0.03
Schechner, 2005	70	0.93	[0.16 - 5.50]	1.0
Swaminathan, 2013	208	2.00	[0.33 - 12.24]	0.45

Traqueostomía	n	OR	IC 95%	p
Mueller, 2013	176	5.13	[2.1 - 12.4]	<0.001
Orsi, 2011	100	1.88	[0.72 - 4.91]	NS
Orsi, 2013	143	1.31	[0.50 - 3.43]	0.29
Prabaker, 2012	180	10.3	[3.3 - 31.8]	0.001
Schechner, 2005	70	1.95	[0.26 - 14.86]	0.606

Sonda Nasogástrica	n	OR	IC 95%	p
Mueller, 2013	176	2.4	[1.2 - 4.8]	0.013
Park, 2011	99	7.9	[2.8 - 22.4]	<0.001
Park, 2010	78	22.2	[5.5 - 90.5]	<0.001

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS - CARBAPENÉMICOS

Carbapenémicos	n	OR	IC 95%	p
Ahn, 2014	171	4.56	[1.44 - 14.46]	0.01
Branco, 2006	324	27.72	[11.94 - 64.37]	<0.001
Evangelos, 2011	302	8.52	[4.74 – 15.29]	0.001
Hussein, 2013	317	5	[2.9 - 8.6]	<0.001
Hyle, 2010	124	18.2	[2.6 – 130.0]	< 0.001
Jeona, 2008	184	6.50	[2.33 – 18.16]	0.001
Khetam, 2009	461	3.26	[1.9 – 5.4]	0.001
Kim, 2014	204	5.58	[1.75 – 17.83]	0.004
Kwak, 2005	150	28.68	[9.08 – 90.55]	0.001
Lautenbach, 2010	2542	10.72	[6.43 – 17.82]	0.001
Liew, 2013	80	10.63	[1.88 - 59.94]	<0.01
Linares, 2011	99	18.52	[3.75 - 116.46]	0.001
Mueller, 2013	176	20.68	[2.4 – 177.1]	0.001
Nouer, 2005	42	5.20	[0.82 – 33.00]	0.15
Orsi, 2011	100	8.40	[2.92 - 24.14]	<0.001
Orsi, 2013	143	7.74	[1.70 – 35.02]	0.008
Park, 2010	78	4.7	[0.3 – ∞]	0.28
Park, 2011	99	12.0	[2.4 - 59.6]	0.001
Routs, 2013	799	1.079	[1.022 – 1.139]	0.006
Swaminathan, 2013	208	6.67	[2.83 – 15.72]	<0.001
Teena, 2013	274	4.20	[1.78 – 9.87]	0.001
Tuona, 2007	77	4.17	[1.52 – 11.11]	0.004
Vitkasuskiene, 2013	99	10.1	[1.16 – 87.20]	

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS - QUINOLONAS

Quinolonas	n	OR	IC 95%	p
Ahn, 2014	171	2.82	[1.14 - 6.99]	0.03
Branco, 2006	324	2.53	[1.37 - 4.67]	0.002
Evangelos, 2011	302	3.75	[2.09 – 6.74]	0.001
Falagas, 2007	106	4.54	[1.78 – 11.54]	0.001
Hussein, 2013	317	3.5	[2.1 - 6]	<0.001
Jeona, 2008	184	0.94	[0.46 – 1.90]	0.858
Khetam, 2009	461	2.68	[1.6 – 4.4]	0.001
Kim, 2014	204	2.39	[1.07 – 5.35]	0.034
Kwak, 2005	150	0.26	[0.07 – 0.97]	0.045
Lautenbach, 2010	2542	2.73	[1.99 – 3.73]	0.001
Lee, 2004	520	2.57	[1.56 – 4.25]	0.0001
Liew, 2013	80	5.29	[1.46 - 19.1]	0.01
Linares, 2011	99	1.33	[0.222 - 7.979]	0.753
Mueller, 2013	176	1.04	[0.5 – 2.2]	0.922
Nouer, 2005	42	17.30	[2.91 – 103]	0.0008
Orsi, 2011	100	1.52	[0.66 - 3.52]	NS
Orsi, 2013	143	1.67	[0.75 – 3.71]	0.11
Park, 2010	78	2.1	[0.7 – 6.2]	0.25
Park, 2011	99	5.3	[2.1 - 13.6]	0.001
Schechner, 2005	70	4.27	[1.10 – 16.6]	0.040
Schwaber, 2008	163	7.2	[1.1 – 49.4]	0.04
Swaminathan, 2013	208	3.27	[1.67 – 6.43]	0.001
Tuona, 2007	77	0.83	[0.07 – 10.00]	0.684
Vitkasuskiene, 2013	99	3.6	[1.13 – 11.51]	

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS - GLICOPÉPTIDOS

Glicopéptidos	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	7.32	[4.09 - 13.09]	0.001
Hussein, 2013	317	3.5	[2.1 - 5.8]	<0.001
Jeona, 2008	184	3.53	[1.52 – 8.20]	0.007
Khetam, 2009	461	2.98	[1.8 – 4.8]	0.001
Kwak, 2005	150	3.54	[1.47 – 8.54]	0.003
Lee, 2004	520	9.29	[4.99 – 17.281]	<0.000
Liew, 2013	80	10	[2.21 - 45.51]	<0.01
Mueller, 2013	176	3.42	[1.6 – 7.2]	0.0009
Nouer, 2005	42	6.00	[1.35 – 26.60]	0.02
Orsi, 2011	100	2.43	[0.97 - 6.04]	0.03
Orsi, 2013	143	1.33	[0.53 – 3.38]	0.28
Park, 2010	78	19.1	[4.7 – 77.1]	<0.001
Park, 2011	99	5.5	[1.9 - 15.6]	0.001
Pinar, 2008	170	2.882	[1.130 - 7.349]	0.027
Schechner, 2005	70	0.93	[0.08 – 10.86]	1.0
Swaminathan, 2013	208	6.86	[3.10 – 15.15]	<0.001

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS - AMINOGLUCÓSIDOS

Aminoglucósidos	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	3.69	[2 .03 - 6.69]	0.001
Evangelos, 2011	302	2.82	[1.22 – 6.51]	0.013
Hussein, 2013	317	3	[1.5 - 6.1]	0.002
Jeona, 2008	184	0.88	[0.32 – 2.40]	0.803
Khetam, 2009	461	1.19	[0.5 – 2.6]	0.66
Kwak, 2005	150	0.74	[0.25 – 2.18]	0.221
Lautenbach, 2010	2542	1.34	[0.95 – 1.86]	0.09
Lee, 2004	520	1.76	[1.02 – 3.05]	0.06
Liew, 2013	80	10.3	[2.31 - 45.92]	<0.01
Mueller, 2013	176	4.1	[1.1 – 16.0]	0.030
Nouer, 2005	42	1.39	[0.20 – 9.45]	1.00
Orsi, 2011	100	1.57	[0.54 - 4.49]	NS
Orsi, 2013	143	0.55	[0.13 – 2.27]	0.21
Park, 2010	78	3.1	[1.2 – 8.1]	0.03
Schechner, 2005	70	4.00	[0.34 – 46.68]	0.276
Swaminathan, 2013	208	2.25	[0.69 – 7.31]	0.18
Teena, 2013	274	2.56	[1.07 – 6.14]	0.03

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS – CEFALOSPORINAS / CEFEPIME

Cefepime	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	3.35	[1.91 - 5.89]	0.001
Linares, 2011	99	3.6	[1.206 - 10.741]	0.022
Liu, 2012	75	28.05	[2.92 - 269.85]	0.004
Nouer, 2005	42	7.22	[1.19 – 44.00]	0.03
Swaminathan, 2013	208	6.2	[2.41 – 15.94]	<0.001
Teena, 2013	274	2.77	[1.58 – 4.86]	0.001
Tuona, 2007	77	0.77	[0.28– 2.23]	0.419

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS – CEFALOSPORINAS 3era GENERACIÓN

Cefalosporina de 3era Generación	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	3.65	[1.88 - 7.22]	0.001
Jeona, 2008	184	1.31	[0.60 – 2.87]	0.495
Kwak, 2005	150	1.71	[0.76 – 3.89]	0.191
Lee, 2004	520	2.75	[1.77 – 4.27]	0.0001
Orsi, 2011	100	2.41	[0.85 - 6.79]	NS
Park, 2010	78	9.6	[1.3 – 171.3]	0.02
Park, 2011	99	1.6	[0.7 - 3.7]	0.39
Tuona, 2007	77	0.50	[0.15 – 1.67]	0.203

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS – CEFALOSPORINAS 2da GENERACIÓN

Cefalosporina de 2da Generación	n	OR	IC 95%	p
Evangelos, 2011	302	0.69	[0.37 – 1.29]	0.236
Jeona, 2008	184	0.12	[0.02 – 1.01]	0.051
Kwak, 2005	150	1.64	[0.30 – 8.91]	1.0
Lee, 2004	520	0.48	[0.17 – 1.39]	0.24
Orsi, 2011	100	4.44	[1.07 - 18.38]	0.019
Orsi, 2013	143	0.44	[0.04–4.40]	0.27
Park, 2011	99	1.7	[0.7 - 4.6]	0.17

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS – PENCILINA CON INHIBIDOR

Penicilina con Inhibidor	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	2.79	[1.51 - 5.16]	<0.001
Jeona, 2008	184	1.21	[0.22 – 6.65]	0.827
Khetam, 2009	461	1.75	[1.0 – 2.8]	0.03
Kwak, 2005	150	2.07	[0.18 – 24.15]	0.311
Lee, 2004	520	0.64	[0.32 – 1.31]	0.29
Linares, 2011	99	2.6	[1.083 - 6.648]	0.033
Park, 2011	99	7.8	[2.2 - 26.9]	0.001
Pinar, 2008	170	6.425	[2.187 - 18.875]	0.001
Schechner, 2005	70	2.81	[0.57 – 13.81]	0.227
Swaminathan, 2013	208	3.23	[1.73 – 6.02]	<0.001
Teena, 2013	274	5	[2.26 – 10.85]	0.001
Tuona, 2007	77	1.64	[0.42 – 6.34]	0.351

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS – METRONIDAZOL

Metronidazol	n	OR	IC 95%	p
Branco, 2006	324	3.37	[1.95 - 5.82]	0.001
Evangelos, 2011	302	1.24	[0.68 – 2.27]	0.488
Jeona, 2008	184	3.02	[1.39 – 6.56]	0.005
Kwak, 2005	150	2.00	[0.71 – 5.68]	0.364
Liew, 2013	80	4.17	[1.07 - 16.13]	0.03
Schechner, 2005	70	2.71	[0.65 – 11.30]	0.258
Swaminathan, 2013	208	3.44	[1.64 – 7.24]	0.001

RESULTADOS: EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS

Colistina	n	OR	IC 95%	p
Hussein, 2013	317	12.1	[4.4 - 32.8]	<0.001
Khetam, 2009	461	6.36	[1.9 – 20.5]	0.003
Routs, 2013	799	1.113	[1.046 – 1.184]	0.001
Shilo, 2013	262	2.04	[1.04 – 4.02]	0.036

Linezolid	n	OR	IC 95%	p
Swaminathan, 2013	208	7	[1.59 – 30.8]	0.01
Teena, 2013	274	4.60	[2.0 – 10.7]	0.001

DISCUSIÓN: ENFERMEDAD PULMONAR

- En EPOC puntualmente, se evidenció un comportamiento como factor de riesgo independiente con un OR ajustado de hasta 21.38 IC 95% [2.95-154.92] valor de p 0.002 en un estudio.
- Gran amplitud del intervalo de confianza.
- Comportamiento fue consistente en 3 estudios más Park et al (30), (33), Swaminathan et al (34), todos estadísticamente significativos .
- Sin embargo en los estudios restantes 8 que evaluaron esta variable, no se encontró asociación significativa.

DISCUSIÓN: ENFERMEDAD RENAL

- En insuficiencia renal crónica sin terapia dialítica cinco estudios no encontraron asociación significativa (40–44)
- Dos estudios del mismo autor, evaluaron por separado insuficiencia renal aguda encontrando que es un factor de riesgo importante: 2013 (41) OR 6.23 [2.21–17.55] valor de p 0.001; 2011
OR 3.80 IC 95% [1.27 - 11.37] p 0.008. Orsi et al.

DISCUSIÓN:DIABETES MELLITUS

- Un estudio con OR ajustado de 2,82 IC 95% [1,25-6,38]
- 15 estudios restantes sin asociación.
- Sería pertinente estratificar los pacientes diabéticos según su control metabólico al momento del ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

- No se observa en general una asociación clara con mayor riesgo de infección por GNR-CBP (30,34–36,38,46,48–52) en pacientes con enfermedades oncológicas.
- No se encontró asociación con la medicación inmunosupresora como corticoides.
- En quimioterapia no se encontró asociación (47,50) excepto en el estudio de Liew (43) que encontró un OR de 3,73 IC 95% [1,19-11,7] p 0,02
- Un único estudio reporta aspirado de medula ósea como factor de riesgo OR 16.41 [1.57-171.73] p 0.02)
- Un solo estudio describió la relación de falla cardíaca y presencia de este tipo de resistencia (48) OR 2.36 IC 95% [1.15–4.83] p 0.019

DISCUSIÓN

- La estancia en unidad de cuidado intensivo es un claro factor riesgo, demostrado con contundencia en la mayoría de los estudios (41,42,44,45,50,54), pese a que se exploró como variable categórica en la mayor parte de los artículos, valdría la pena explorar por días de exposición.
- Shilo 2013, realizó un estudio de colonización con bacteriuria como factor predictor de muerte, diseño de casos y controles 1:1 controles; paciente con urocultivo positivo para *Klesiella sp* resistente a CPB versus *Klebsiella sp.*, sensible. Se observó un aumento crudo de la mortalidad sin embargo no hay significancia estadística, puede obedecer al pequeño tamaño de la muestra y al diseño retrospectivo del estudio

DISCUSIÓN

- En cuanto a procedimientos invasivos, se observó que la ventilación mecánica, el cateterismo vesical y la sonda nasogástrica muestran una asociación estadísticamente significativa en la mayoría de los estudios que los exploraron como factor de riesgo para adquirir GNR-CP en el hospital.
- En la mayoría de los estudios no se encontró relación con catéter venoso central, ni con intervenciones quirúrgicas. Solo llama la atención gastrostomía (Prabaker, OR 38.5 (4.9–301.4) valor de p 0.001)

DISCUSIÓN

Principales antibióticos que aumentan el riesgo de desarrollar resistencia de CP:

- Carbapenémicos
 - Quinolonas
 - Cefepime
 - Metronidazol y Colistina con 4 estudios cada uno
 - Linezolid 2 estudios
-
- No hay una asociación contundente con la exposición previa a penicilinas con inhibidor (ampicilina sulbactam y piperacilina tazobactam), los macrólidos (35,38,42,44,53) y aminoglucósidos (47)

CONCLUSIONES

- Hay hallazgos que sugieren que la insuficiencia renal aguda es factor de riesgo para colonización o infección en medio hospitalario por GNR-CBP.
- En cuantos a las demás comorbilidades exploradas hay amplia divergencia en los resultados.
- No se encontró una relación clara como factor de riesgo respecto a medicación inmunosupresora, incluyendo los esteroides y la quimioterapia.
- Deben ampliarse estudios sobre sonda nasogástrica, aspirado de medula ósea y gastrostomía como probables factores de riesgo.
- La exposición previa a antibióticos como carbapenémicos, quinolonas, cefepime, glicopéptidos, metronidazol, linezolid y colistina son los principales factores de riesgo para adquirir GNR-CBP.
- Otros medicamentos como la tigeciclina ameritan más estudios.

CONCLUSIONES

- Limitaciones de los estudios: alta variabilidad de los tamaño de muestra
- Ninguno de los artículos publicó un cálculo apropiado de tamaño mínimo de muestra necesario.
- Se exploraban diferentes variables en cada estudio, las más frecuentes a la mayoría de estudios Diabetes mellitus, catéter venoso o arterial central y uso previo de antibióticos.
- Se sugiere la realización de estudios con enrolamiento de los pacientes de forma prospectiva, un tamaño de muestra adecuado calculado previamente y preferiblemente multicéntricos, para aumentar la validez externa.



DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés, ni financiamiento de ningún particular.



GRACIAS

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Kattan JN, Villegas M V., Quinn JP. New developments in carbapenems. Clin Microbiol Infect [Internet]. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2008;14(12):1102–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02101.x>
- 2. Luna CM, Rodriguez-noriega E, Bavestrello L, Guzmán-blanco M. Gram-Negative Infections in Adult Intensive Care Units of Latin America and the Caribbean. 2014;2014.
- 3. Patel G, Bonomo R a. “Stormy waters ahead”: Global emergence of carbapenemases. Front Microbiol. 2013;4(MAR):1–17.
- 4. Casellas J. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2011;30(6):519–28. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6.pdf>
- 5. Andrade V. Emergencia de la resistencia a carbapenemes en Pseudomonas aeruginosa productora de metalo-betalactamasas. Bioquímica. 2005;30(2).
- 6. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. Clin Infect Dis. 2011;53(1):60–7.
- 7. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): An emerging cause of multidrug-resistant infection. J Antimicrob Chemother. 2010;65(6):1119–25.
- 8. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. Braz J Infect Dis. 2004;8(1):25–79.
- 9. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538–82.

BIBLIOGRAFÍA

- 10. Maya JJ, Ruiz SJ, Blanco VM, Gotuzzo E, Guzman-Blanco M, Labarca J, et al. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2013;11(7):657–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23879607>
- 11. Suarez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas M V. Mecanismos de resistencia *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio*. 2006;10(2):85–93.
- 12. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;73(4):354–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007>
- 13. Villegas M V., Kattan JN, Correa A. *Acinetobacter baumannii* con carbapenemasa OXA-23 en Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;24(6):2007.
- 14. Hernández-gómez C, Blanco VM, Motoa G, Correa A, Maya JJ, Cadena E De, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica*. 2014;34(1):91–100.
- 15. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):47–53.
- 16. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(March):159–66.
- 17. Tafur D, Villegas V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*. 2008;12(3):217–26.
- 18. Patel G, Bonomo R a. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(5):555–70.
- 19. Teo J, Cai Y, Tang S, Lee W, Tan TY, Tan TT, et al. Risk factors, molecular epidemiology and outcomes of ertapenem-resistant, carbapenem-susceptible enterobacteriaceae: A case-case-control study. *PLoS One*. 2012;7(3):1–8.

BIBLIOGRAFÍA

- 20. Lambiase A, Piazza O, Rossano F, Del Pezzo M, Tufano R, Catania MR. Persistence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in an Italian intensive care unit during a forty-six month study period. *New Microbiol.* 2012;35(2):199–206.
- 21. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: Diseminación de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* en Latinoamérica. 2010;2–6.
- 22. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. 2011.
- 23. Cortes JA, Leal AL, Montañez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzman L. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *Brazilian J Infect Dis.* 2013;17(3):346–52.
- 24. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4(1):1. Available from: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>
- 26. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 : elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;7647:1–25.
- 27. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). 2006.
- 28. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2013. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 29. Carson K-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. *BMC Medical Research Methodology*; 2014;14(1):45. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/45>

BIBLIOGRAFÍA

- 30. Park YS, Lee H, Chin BS, Han SH, Hong SG, Hong SK, et al. Acquisition of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: Risk factors and resistance mechanisms to carbapenems. *J Hosp Infect*. 2011;79(1):54–8.
- 31. Caballero A, Torres-Duque C a., Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
- 32. Liu SW, Chang HJ, Chia JH, Kuo AJ, Wu TL, Lee MH. Outcomes and characteristics of ertapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a university hospital in Northern Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC; 2012;45(2):113–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2011.09.026>
- 33. Park YS, Lee H, Lee KS, Hwang SS, Cho YK, Kim HY, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases-a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;36(5):430–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.049>
- 34. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2013;34(8):809–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838221>
- 35. Lee S, Kim NJ, Choi S, Hyong T, Chung J, Woo J, et al. Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* : a Case-Control Study Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* : a Case-Control Study. 2004;48(1):224–8.
- 36. Noue SA, Nucci M, Moreira BM. Risk Factors for Acquisition of Multidrug-Resistant. *Society*. 2005;49(9):3663–7.
- 37. Kim T, Chong YP, Park SY, Jeon M-H, Choo EJ, Chung J-W, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: a multicenter study in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;78(4):457–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462178>
- 38. Ahn JY, Song JE, Kim MH, Choi H, Kim JK, Ann HW, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea: A matched case-control study. *Am J Infect Control* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;42(6):621–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2014.02.024>
- 39. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vrtizili S, Chelvatzoglu FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: A matched case - Control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):1124–30.

BIBLIOGRAFÍA

- 40. Orsi GB, García-Fernández a., Giordano a., Venditti C, Bencardino a., Gianfreda R, et al. Risk factors and clinical significance of ertapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;78(1):54–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2011.01.014>
- 41. Orsi GB, Bencardino a., Vena a., Carattoli a., Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: Results of a double case-control study. *Infection*. 2013;41(1):61–7.
- 42. Hussein K, Raz-Pasteur a., Finkelstein R, Neuberger a., Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;83(4):307–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2012.10.012>
- 43. Liew Y-X, Tan T-T, Lee W, Ng J-L, Chia D-Q, Wong G-C, et al. Risk factors for extreme-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control* [Internet]. Elsevier Inc; 2012;41(2):140–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.025>
- 44. Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. Elsevier Editora Ltda; 2012;16(4):351–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.06.009>
- 45. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(10):741–6.
- 46. Branco Fortaleza CM, Freire MP, Filho DDCM, 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(9):901–6.
- 47. Mueller MR, Hayden MK, Fridkin SK, Warren DK, Phillips L, Lolans K, et al. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to both ciprofloxacin and imipenem: A risk factor and laboratory analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(7):565–70.
- 48. Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high-level-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(8):746–52.
- 49. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028–33.
- 50. 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(7):666–71.

BIBLIOGRAFÍA

- 51. Vitkauskienė A, Dambrauskienė A, Cerniauskienė K, Rimdeika R, Sakalauskas R. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis*. 2012;(February 2012):1–6.
- 52. Kwak YG, Choi S-H, Choo EJ, Chung J-W, Jeong J-Y, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist*. 2005;11(2):165–9.
- 53. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;62(4):402–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.014>
- 54. Linares CJ. Factores de riesgo para infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital universitario de tercer nivel. Bogotá 2009-2010. Universidad del Rosario, Universidad CES; 2011.
- 55. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, et al. : A Multihospital Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;000–000.
- 56. Shilo S, Assous M V., Lachish T, Kopuit P, Bdolah-Abram T, Yinnon a. M, et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: A case-control study. *Infection*. 2013;41(2):503–9.
- 57. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumbelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: Results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1383–91.
- 58. Chopra T, Marchaim D, Awali R a., Krishna A, Johnson P, Tansek R, et al. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6270–5.
- 59. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1253–61.